REPUBLICA DE COLOMBIA

SIC SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE 00 90148

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 00090148 00000000 Folios: 325
Fecha (AMD): 2000-11-24 16:47:55
Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombre y Apellidos o Razón Social: SUGEN, INC

Nº de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Departamento o Estado: CALIFORNIA

Ciudad: SAN FRANCISCO

Dirección: 230 East Grand Avenue, South San Francisco, California 94080-4811 USA

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 numero 93-43 oficina 404, Santafe de Bogotá, D.C.A.

DATOS DEL INVENTOR Son (2) Inventores

(72) Nombre del Inventor (es)	Nacionalidad
1) SHENOY, Narmada	Estadounidense
2) SORASUCHART, Waranush	

Dirección y Domicilio	
1) 1786 Karameos Court Sunnyvale, California 94087 USA	
2) 230 East Grand Avenue, South San Francisco, California 94080-4811 USA	

Identificación:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: FORMULACIONES PARA AGENTES FARMACÉUTICOS IONIZABLES COMO ÁCIDOS LIBRES O BASES LIBRES

PRIORIDAD REIVINDICADA Sí ☒ No ☐

(33) ESTADOS UNIDOS (32) NOVIEMBRE 24, 1999 (31) Nº Solicitud 60/167 544

Fuente Normativa Convenio de París Art 4°

CLASIFICACION INTERNACIONAL A 61 K 31/404, 31/12, 31/40

SOLPA382 LCD/ SRR

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00090148 00000000 Folios 325
Fecha (AMD). 2000-11-24 16.47.55
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 72.448
FECHA . NOVIEMBRE 23 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No PAGO	Vr PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2041709	608,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608.000.00
		TOTAL . $	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Formulaciones de indolinonas cuyos compuestos son ionizables como ácidos libres o como bases libres. La formulación es adecuada para administración parenteral o administración oral, donde la formulación comprende una indolinona sustituida ionizable, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico. El término "indolinona sustituida ionizable" incluye 2-indolinonas sustituidas con pirrol las cuales, además de ser opcionalmente sustituibles en las porciones pirrol y 2-indolinona del compuesto, son necesariamente sustituidas en la porción pirrol con una o más cadenas de hidrocarburos que están a su vez sustituidas con al menos un grupo polar. Las formulaciones y los compuestos en sí son útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con la proteína quinasa según se indica.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea PersonaJurídica	☐
Poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C.	☐
Recibo de la tasa respectiva	☒
Se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)	☐
Traducciòn oficial	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietario según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para resumen o para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA DEL APODERADO C.C. 41.654.882 TP Nº 20824 CSJ

RESUPF382

FORMULACIONES PARA AGENTES FARMACÉUTICOS IONIZABLES COMO ÁCIDOS LIBRES O BASES LIBRES

La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de los EEUU Nº 60/167544, presentada el 24 de Noviembre de 1999, que se incorpora a modo de referencia en la presente documentación.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee formulaciones para compuestos, tales como 2- indolinonas sustituidas con pirroles, compuestos que son ionizables como ácidos libres o bases libres. También se proveen métodos para hacer y usar las formulaciones de la invención.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La siguiente descripción de los antecedentes de la invención se provee para ayudar a comprender la invención, pero no se admite para describir o constituir la técnica anterior a la invención. Existen varios métodos disponibles para administrar agentes terapéuticos a un paciente. Tales métodos incluyen la administración por vía parenteral, oral, ocular, nasal, tópica y transmucósica. Existen variaciones de estos distintos tipos de administraciones. Por ejemplo, la administración parenteral incluye la inyección intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intraósea e intramedular. El modo elegido de administración debería tener en cuenta la naturaleza del compuesto terapéutico y de la enfermedad a tratar.

Algunos agentes farmacéuticos potenciales son hidrofóbicos y típicamente tienen una muy baja solubilidad en agua y, así, una baja biodisponibilidad oral. Las distintas técnicas relacionadas con la solubilización de compuestos hidrofóbicos incluyen aquellas descriptas por Praveen et al,

Patente de los EEUU Nº 5314685 y por Fernandes et al, Patente de los EEUU Nº 4992271, quedando ambas incorporadas en la presente documentación a modo de referencia en toda su extensión, incluyendo cualquier figura, tabla y dibujo.

Una medida de la utilidad potencial de una formulación oral de un nuevo agente farmacéutico es la biodisponibilidad observada después de la administración oral de la formulación. varios factores pueden afectar la biodisponibilidad oral de la droga. estos factores incluyen la solubilidad en agua, la absorción de la droga a través del tracto gastrointestinal, la estabilidad de la droga en el tracto gastrointestinal y el efecto del primer pasaje. la solubilidad en agua es uno de los factores más importantes. la biodisponibilidad oral de una formulación en solución acuosa de una droga se usa generalmente como una referencia de la biodisponibilidad ideal contra la cual se miden otras formulaciones orales. resultan deseables aquéllas formulaciones de drogas que aumentan la biodisponibilidad relativa de la droga en comparación con una solución acuosa, especialmente con compuestos hidrofóbicos

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención presenta formulaciones de compuestos, tales como indolinonas, que son ionizables como ácidos libres o bases libres.

En un aspecto, la invención presenta una formulación adecuada para

administración parenteral o administración oral, que comprende una indolinona sustituida ionizable, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

El término "indolinona sustituida ionizable" tal como aquí se lo utiliza incluye 2-indolinonas sustituidas con pirrol las cuales, además de estar opcionalmente sustituidas en las porciones pirrol y 2-indolinona del compuesto, están necesariamente sustituidas en la porción pirrol con una o más cadenas de hidrocarburos que a su vez están sustituidas con al menos un grupo polar. Las sales aceptables para uso fisiológico y prodrogas de los compuestos que se reivindican también se encuentran dentro del alcance de esta invención.

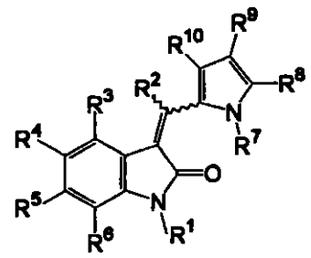
Una "cadena de hidrocarburo" se refiere a un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo , como se ha definido en la presente.

Un grupo "polar" se refiere a un grupo en el que los núcleos de los átomos que se unen de manera covalente entre sí para formar el grupo no comparten por igual los electrones de las uniones covalentes que los ligan; que la densidad de la nube electrrónica es mayor cerca de un átomo que del otro. Esto da como resultado que un extremo de la(s) unión (uniones) covalente(s) es relativamente negativo y el otro extremo es relativamente positivo, es decir que hay un polo negativo y un polo positivo. Entre los ejemplos de grupos polares se incluyen, de manera no limitativa, hidroxi, alcoxi, carboxi, nitro, ciano, amino (primario, secundario y terciario), amonio, amido, ureido, sulfonamido, sulfinilo, sulfhidrilo, sililo, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, C-amido, N-amido, sulfonilo, fosfono, morfolino, piperazinilo, tetrazolo, y similares.

Sin adherir a ninguna teoría en particular, los solicitantes actualmente entienden que los grupos polares pueden interactuar electrónicamente a través

de, por ejemplo, de manera no limitativa, uniones hidrógeno, fuerzas de Van der Walls y/o uniones iónicas (pero no uniones covalentes), con los aminoácidos en un sitio activo de la proteína tirosina quinasa (PTK). El sitio activo PTK está involucrado con la unión de ligandos (o una interacción similar) que contribuye a la respuesta celular. Estas interacciones pueden asistir a las moléculas de la presente invención a unirse a un sitio activo con suficiente tenacidad como para interferir con o evitar que el sustrato natural entre al sitio. Los grupos polares pueden también contribuir a la selectividad de los compuestos; es decir, un grupo polar puede tener una mayor afinidad por un dominio de unión PTK que otros grupos polares, de manera que el compuesto que contiene el primer grupo polar particular es más potente que los compuestos que contienen los otros grupos polares.

Por lo tanto, las "2-indolinonas sustituidas con pirrol" que se contemplan para el uso de la presente invención incluyen compuestos con la siguiente estructura química:



(I)

R^1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, hidroxi, alcoxi, C-carboxi, O-carboxi, acetilo, C-amido, C-tioamido, sulfonilo y trihalometansulfonilo.

R^2 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heteroalicíclico.

R^3, R^4, R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo, trihaloalquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, sulfinilo, sulfonilo, S-sulfonamido, N-sulfonamido, trihalometan-sulfonamido, carbonilo, C-carboxi, O-carboxi, C-amido, N-amido, ciano, nitro, halo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, amino y $-NR^{11}R^{12}$.

R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, carbonilo, acetilo, sulfonilo, trifluorometansulfonilo y, en combinación, un anillo heteroalicíclico de cinco o seis miembros.

R^3 y R^4, R^4 y R^5, o R^5 y R^6 pueden combinarse para formar un anillo arilo de seis miembros, un grupo metilendioxi o un grupo etilendioxi.

R^7 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, carbonilo, acetilo, C-amido, C-tioamido, amidino, C-carboxi, O-carboxi, sulfonilo y trihalometan-sulfonilo.

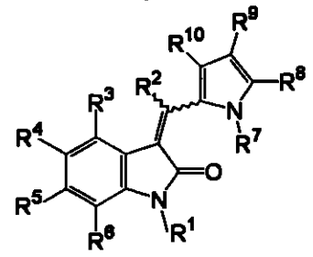
R^8, R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo, trihaloalquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, sulfinilo, sulfonilo, S-sulfonamido, N-sulfonamido, carbonilo, C-carboxi, O-carboxi, ciano, nitro, halo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, amino y $-NR^{11}R^{12}$, pero con la condición de que al menos uno entre R^8, R^9 o R^{10} sea un grupo de la fórmula $-(alq_1)Z$. Como

alternativa, R^8 y R^9 o R^9 y R^{10} pueden combinarse para formar un anillo alicíclico de seis miembros.

Alq_1 se selecciona del grupo formado por alquilo, alquenilo o alquinilo.

Z es un grupo polar.

En una realización de una formulación de suspensión en aceite, el compuesto activo comprende un compuesto de la fórmula I:



(I)

R^1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, hidroxi, alcoxi, C-carboxi, O-carboxi, acetilo, C-amido, C-tioamido, sulfonilo y trihalometansulfonilo.

R^2 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heteroalicíclico.

R^3, R^4, R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo, trihaloalquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, sulfinilo, sulfonilo, S-sulfonamido, N-sulfonamido, trihalometan-sulfonamido, carbonilo, C-carboxi, O-carboxi, C-amido, N-amido, ciano, nitro, halo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, amino y $-NR^{11}R^{12}$.

R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, carbonilo, acetilo, sulfonilo,

trifluorometansulfonilo y, en combinación, un anillo heteroalicíclico de cinco o seis miembros.

R^3 y R^4, R^4 y R^5, o R^5 y R^6 pueden combinarse para formar un anillo arilo de seis miembros, un grupo metilendioxi o un grupo etilendioxi.

R^7 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, carbonilo, acetilo, C-amido, C-tioamido, amidino, C-carboxi, O-carboxi, sulfonilo y trihalometan-sulfonilo.

R^8, R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo, trihaloalquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, sulfinilo, sulfonilo, S-sulfonamido, N-sulfonamido, carbonilo, C-carboxi, O-carboxi, ciano, nitro, halo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, amino y $-NR^{11}R^{12}$. Como alternativa, R^8 y R^9 o R^9 y R^{10} pueden combinarse para formar un anillo alicíclico de seis miembros.

Alq_1 se selecciona del grupo formado por alquilo, alquenilo o alquinilo.

Z es un grupo polar.

En esta documentación, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado que incluye grupos de cadena lineal y ramificada. Preferentemente, el grupo alquilo tiene entre 1 y 20 átomos de carbono (cuando se menciona un rango numérico; por ejemplo "1-20", significa que el gurpo, en este caso el grupo alquilo, puede contener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc. hasta 20 átomos de carbono inclusive). Más preferentemente, es un alquilo de tamaño intermedio con entre 1 y 10 átomos de carbono. Aún más preferentemente, es un alquilo inferior con

entre 1 y 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sustituido o insustituido. Cuando el grupo alquilo está sustituido, el o los grupos sustituyente/s es preferentemente ono o más seleccionado individualmente entre oxo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, C-carboxi, O-carboxi, nitro, sililo, amino y $-NR^{11}R^{12}$, con R^{11} y R^{12} según se definen anteriormente.

Un grupo "cicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico o fusionado de todos carbonos (es decir, anillos que comparten un par de átomos de carbono adyacentes) donde uno o más de los anillos no tiene un sistema completamente conjugado de electrones pi. Algunos ejemplos no limitativos de grupos cicloalquilo son ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, adamantano, ciclohexadieno, cicloheptano y, cicloheptatrieno. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o insustituido. Cuando el grupo cicloalquilo está sustituido, el o los grupos sustituyente/s son preferentemente uno o más seleccionados individualmente entre alquilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonilo, tiocarbonilo, C-carboxi, O-carboxi, O-carbamilo, N-carbamilo, C-amido, N-amido, nitro, amino y $-NR^{11}R^{12}$, con R^{11} y R^{12} según se definen anteriormente.

Un grupo "alicíclico" se refiere un anillo monocíclico de todos carbonos sin conjugación π.

Un grupo "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido en la presente, que consiste de al menos dos átomos de carbono y al menos una doble ligadura carbono-carbono.

Un grupo "alquinilo" se refiere a un frupo alquilo, como se ha definido en la presente, que consiste de al menos dos átomos de carbono y al menos una ligadura triple carbono-carbono.

Un grupo "arilo" se refiere a grupos monocíclicos de todos carbonos o policíclicos de anillos fusionados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono) que tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Algunos ejemplos no limitativos de grupos arilo son fenilo, naftalenilo y antracenilo. El grupo arilo puede estar sustituido o insustituido. Cuando el grupo arilo está sustituido, el/los grupos sustituido/s son preferentemente uno o más seleccionados entre halo, trihalometilo, alquilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, C-carboxi, O-carboxi, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, sulfinilo, sulfonilo, amino y $-NR^{11}R^{12}$, con R^{11} y R^{12} como se ha definido en la presente.

En esta documentación, un grupo "heteroarilo" se refiere a grupos con un anillo monocíclico o fusionado (es decir, anillos que comparten un par de átomos adyacentes) que tienen en el o los anillo/s uno o más átomos seleccionados entre el grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre y, además, tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. Algunos ejemplos no limitativos de grupos heteroarilo son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, pirazol, piridina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, purina y carbazol. El grupo heteroarilo puede estar sustituido o insustituido.

Cuando el grupo heteroarilo está sustituido, el/los grupos sustituido/s son preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, halo, trihalometilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, sulfinilo, sulfonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, amino y $-NR^{11}R^{12}$ con R^{11} y R^{12} según se definen anteriormente.

Un grupo"heteroalicíclico" se refiere a un grupo de anillo monocíclico o fusionado que tiene en el o los anillo/s uno o más átomos seleccionados entre el grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos también pueden tener una o más dobles ligaduras. Sin embargo, los anillos no tienen unsistema de electrones pi completamente conjugado. El anillo heteroalicíclico puede estar sustituido o insustituido. Cuando el grupo heteroalicíclico está sustituido, el/los grupos sustituido/s son preferentemente uno o más seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, halo, trihalometilo, hidroxi, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, nitro, carbonilo, tiocarbonilo, C-carboxi, O-carboxi, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, sulfinilo, sulfonilo, C-amido, N-amido, amino y $-NR^{11}R^{12}$ con R^{11} y R^{12} según se definen anteriormente.

Un grupo "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a un grupo -OH .

Un grupo "alcoxi" se refiere tanto a un grupo -O-alquilo y un grupo -O-cicloalquilo , como se ha definido en la presente.

Un grupo "ariloxi" se refiere tanto a un grupo -O-arilo y un grupo -O-heteroarilo , como se ha definido en la presente.

Un grupo "mercapto" se refiere a un grupo -SH.

Un grupo "alquiltio" se refiere tanto a un grupo S-alquilo como a un grupo -S-cicloalquilo , como se ha definido en la presente.

Un grupo "ariltio" se refiere tantoa un grupo -S-arilo como a un grupo -S-heteroarilo , como se ha definido en la presente.

Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo -C(=O)-R" , donde R" se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heteroalicíclico (unido a través de un carbono del anillo), como se ha definido en la presente.

Un grupo "aldehido" se refiere a aun grupo carbonilo donde R" es hidrógeno.

Un grupo "sililo" se refiere a un grupo $Si-R_3$, donde cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heteroalicíclico (unido a través de un carbono del anillo), como se ha definido en la presente.

Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo-C(=S)-R" , con R" como se ha definido en la presente.

Un grupo "C-tioamido" se refiere a un grupo $-C(=S)-NR^{11}R^{12}$, con R^{11} y R^{12} como se ha definido en la presente.

Un grupo "carboxi" incluye tanto a un C-carboxi como a un O-carboxi.

Un grupo "C-carboxi" se refiere a un grupo -C(=O)O-R" , con R" como se ha definido en la presente.

Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo -OC(=O)R" , con R" como se ha definido en la presente.

Un grupo "éster" se refiere a un grupo -C(=O)O-R", con R" como se ha definido en la presente excepto que R" no puede ser hidrógeno.

Un grupo "sulfhidrilo" se refiere a un grupo –SH.

Un grupo "acetilo" se refiere a un grupo $-C(=O)CH_3$.

Un grupo "ácido carboxílico" se refiere a un grupo C- en el que R" es hidrógeno.

Un grupo "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Un grupo "trihaloalquilo" se refiere a un grupo -(alquil)X_3, donde X es un grupo halo como se ha definido en la presente, y un grupo "trihalometilo" se refiere a un grupo $-CX_3$, donde X es un grupo halo como se ha definido en la presente.

Un grupo "trihalometansulfonilo" se refiere a un grupo $X_3CS(=O)_2$- con X según se define anteriormente, y un grupo "trihalometan-sulfonamido" se refiere a un grupo $X_3CS(=O)_2$-$NR^{11}R^{12}$, con X, R^{11} y R^{12} como se ha definido en la presente.

Un grupo "ciano" se refiere a un grupo -C/N .

Un grupo "sulfinilo" se refiere a un grupo -S(=O)-R" en el que, además de ser como se definió precedentemente, R" puede ser también un grupo hidroxi.

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo $-S(=O)_2R$" en el cual, además de ser según se definen anteriormente, R" puede ser también un grupo hidroxi.

Un grupo "metilenedioxi" se refiere a un grupo $-OCH_2O$- donde los dos átomos de oxígeno están unidos a átomos adyacentes de carbono.

An "etilenedioxi" group se refiere a un $-OCH_2CH_2O$- donde the dos átomos de oxígeno are bonded to adjacent átomos de carbono.

A "sulfonamido" group incluye both a S-sulfonamido y a N-sulfonamido.

Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un $-S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, con R^{11} y R^{12} como se ha definido en la presente.

Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo $-NR^{11}S(=O)_2R^{12}$, con R^{11} y R^{12} como se ha definido en la presente.

Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo $-OC(=O)NR^{11}R^{12}$ con R^{11} y R^{12} como se ha definido en la presente.

Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo $R^{12}OC(=O)NR^{11}-$, con R^{11} y R^{12} como se ha definido en la presente.

Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $-OC(=S)NR^{11}R^{12}$ con R^{11} y R^{12} como se ha definido en la presente.

Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $R^{12}OC(=S)NR^{11}-$, con R^{11} y R^{12} como se ha definido en la presente.

Un grupo "amino" se refiere a un grupo $-NR^{11}R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} son ambos hidrógeno.

Un grupo "amido" incluye tanto a un C-amido como a un N-amido.

Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo $-C(=O)NR^{11}R^{12}$ con R^{11} y R^{12} como se ha definido en la presente.

Un grupo "N-amido" group se refiere a un $R^{12}C(=O)NR^{11}-$ group, con R^{11} y R^{12} como se ha definido en la presente.

Un grupo "ammonium" group se refiere a un grupo $-^{+}NHR^{11}R^{12}$ group wherein R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente del grupo formado por alquilo, cicloalquilo, arilo, y heteroarilo.

Un grupo "ureido" se refiere a un grupo $-NR^{11}C(=O)NR^{12}R^{13}$, con R^{11} y R^{12} como se ha definido en la presente y R^{13} se define igual que R^{11} y R^{12}.

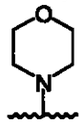
Un grupo "guanidino" se refiere a un grupo $-R^{11}NC(=N)NR^{12}R^{13}$, con R^{11}, R^{12} y R^{13} como se ha definido en la presente.

Un grupo "amidino" se refiere a un $R^{11}R^{12}NC(=N)-$, con R^{11} y R^{12} como se ha definido en la presente.

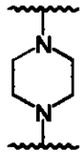
Un grupo "nitro" se refiere a un grupo $-NO_2$.

Un grupo "fosfonilo" o "fosfono" se refiere a un grupo $-OP(=O)_2OR"$, con R" como se ha definido en la presente.

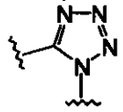
Un grupo "morfolino" se refiere a un grupo que tiene la siguiente estructura química:



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



Un grupo "tetrazolo" se refiere a un grupo que presenta la siguiente estructura química:



Las "2-indolinonas sustituidas con pirrol" preferidas contempladas para su uso en la presente invención presentan las siguientes características:

Es una característica actualmente preferida de las "2-indolinonas sustituidas con pirrol" contempladas para su uso en la presente invención que R^1 sea hidrógeno.

Es una característica actualmente preferida de las "2-indolinonas sustituidas con pirrol" contempladas para su uso en la presente invención que R^2 sea hidrógeno.

Es asimismo una característica actualmente preferida de las "2-indolinonas sustituidas con pirrol" contempladas para su uso en la presente invención que R^7 sea hidrógeno.

Es asimismo una característica actualmente preferida de las "2-indolinonas sustituidas con pirrol" contempladas para su uso en la presente invención que las tres limitaciones indicadas precedentemente existan en la misma molécula; es decir, que, en un compuesto de la presente invención, R^1, R^2 y R^7 sean hidrógeno.

Es asimismo una característica actualmente preferida de las "2-indolinonas sustituidas con pirrol" contempladas para su uso en la presente invención que R^3, R^4, R^5 y R^6 sean seleccionados entre el grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior no sustituido, alquilo inferior sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste de hidroxi, halo, C-carboxi sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior no sustituido, amino o $-NR^{11}R^{12}$; alquilo inferior no sustituido alcoxi, alcoxi inferior sustituido con uno o más grupos halo, alcoxi inferior sustituido con un grupo constituido por arilo no sustituido o arilo sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste de alquilo inferior no sustituido, hidroxi, alquilo inferior no sustituido

alcoxi, halo, amino, alquilo inferior no sustituido S-sulfonamido o -$NR^{11}R^{12}$, arilo no sustituido o arilo sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste de alquilo inferior no sustituido, alquilo inferior no sustituido alcoxi, alcoxi inferior sustituido con uno o más grupos halo, alcoxi inferior sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste de arilo no sustituido o arilo sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste de alquilo inferior no sustituido, hidroxi, alquilo inferior no sustituido alcoxi, halo, amino, alquilo inferior no sustituido S-sulfonamido o -$NR^{11}R^{12}$, hidroxi, amino, alquilo inferior no sustituido sulfonamido, C-carboxi sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste de hidrógeno o alquilo inferior no sustituido, morfolino, -$NR^{11}R^{12}$, trihalometilo, arilo, arilo sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste de hidroxi, halo, trihalometilo, amino, -$NR^{11}R^{12}$, sulfonamido, C-carboxi sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste de hidrógeno o alquilo inferior no sustituido, alquilo inferior no sustituido o alquilo inferior sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste de hidroxi, halo, C-carboxi sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste de hidrógeno o alquilo inferior no sustituido, amino o -$NR^{11}R^{12}$, heteroalicíclico no sustituido, heteroalicíclico sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste de halo, hidroxi, alquilo inferior no sustituido, alquilo inferior no sustituido carbonilo, hidroxi, alquilo inferior no sustituido alcoxi o alcoxi sustituido con uno o más grupos halo, ariloxi no sustituido, ariloxi sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste de alquilo inferior no sustituido,

trihalometilo, halo, hidroxi, amino o -$NR^{11}R^{12}$, mercapto, alquilo inferior no sustituido alquiltio, ariltio no sustituido, ariltio sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste de halo, hidroxi, amino o -$NR^{11}R^{12}$, C-carboxi sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior no sustituido, alquilo inferior no sustituido O-carboxi, alquilo inferior no sustituido S-sulfonamido, nitro, alquilo inferior no sustituido C-amido, alquilo inferior no sustituido N-amido, amino y -$R^{11}R^{12}$.

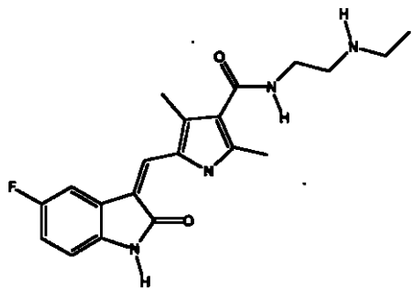
En otro aspecto actualmente preferido de las "2-indolinonas sustituidas con pirrol" contempladas para su uso en la presente invención, R^3, R^4, R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, halo, alquilo inferior no sustituido, alquilo inferior sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste de hidroxi, halo, C-carboxi sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste de hidrógeno o alquilo inferior no sustituido, amino o -$NR^{11}R^{12}$, alquilo inferior no sustituido alcoxi, alquilo inferior alcoxi sustituido con uno o más grupos halo, ariloxi no sustituido, ariloxi sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste de alquilo inferior no sustituido, alquilo inferior sustituido con uno o más grupos halo, hidroxi, alquilo inferior no sustituido alcoxi, halo, amino o -$NR^{11}R^{12}$, S-sulfonamido donde R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste de halo, alquilo inferior no sustituido, alquilo inferior sustituido con uno o más grupos halo, alquilo inferior no sustituido alcoxi, amino o -$NR^{11}R^{12}$, heteroarilo no sustituido, heteroarilo sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados

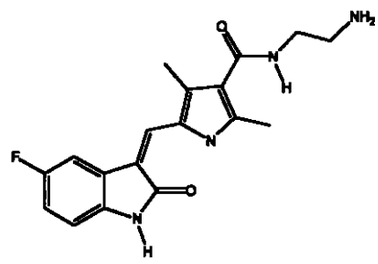
entre el grupo que consiste de alquilo inferior no sustituido, alquilo inferior sustituido con uno o más grupos halo, alquilo inferior no sustituido alcoxi, hidroxi, halo, amino o $-NR^{11}R^{12}$, heteroalicíclico no sustituido, heteroalicíclico sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste de halo, hidroxi, alquilo inferior no sustituido, alquilo inferior sustituido con uno o más grupos halo, alquilo inferior no sustituido alcoxi, amino o $-NR^{11}R^{12}$, alquilo inferior no sustituido O-carboxi, C-amido donde R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior no sustituido y arilo no sustituido, y, N-amido donde R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior no sustituido y arilo no sustituido.

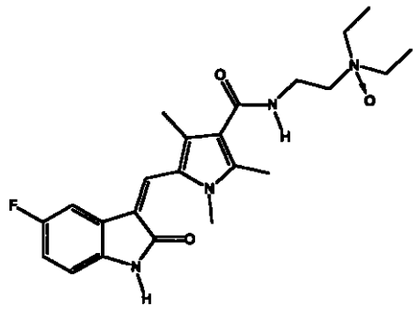
Es otro aspecto actualmente preferido de las "2-indolinonas sustituidas con pirrol" contempladas para su uso en la presente invención que uno entre R^8, R^9 y R^{10} sea $-(alq_1)Z$ mientras los otros dos se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, hidroxi, alquilo inferior no sustituido, alquenilo inferior no sustituido, alquinilo inferior no sustituido, alquilo inferior no sustituido alcoxi, alcoxi inferior sustituido con uno o más grupos halo, arilo no sustituido alcoxi, amino, $-NR^{11}R^{12}$, halo, C-carboxi sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste de hidrógeno o alquilo inferior no sustituido, alquilo inferior no sustituido O-carboxi, alquilo inferior no sustituido C-amido, alquilo inferior no sustituido N-amido, acetilo, alquilo inferior no sustituido S-sulfonamido, arilo no sustituido o arilo sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste de halo, hidroxi, alquilo inferior no sustituido alcoxi, alcoxi sustituido con uno o más grupos halo, C-carboxi sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste de

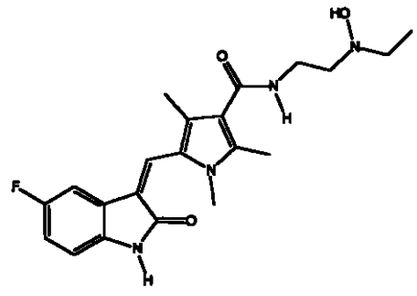
hidrógeno o alquilo inferior no sustituido, alquilo inferior no sustituido O-carboxi, amino, alquilo inferior no sustituido S-sulfonamido y $-NR^{11}R^{12}$. en un aspecto actualmente preferido, R^9 es $-(alq_1)Z$.

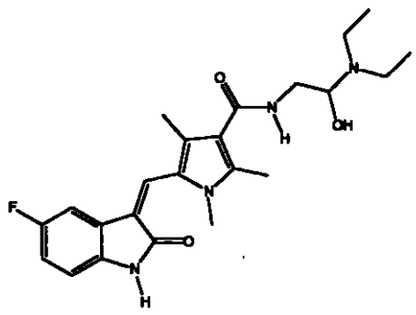
En una realización particularmente preferida, las "2-indolinonas sustituidas con pirrol" son:

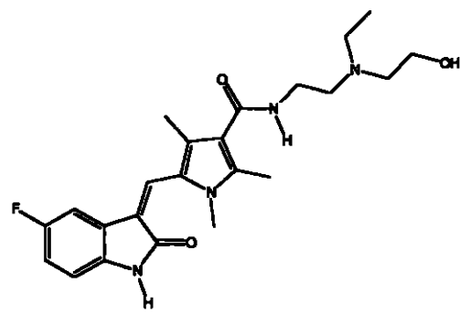


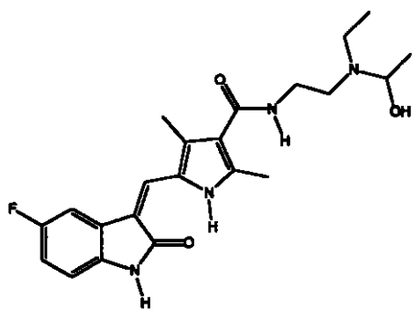


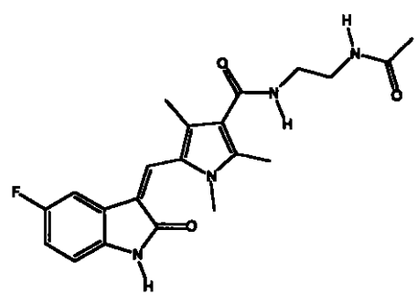


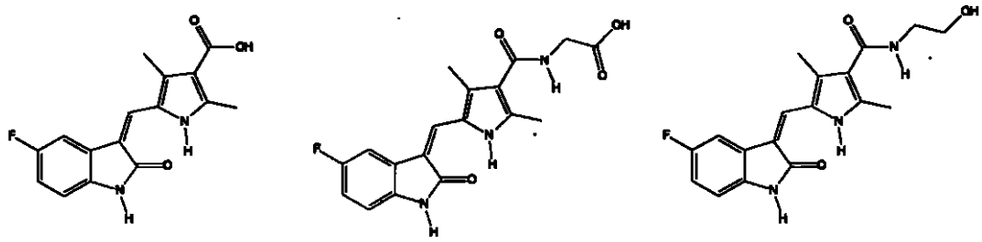












Es una característica actualmente preferida de las "2-indolinonas sustituidas con pirrol" contempladas para su uso en la presente invención que R^8 y R^{10} sean seleccionados entre el grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior no sustituido.

Es asimismo una característica actualmente preferida de las "2-indolinonas sustituidas con pirrol" contempladas para su uso en la presente invención que alq_1 sea un grupo alquilo inferior no sustituido.

Es también una característica actualmente preferida de las "2-indolinonas sustituidas con pirrol" contempladas para su uso en la presente invención que, Z se seleccione del grupo formado por hidroxi, amino, $-NR^{11}R^{12}$, amonio cuaternario, C-carboxi sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste de hidrógeno o alquilo inferior no sustituido, C-amido sustituido con grupos seleccionados entre el grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior no sustituido, morfolino, piperadinilo, tetrazolo y fosfonilo.

Otra característica actualmente preferida de las "2-indolinonas sustituidas con pirrol" contempladas para su uso en la presente invención es que alq_1 sea un grupo alquilo inferior de dos a cuatro carbonos no sustituido y Z sea un ácido carboxílico.

Es una característica actualmente preferida de las "2-indolinonas sustituidas con pirrol" contempladas para su uso en la presente invención que R^9 sea alq_1-Z.

Es asimismo una característica actualmente preferida de las "2-indolinonas sustituidas con pirrol" contempladas para su uso en la pres nte invención que R^{11} y R^{12} sean independientemente seleccionados entre el grupo que comprende hidrógeno, alquilo inferior no sustituido, hidroxi, alquilo inferior no sustituido alcoxi, alquilo inferior no sustituido carbonilo, alquilo inferior no sustituido O-carboxi y acetilo.

En otro aspecto actualmente preferido de las "2-indolinonas sustituidas con pirrol" contempladas para su uso en la presente invención, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 sean hidrógeno, R^8 y R^{10} sean metilo y R^9 sea $-CH_2CH_2C(=O)OH$.

En otro aspecto también actualmente preferido de las "2-indolinonas sustituidas con pirrol" contempladas para su uso en la presente invención, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^8 son hidrógeno, R^{10} es metilo y R^9 es $-CH_2CH_2C(=O)OH$.

En otro aspecto también actualmente preferido de las "2-indolinonas sustituidas con pirrol" contempladas para su uso en la presente invención, R^7 se selecciona entre el grupo que consiste de: hidrógeno, alquilo inferior no sustituido, y alquilo inferior sustituido con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste de cicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, y, arilo sustituido con un grupo seleccionado entre hidroxi, alquilo inferior no sustituido alcoxi y halo.

Es también otro aspecto actualmente preferido de las "2-indolinonas sustituidas con pirrol" contempladas para su uso en la presente invención que Z se seleccione del grupo formado por $-C(=O)NR^{13}R^{14}$ donde R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior no sustituido, alquilo inferior sustituido con un grupo seleccionado entre

el grupo que consiste de amino y $-NR^{11}R^{12}$, arilo no sustituido, arilo sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste de halo, hidroxi, alquilo inferior no sustituido alcoxi y trihalometilo, heteroarilo no sustituido, heteroalicíclico no sustituido, y, en combinación, un grupo heteroalicíclico no sustituido de cinco miembros o de seis miembros, y, $-NR^{11}R^{12}$, donde, R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente del grupo formado por alquilo inferior no sustituido y, en combinación, un anillo heteroalicíclico no sustituido de cinco miembros o de seis miembros.

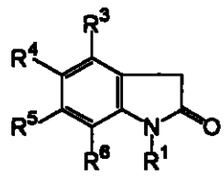
En otro aspecto actualmente preferido de las "2-indolinonas sustituidas con pirrol" contempladas para su uso en la presente invención, R^7 se selecciona del grupo formado por alquilo inferior no sustituido, alquilo inferior sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste de cicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados entre el grupo que consiste de halo y alquilo inferior no sustituido alcoxi y alquilo inferior no sustituido carboxialquilo, y Z se selecciona del grupo formado por C-carboxi no sustituido y alquilo inferior no sustituido C-carboxi.

Finalmente, es un aspecto actualmente preferido de las "2-indolinonas sustituidas con pirrol" contempladas para su uso en la presente invención, R^3 R^4, R^5, y R^6 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, halo, alquilo inferior no sustituido, alquilo inferior sustituido con uno o más grupos hidroxi, alcoxi inferior no sustituido, arilo no sustituido, arilo sustituido con uno o más alcoxi inferior no sustituido groups, y $-S(O)_2NR^{11}R^{12}$,R^5 is hidrógeno, R^6 is $-NR^{11}R^{12}$, y R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior no

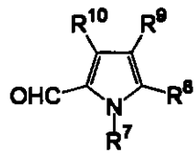
sustituido y, en combinación, un anillo heteroalicíclico no sustituido de cinco miembros o de seis miembros.

Las fórmulas químicas a las que se hace referencia en la presente invención pueden exhibir el fenómeno de tautomería e isomería de estructura. Por ejemplo, el alcoxi inferior no sustituido descrito aquí puede adoptar una configuración E ó Z aproximadamente, conectando la doble ligadura la fracción de 2-indolinona a la fracción pirrol, o bien puede haber una mezcla de E y Z. La presente invención contempla cualquier forma isomérica estructural o tautomérica y mezclas de las mismas que posean la capacidad de modular al receptor de tirosina quinasa (RTK), la tirosina kinasa celular (CTK) y/o la serina tirosina kinasa (STK), y no se limita a ninguna forma isomérica estructural o tautomérica en particular.

Además, las "2-indolinonas sustituidas con pirrol" contempladas para su uso en la presente invención, comprenden compuestos de la biblioteca combinatoria de los compuestos de 3-pirrolidinil-2-indolinona, formados haciendo reaccionar oxindoles de estructura II con aldehidos de estructura III.



II



III

donde R^1 - R^{10} tienen los significados asignados precedentemente.

En esta documentación, a "biblioteca combinatoria" se refiere a todos los compuestos formados por la reacción de cada compuesto de una dimensión

con un compuesto en cada una de las otras dimensiones en uneach de the other dimensions en un disposición multidimansional de compuestos. en el context de la presente invención, el conjunto es bidimensional y una dimensión representa todos los oxindoles adecuados para su uso en la formación de "2-indolinonas sustituidas con pirrol" contempladas para su uso en la presente invención,, y la segunda dimensión representa todos los aldehidos adecuados para su suo en la formación de "2-indolinonas sustituidas con pirrol" conntemplados para el uso en la presente invención. Se puede hacer reaccionar cada oxindol con todos y cada uno de los aldehidos, para formar un compuesto de 3-pirrolidinil-2-indolinone. Todos los compuestos de 3-pirrolidinil-2-indolinon

a compuestos formed en this way are within the scope de the "2-indolinonas sustituidas con pirrol" conntemplados para el uso en la presente invención.

El oxindol en la biblioteca combinatoria mencionada precedentemente se selecciona entre el grupo que consiste de oxindol propiamente dicho y oxindoles sustituidos tales como, de manera no limitativa, 6-bromooxindol, 5-hidroxioxindol, 5-metoxioxindol, 6-metoxioxindol, 5-fenilaminosulfoniloxindol, 4-[2-(2-isopropilfenoxi)- etil]oxindol, 4-[2-(3-isopropilfenoxi)etil]oxindol, 4-[2-(4-isopropilfenoxi)etil]oxindol, 5-fluorooxindol, 6-fluorooxindol, 7-fluorooxindol, 6-trifluorometiloxindol, 5-clorooxindol, 6-clorooxindol, indol-4-carboxilic acid, 5-bromooxindol, 6—(N-acetamido)- oxindol, 4-metiloxindol, 5-metiloxindol, 4-metil-5-clorooxindol, 5-etiloxindol, 6-hidroxioxindol, 5-acetiloxindol, oxindol-5-carboxilic acid, 5-metoxioxindol, 6-metoxioxindol, 5-aminooxindol, 6-aminooxindol, 4-(2-N-morfolinoetil)oxindol, 7-azaoxindol, oxindol-4-carabamic

acid t-butiléster, oxindol-6-carbamic acid t-butiléster, 4-(2-carboxietil)oxindol, 4-n-butiloxindol, 4,5-dimetoxioxindol, 6-(metansulfonamido)oxindol, 6-(benzamido)oxindol, 5-etoxioxindol, 6-feniloxindol, 6-(2-metoxifen-1-il)oxindol, 6-(3-metoxifen-1-il)oxindol, 6-(4-metoxifen-1-il)oxindol, 5-aminosulfoniloxindol, 5-isopropilaminosulfoniloxindol, dimetilaminosulfoniloxindol, 5-(N-morfolinosulfonil)oxindol y 4-(2-hidroxietil)oxindol.

El aldehido en la biblioteca combinatoria mencionada precedentemente es preferentemente seleccionados entre el grupo que consiste de, sin limitación, ácido 3-(5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il) propiónico, ácido 3-(5-formil-4-metil-1H-pirrol-3-il) propiónico, ácido 3-(1-benzil-5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il) propiónico, ácido 3-(5-formil-1-metoxicarbonilmetil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il) propiónico, ácido 3-(5-formil-1,2,4-trimetil-1H-pirrol-3-il) propiónico, metiléster del ácido 3-[5-formil-1-(3-metoxi-benzil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il] propiónico, metiléster del ácido 3-(1-ciclohexilmetil-5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il) propiónico, metiléster del ácido 3-[1-(2,2-dimetil-propil)-5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il], 1,3,5-trimetil-4-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-1H-pirrol-2-carbaldehido, 3-(5-formil-1,2,4-trimetil-1H-pirrol-3-il)-N-(2-morfolin-4-il-etil)propionamida, 3-(5-formil-1,2,4-trimetil-1H-pirrol-3-il)-N-fenilpropionamida, 1,3,5-trimetil-4-(3-oxo-3-piperidin-1-il-propil)-1H-pirrol-2-carbaldehido, 1,3,5-trimetil-4-(3-oxo-3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-pirrol-2-carbaldehido, 3-(5-formil-1,2,4-trimetil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-metoxi-fenil)propionamida, 3-(5-formil-1,2,4-trimetil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-metoxi-fenil)propionamida, N-(4-fluoro-fenil)-3-(5-formil-1,2,4-trimetil-1H-pirrol-3-il)propionamida, 3-(5-formil-1,2,4-trimetil-1H-pirrol-3-il)-N-(4-trifluorometil-fenil)propionamida, ácido 3-[5-formil-1-(3-metoxi-benzil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il] propiónico, ácido 3-(1-ciclohexilmetil-5-formil-

2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il) propiónico, metiléster del ácido 3-[1-(3-fluoro-benzil)-5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il] propiónico, ácido 3-(1-benzil-5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il) propiónico, metiléster del ácido 3-[1-(4-fluorobenzil)-5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il] propiónico, ácido 3-[1-(4-fluoro-benzil)-5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il] propiónico, ácido 3-[1-(3-fluoro-benzil)-5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il] propiónico, 3,5-dimetil-4-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrol-2-carbaldehido, 4-(3-dimetilamino-propil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carbaldehido, ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico, 3,5-dimetil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1H-pirrol-2-carbaldehido, ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilaminoetil) amida.

Un método para la síntesis de una 3-pirrolidinil-2-indolinona de la fórmula 1 adecuada para su uso como "2-indolinonas sustituidas con pirrol" según la presente invención comprende hacer reaccionar un oxindol de la fórmula 2 con un aldehido de la fórmula 3 en un solvente, preferentemente en presencia de una base.

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base. La base puede ser una base orgánica o inorgánica. En caso de utilizarse una base orgánica, preferentemente se trata de una base de nitrógeno. Entre los ejemplos de bases de nitrógeno orgánicas se incluyen, de manera no limitativa,, diisopropilamina, trimetilamina, trietilamina, anilina, piridina, 1,8-diazabiciclo[5.4.1]undec-7-eno, pirrolidina y piperidina.

Entre los ejemplos de bases inorgánicas se cuentan, de manera no limitativa, amoníaco, hidróxidos de metal alcalino o alcalino-térreo, fosfatos, carbonatos, bicarbonatos, bisulfatos y amidas. Los metales alcalinos

comprenden litio, sodio y potasio, mientras que los metales alcalino térreos comprenden calcio, magnesio y bario.

En un aspecto actualmente preferido de este método, cuando el solvente es un solvente prótico, tal como agua o alcohol, la base es una base inorgánica de metal alcalino o alcalino térreo, preferentemente un hidróxido de metal alcalino o alcalino térreo.

Resultará claro para los expertos en el arte, basados tanto en los principios generales conocidos de síntesis orgánicas y en las revelaciones de la presente invención, qué base puede ser aún más apropiada para la reacción contemplada.

El solvente en el que se lleva a cabo la reacción puede ser un solvente prótico o aprótico, preferentemente se trata de un solvente prótico. Un grupo "solvente prótico" es un solvente que tiene átomos de hidrógeno unidos de manera covalente a los átomos de oxígeno o nitrógeno, lo que hace a los átomos de hidrógeno apreciablemente ácidos y por lo tanto capaces de ser "compartidos" con un soluto a través de la unión hifrógeno. Entre los ejemplos de solventes próticos se incluyen, de manera no limitativa, agua y alcoholes.

Un grupo "solvente aprótico" puede ser o no polar pero, en ninguno de los casos contiene átomos de hidrógeno ácidos y por lo tanto no es capaz de establecer uniones de hidrógeno con los solutos. Algunos ejemplos no limitativos de solventes apróticos no polares son: pentano, hexano, benzeno, tolueno, cloruro de metileno y tetracloruro de carbono. Entre los ejemplos de solventes polares apróticos se incluyen cloroformo, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido y dimetilformamida.

En un aspecto actualmente preferido de este método, el solvente es un solvente prótico, preferentemente agua o un alcohol tal como el etanol.

La reacción se lleva a cabo a temperaturas mayores que la temperatura ambiente. La temperatura se fija generalmente aproximadamente entre 30° C y aproximadamente 150° C, preferentemente entre 80°C y aproximadamente 100° C, aún más preferentemente entre 75° C y aproximadamente 85° C, que es *aproximadamente en punto de ebullición del etanol. Por "aproximadamente"* se entiende que el rango de temperatura está preferentemente dentro de los 10°C de la temperatura indicada, más preferentemente within 5° C de la temperature indicada y, aún más preferentemente, dentro de los 2° C de la temperatura indicada. Por consiguiente, por ejemplo, por "aproximadamente 75° C" se indica 75° C ± 10° C, preferentemente 75° C ± 5° C y aún más preferentemente, 75° C ± 2° C.

Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste de:

3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Cloro-3-(3,5-diisopropil-4-metoxibenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

N-[3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-acetamida

3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-6-hidroxi-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Acetil-3-(3,5-diisopropil-4-metoxibenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

metiléster del ácido 3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico

3-(3-Isopropil-4-metoxibenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(5-Isopropil-4-metoxi-2-metilbenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Cloro-3-(5-isopropil-4-metoxi-2-metilbenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(3-Ciclopentil-4-metoxibenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(3-Ciclopentil-4-metoxibenciliden)-5-fluoro-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(3-Ciclohexil-4-metoxibenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Bromo-3-(6-metoxibifenil-3-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Cloro-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Cloro-3-(2,2-dimetilchroman-6-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona

N-[3-[3-Ciclohexil-4-(2-morfolin-4-iletoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-acetamida

3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-5-metoxi-1,3-dihidroindol-2-ona

N-[3-(4-Metoxi-3-tiofen-3-ilbenciliden)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-acetamida

3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-5-metil-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Amino-3-(3,5-diisopropil-4-metoxibenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Cloro-3-(4-metoxi-3,5-dimetilbenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-6-fluoro-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(2,2-Dimetilchroman-6-ilmetilen)-5-fluoro-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Cloro-3-[3,5-diisopropil-4-(2-morfolin-4-iletoxi)-benciliden]-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-7-fluoro-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(4-Metoxi-3-tiofen-3-ilbenciliden)-5-(2-morfolin-4-iletil)-1,3-dihidroindol-2-ona

N-[3-(5-Isopropil-4-metoxi-2-metilbenciliden)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-acetamida

3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-5-etil-1,3-dihidroindol-2-ona

N-[2'-Metoxi-5'-(2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-bifenil-3-il]-

acetamida

5-Fluoro-3-(5-isopropil-4-metoxi-2-metilbenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

N-[3-(4-Metoxi-3-tiofen-2-ilbenciliden)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-acetamida

6-Amino-3-(3,5-diisopropil-4-metoxibenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

N-[3-(2,2-Dimetilchroman-6-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-acetamida

5-Bromo-3-(2,2-dimetilchroman-6-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(4-Metoxi-3-tiofen-3-ilbenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Bromo-3-(5-isopropil-4-metoxi-2-metilbenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Fluoro-3-(6-metoxibifenil-3-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(3-Isopropil-4-metoxibenciliden)-4-metil-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(4,5-Dimetoxi-2-tiofen-2-ilbenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

N-{3-[4-(2-Morfolin-4-iletoxi)-3-tiofen-2-ilbenciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-acetamida

3-(2,2-Dimetilchroman-6-ilmetilen)-4-metil-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-ilmetilen)-5-fluoro-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(3-Ciclohexil-4-metoxibenciliden)-5-fluoro-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Fluoro-3-(3-isopropil-4-metoxibenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(5-Isopropil-4-metoxi-2-metilbenciliden)-1,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridin-2-ona

3-(3'-Etoxi-6-metoxibifenil-3-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(3-Ciclopentil-4-metoxibenciliden)-1,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridin-2-ona

3-(3-Ciclopentil-4-metoxibenciliden)-4-metil-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(4,5,2'-Trimetoxibifenil-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona

N-{3-[4-(2-Morfolin-4-iletoxi)-3-tiofen-3-ilbenciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-acetamida

5-Cloro-3-(3-ciclohexil-4-metoxibenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

ter-butiléster de ácido [3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-carbámico

3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-4-metil-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Bromo-3-(3,5-diisopropil-4-metoxibenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

N-{3-[3-tert-Butil-4-(2-morfolin-4-iletoxi)-benciliden]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il}-acetamida

3-(4-Metoxi-3,5-dimetilbenciliden)-1,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridin-2-ona

5-Bromo-3-[3,5-diisopropil-4-(2-morfolin-4-iletoxi)-benciliden]-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(3'-Etoxi-4,5-dimetoxibifenil-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Cloro-3-(4-metoxi-3-tiofen-2-ilbenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Cloro-3-(4-metoxi-3-piridin-3-ilbenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Cloro-3-(4,5,3'-trimetoxibifenil-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(4,5-Dimetoxi-2-naftalen-2-ilbenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

N-[3-(3'-Acetilamino-6-metoxibifenil-3-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-acetamida

6-Metoxi-3-(4-metoxi-3-tiofen-3-ilbenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(6-Metoxibifenil-3-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Cloro-3-(6-metoxibifenil-3-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(3-Ciclohexil-4-metoxibenciliden)-4-metil-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetilen)-4-metil-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(3-Isopropil-4-metoxibenciliden)-1,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridin-2-ona

3-(6-Metoxibifenil-3-ilmetilen)-1,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridin-2-ona

3-(3-Ciclohexil-4-metoxibenciliden)-1,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridin-2-ona

3-(2,3-Dihidrobenzofuran-5-ilmetilen)-1,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridin-2-ona

3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-1,3-dihidropirrolo[2,3-b]piridin-2-ona

5-Bromo-3-(3-isopropil-4-metoxibenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Bromo-3-(3-ciclopentil-4-metoxibenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Cloro-3-(3-ciclopentil-4-metoxibenciliden)-4-metil-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Cloro-3-(6-metoxibifenil-3-ilmetilen)-4-metil-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Cloro-3-(5-isopropil-4-metoxi-2-metilbenciliden)-4-metil-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Cloro-3-(4-metoxi-3,5-dimetilbenciliden)-4-metil-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-6-trifluorometil-1,3-dihidroindol-2-ona

6-Cloro-3-(3,5-diisopropil-4-metoxibenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

ácido 3-[3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-propiónico

3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-6-metoxi-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Butil-3-(3,5-diisopropil-4-metoxibenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

ácido 3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-carboxílico

3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-6-(3-metoxifenil)-1,3-dihidroindol-

2-ona

7-Cloro-3-(3,5-diisopropil-4-metoxibenciliden)-5-metil-1,3-dihidroindol-2-ona

ter-butiléster de ácido 3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il]-carbámico

5-Cloro-3-(3-isopropil-4-metoxibenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Cloro-3-(3-ciclopentil-4-metoxibenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(6-Metoxibifenil-3-ilmetilen)-4-metil-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(5-Isopropil-4-metoxi-2-metilbenciliden)-4-metil-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Bromo-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Cloro-3-(3-isopropil-4-metoxibenciliden)-4-metil-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Cloro-3-(3,5-diisopropil-4-metoxibenciliden)-4-metil-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Cloro-3-(2,2-dimetilchroman-6-ilmetilen)-4-metil-1,3-dihidroindol-2-ona

ácido 3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico

3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-5,6-dimetoxi-1,3-dihidroindol-2-ona

N-[3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-metansulfonamida

N-[3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-benzamida

3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-6-(3-etoxifenil)-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-6-fenil-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(3,5-Diisopropil-4-metoxibenciliden)-5-fluoro-1,3-dihidroindol-2-ona

5-Fluoro-3-(4-metoxi-3,5-dimetilbenciliden)-1,3-dihidroindol-2-ona

3-(2,2-dimetilchroman-6-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona

también es una realización prefereida de esta invención.

En forma similar, un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste de:

5-metil-3-(3-metil-1H-indol-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona,

amida de ácido 3-(3-metil-1H-indol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-sulfónico,

metilamida de ácido 3(3-metil-1H-indol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-sulfónico,

dimetilamida de ácido 3-(3-metil-1H-indol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-sulfónico,

ácido 3-(3-metil-1H-indol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico,

5-acetil-3-(3-metil-1H-indol-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona,

5-acetil-3-(1H-indol-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona,

amida de ácido 3-(1H-indol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-sulfónico,

5-amino-3-(1H-indol-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona,

ácido 3-(1H-indol-2-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico,

6-cloro-3-(1H-indol-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona,

3-(1H-indol-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona,

5-cloro-3-(1H-indol-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona,

5-bromo-3-(1H-indol-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona,

3-(1H-indol-2-ilmetilen)-4-metil-1,3-dihidroindol-2-ona,

3-(3-metil-1H-indol-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona,

5-cloro-3-(3-metil-1H-indol-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona,

5-bromo-3-(3-metil-1H-indol-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona,

4-metil-3-(3-metil-1H-indol-2-ilmetilen)-1,3-dihidroindol-2-ona, y

3-(1H-indol-2-ilmetilen)-5[(1H-indol-2-ilmetilen)amino]-1,3-dihidroindol-2-ona

también es una"2-indonina sustituida con pirrol " preferida que se contempla para el uso en esta invención.

Finalmente, los compuestos actualmente preferidos de"2-indolinona sustituida con pirrol" que se contemplan para el uso en la invención comprenden compuestos seleccionados entre el grupo que consiste de:

ácido 3-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-il]-propiónico ,

ácido 3-[2-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-il]-propiónico ,

3-2-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-il]-propiónico ,

ácido 3-[2-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-il]-propiónico ,

ácido 3-[2-(5-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-il]-propiónico ,

ácido 3-[2-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-il]-propiónico ,

ácido 3-[2-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-

tetrahidro-1H-indol-3-il]-propiónico ,

N,N-dimetil-3-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-il]-propionamida,

3-[3-(3-dimetilamino-propil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-ilmetilene]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

3-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-il]-propionamida,

3-[3-(3-morfolin-4-il-3-oxo-propil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-ilmetilene]-1,3-dihidro-indol-2-ona,

N-metil-3-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-il]-propionamida,

N-(2-morfolin-4-il-etil)-3-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-il]-propionamida,

ácido 3-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-il]-propiónico ,

ácido 3-{2-[6-(3-metoxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-il}-propiónico ,

ácido 3-{2-[6-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-il}-propiónico ,

ácido 3-[2-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-il]-propiónico ,

ácido 3-{2-[6-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-il}-propiónico ,

ácido 3-[2-(5-isopropilsulfamoil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-il]-propiónico ,

ácido 3-[2-(6-morfolin-4-il-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-il]-propiónico ,

ácido 3-[2-(5-cloro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-il]-propiónico ,

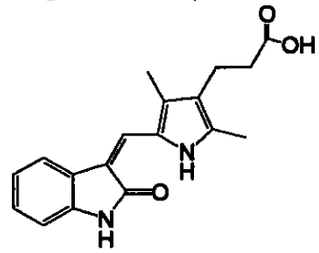
ácido 3-[2-(5-bromo-4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-il]-propiónico ,

3-[2-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-propionamida,

3-[2-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-3-il]-N-(2-morfolin-4-il-etil)-propionamida, y

ácido 3-[2-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-fenil]-propiónico.

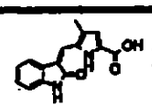
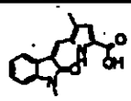
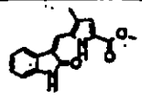
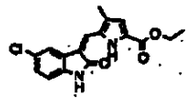
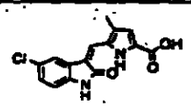
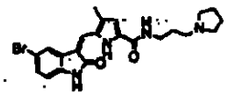
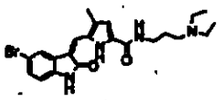
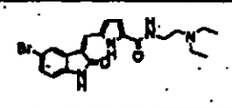
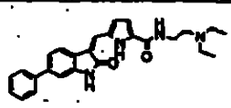
En una realización preferida de la formulación de la invención , la indolinona sustituida ionizable es una 2-indolinona sustituida con pirrol de la fórmula I donde R^9 es $-(Alq_1)Z_1$, y cada uno de R^8 y R^{10} son seleccionados independientemente entre el grupo que consiste de hidrógeno y alquilo inferior insustituido. En una realización actualmente preferida de la formulación de la invención, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico (compuesto IV), y sales, prodrogas, derivados y análogos activos para uso farmacéutico.

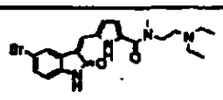
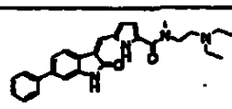
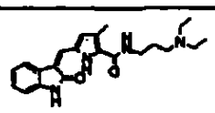
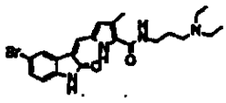
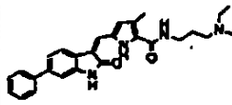
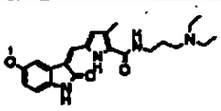
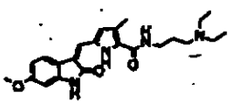
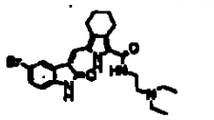
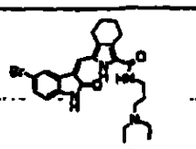


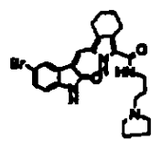
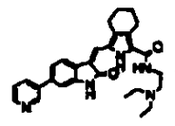
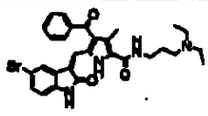
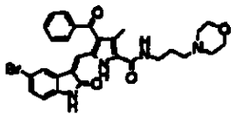
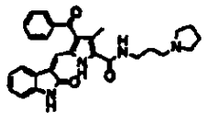
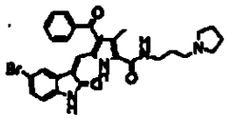
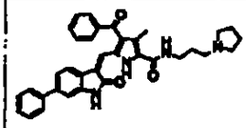
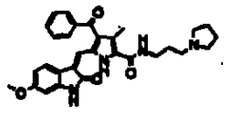
Compuesto IV

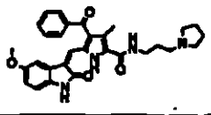
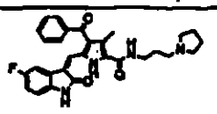
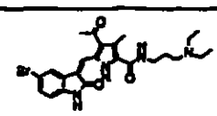
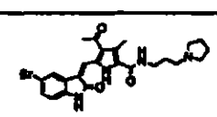
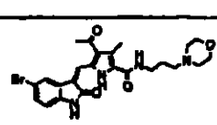
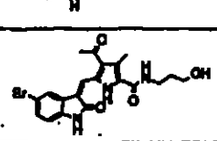
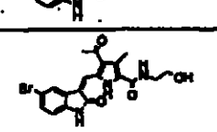
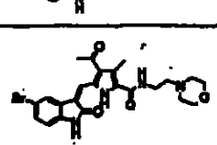
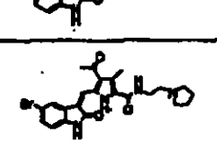
Otros ejemplos de algunos compuestos preferidos son:

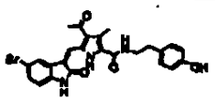
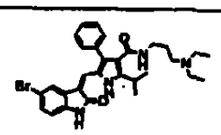
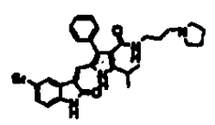
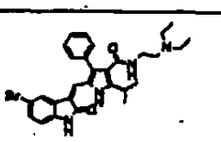
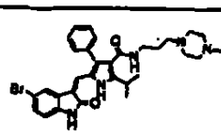
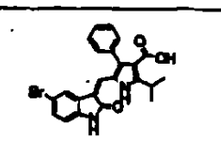
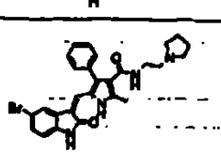
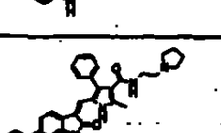
TABLA 1

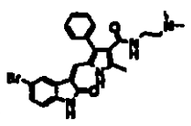
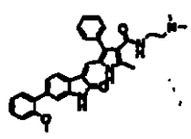
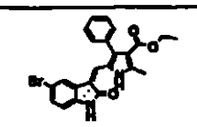
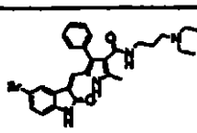
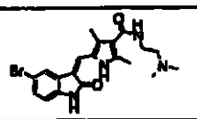
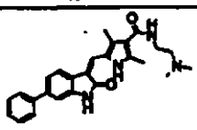
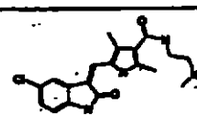
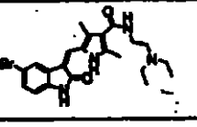
Ejemplo	Estructura	Nombre
1		Ácido 4-metil-5-(2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico
2		Ácido 4-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-2- carboxílico
3		Metil éster de ácido 4-metil-5-(2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-2- carboxílico
4		Etil éster de ácido 5-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
5		Ácido 5-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
6		(3-Pirrolidin-1-il-propil)amida de ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
7		(3-Dietilamino-propil)amida de ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
8		(2-Dietilaminoetil)amida de ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-2- carboxílico
9		(2-Dietilaminoetil)amida de ácido 5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidrotiadol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-2- carboxílico

10		(2-Dietilaminoetil)-metil-amida de ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-2- carboxílico
11		(2-Dietilaminoetil)metilamida de ácido 5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-2- carboxílico
12		(3-Dietilaminopropil)amida de ácido 3-metil-5-(2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-2- carboxílico
13		(3-Dietilamino-propil)amida de ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
14		(3-Dietilaminopropil)amida de ácido 3-metil-5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3- carboxílico
15		(3-Dietilamino-propil)amida de ácido 5-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
16		(3-Dietilamino-propil)amida de ácido 5-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
17		(3-Dietilamino-propil)amida de ácido 3-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1- carboxílico
18		(3-Pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 3-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1- carboxílico

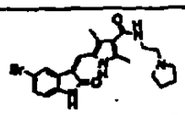
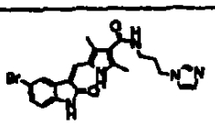
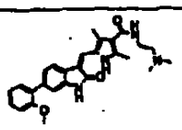
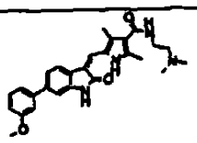
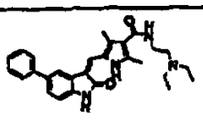
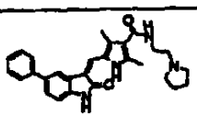
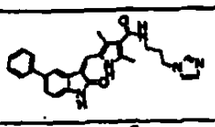
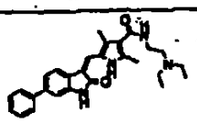
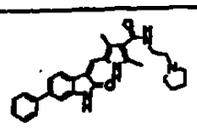
19		(3-Pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 3-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1- carboxílico
20		(2-Dietilaminoetil)amida de ácido 3-(2-oxo-6-piridin-3-il-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1- carboxílico
21		(3-Dietilaminopropil)amida de ácido 4-benzoil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
22		(3-Morfolin-4-ilpropil)amida de ácido 4-benzoil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
23		(3-Pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 4-benzoil-3-metil-5-(2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-2- carboxílico
24		(3-Pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 4-benzoil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
25		(3-Pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 4-benzoil-3-metil-5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-2- carboxílico
26		(3-Pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 4-benzoil-5-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico

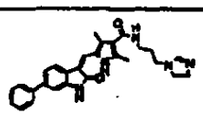
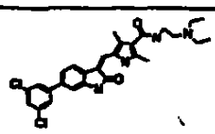
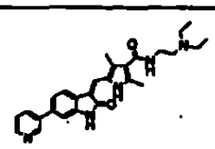
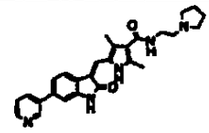
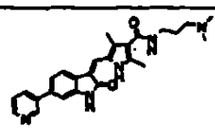
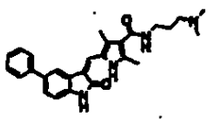
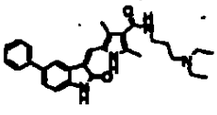
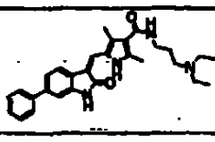
27		(3-Pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 4-bencil-5-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
28		(3-Pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 4-bencil-5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
29		(3-Dietilaminopropil)amida de ácido 4-acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
30		(3-Pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 4-acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
31		(3-Morfolin-4-ilpropil)amida de ácido 4-acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
32		(3-Hidroxipropil)amida de ácido 4-acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
33		(2-Morfolin-4-iletil)amida de ácido 4-acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
34		(2-Pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 4-acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
35		[2-(4-Hidroxifenil)etil]amida de ácido 4-acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico

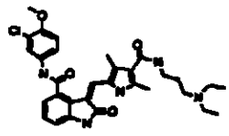
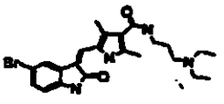
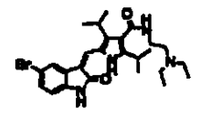
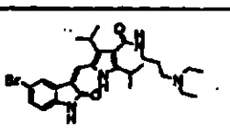
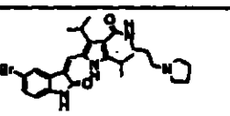
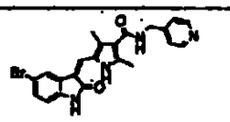
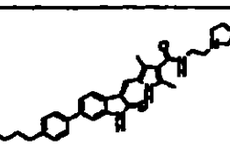
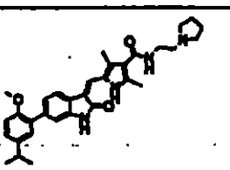
36		(3-Dietilaminopropil)amida de ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2-isopropil-4-fenil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
37		(3-Pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2-isopropil-4-fenil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
38		(2-Dietilaminoetil)amida de ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2-isopropil-4-fenil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
39		[3-(4-Metilpiperazin-1-il)propil]amida de ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2-isopropil-4-fenil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
40		Ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2-isopropil-4-fenil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
41		(2-Pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
42		(2-Pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-(6-(2-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
43		(2-Dimetilaminoetil)amida de ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirrol-3- carboxílico

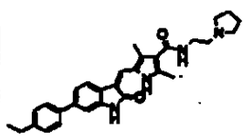
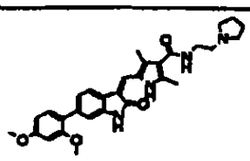
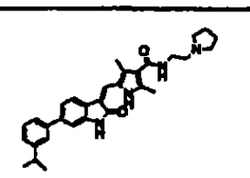
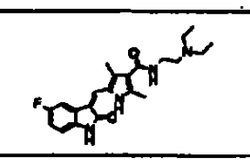
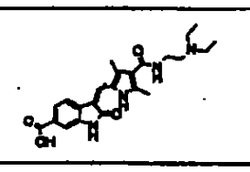
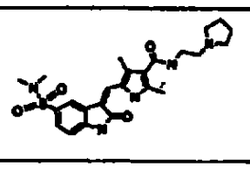
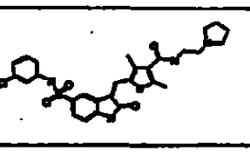
44		(2-Dimetilaminoetil)amida do ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
45		(2-Dimetilaminoetil)amida do ácido 5-[6-(2-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil]-2-metil-4-fenil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
46		Etil éster do ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
47		(3-Dietilaminopropil)amida do ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
48		(2-Dimetilamino-etil)amida do ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
49		(2-Dimetilaminoetil)amida do ácido 2,4-dimetil-5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-1*H*-pirrol-3- carboxílico
50		(2-Dimetilamino-etil)amida do ácido 5-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
51		(2-Dietilamino-etil)amida do ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3- carboxílico

48

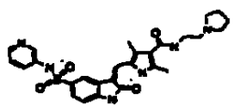
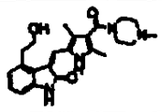
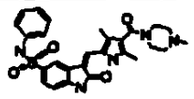
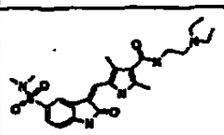
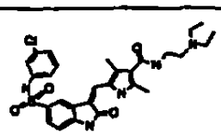
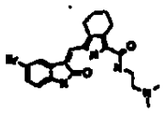
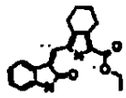
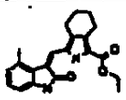
52		(2-Pirrolidin-1-il-etil)amida de ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3- carboxílico
53		(3-Imidazol-1-il-propil)amida de ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3- carboxílico
54		(2-Dimetilaminoetil)amida de ácido 5-[6-(2-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3- carboxílico
55		(2-Dimetilaminoetil)amida de ácido 5-[6-(3-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3- carboxílico
56		(2-Dietilaminoetil)amida de ácido 2,4-dimetil-5-(2-oxo-5-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3- carboxílico
57		(2-Pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 2,4-dimetil-5-(2-oxo-5-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3- carboxílico
58		(3-Imidazol-1-il-propil)amida de ácido 2,4-dimetil-5-(2-oxo-5-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3- carboxílico
59		(2-Dietilaminoetil)amida de ácido 2,4-dimetil-5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3- carboxílico
60		(2-Pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 2,4-dimetil-5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3- carboxílico

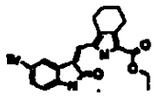
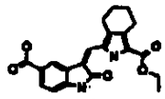
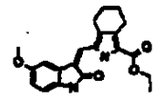
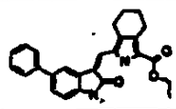
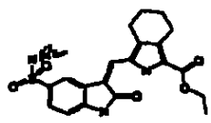
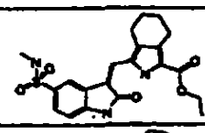
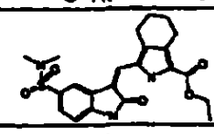
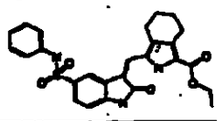
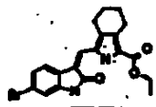
61		(3-Imidazol-1-ilpropil)amida de ácido 2,4-dimetil-5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3- carboxílico
62		(2-Dietilaminoetil)amida de ácido 5-[6-(3,5-diclorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
63		(2-Dietilaminoetil)amida de ácido 2,4-dimetil-5-(2-oxo-6-piridin-3-il-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3- carboxílico
64		(2-Pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 2,4-dimetil-5-(2-oxo-6-piridin-3-il-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3- carboxílico
65		(3-Dimetilaminopropil)amida de ácido 2,4-dimetil-5-(2-oxo-6-piridin-3-il-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3- carboxílico
66		(3-Dimetilaminopropil)amida de ácido 2,4-dimetil-5-(2-oxo-5-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3- carboxílico
67		(3-Dietilaminopropil)amida de ácido 2,4-dimetil-5-(2-oxo-5-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3- carboxílico
68		(3-Dietilaminopropil)amida de ácido 2,4-dimetil-5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3- carboxílico

69		(3-Cloro-4-metoxifenil)amida de ácido 3-[4-(3-dietilaminopropilcarbamoil)-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-4- carboxílico
70		(3-Dietilamino-propil)amida de ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
71		(2-Dietilamino-etil)amida de ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-diisopropil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
72		(3-Dietilamino-propil)amida de ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-diisopropil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
73		(3-Pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-diisopropil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
74		(Piridin-4-ilmetil)-amida de ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
75		(2-Pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-[6-(4-butilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
76		(2-Pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-[6-(5-isopropil-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3- carboxílico

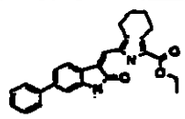
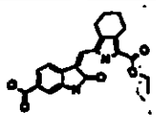
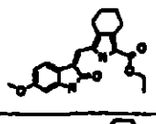
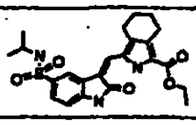
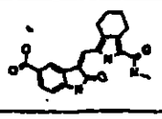
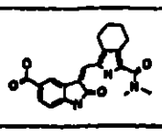
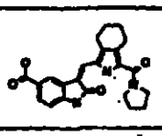
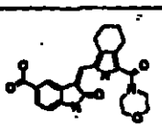
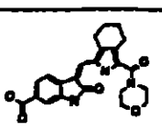
77		(2-Pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-[6-(4-etilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
78		(2-Pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-[6-(2,4-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
79		(2-Pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-[6-(3-isopropilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3- carboxílica
80		(2-Dietilamino-etil)amida de ácido 5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
81		Ácido 3-[4-(2-dietilaminoetilcarbamoil)-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-6- carboxílico
82		(2-Pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-(5-dimetilsulfamoil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
83		(2-Pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-[5-(3-clorofenilsulfamoil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3- carboxílico

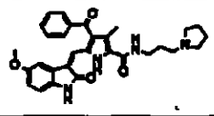
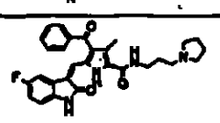
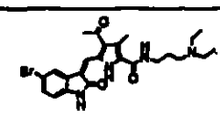
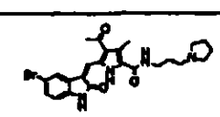
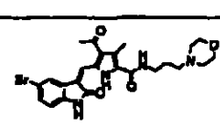
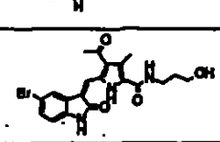
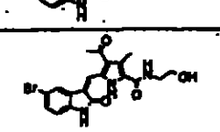
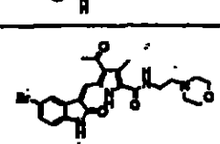
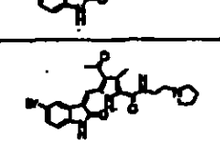
52

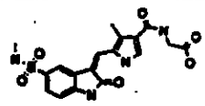
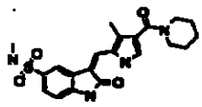
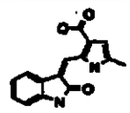
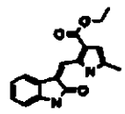
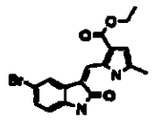
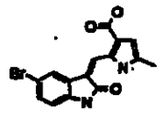
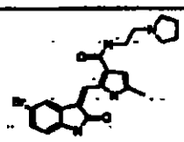
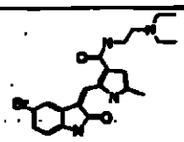
84		(2-Pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 2,4-dimetil-5-[2-oxo-5-(piridin-3-ilsulfamoil)-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-1*H*-pirrol-3- carboxílico
85		3-[3,5-Dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-ilmetilen]-4-(2-hidroxietil)-1,3-dihidroindol-2-ona
86		Fenilamida de ácido 3-[3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sulfónico
87		(2-Dietilaminoetil)amida de ácido 5-(5-dimetilsulfamoil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
88		(2-Dietilaminoetil)amida de ácido 5-[5-(3-clorofenilsulfamoil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3- carboxílico
89		(2-Dimetilamino-etil)amida de ácido 3-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-isoindol-1- carboxílico
90		Etil éster de ácido 3-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1- carboxílico
91		Etil éster de ácido 3-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1- carboxílico

92		Etil éster de ácido 3-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3 ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1- carboxílico
93		Ácido 3-(3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5- carboxílico
94		Etil éster de ácido 3-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-isoindol-1- carboxílico
95		Etil éster de ácido 3-(2-oxo-5-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1- carboxílico
96		Etil éster de ácido 3-(2-oxo-5-fenilsulfamoil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1- carboxílico
97		Etil éster de ácido 3-(5-metilsulfamoil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-isoindol-1- carboxílico
98		Etil éster de ácido 3-(5-dimetilsulfamoil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-isoindol-1- carboxílico
99		Etil éster de ácido 3-(2-oxo-5-fenilsulfamoil-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1- carboxílico
100		Etil éster de ácido 3-(6-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3 ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1- carboxílico

54

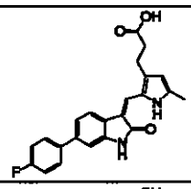
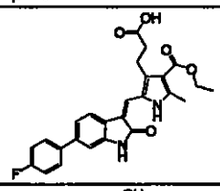
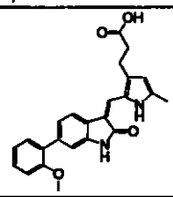
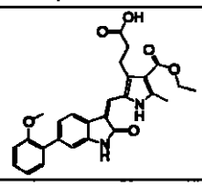
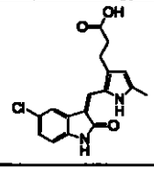
101		Etil éster de ácido 3-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1- carboxílico
102		Ácido 3-(3-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1- ilidenmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6- carboxílico
103		Etil éster de ácido 3-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3 ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1- carboxílico
104		Etil éster ácido 3-(5-isopropilsulfamoil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3 ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1- carboxílico
105		Ácido 3-(3-metilcarbamoil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1-ilidenmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5- carboxílico
106		Ácido 3-(3-dimetilcarbamoil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1-ilidenmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5- carboxílico
107		Ácido 2-oxo-3-[3-(pirrolidin-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1-ilidenmetilen]-2,3-dihidro-1H-indol-5- carboxílico
108		Ácido 3-[3-(morfolin-4-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1-ilidenmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5- carboxílico
109		Ácido 3-[3-(morfolin-4-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1-ilidenmetil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-6- carboxílico

27		(3-Pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 4-bencil-5-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
28		(3-Pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 4-bencil-5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
29		(3-Dietilaminopropil)amida de ácido 4-acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
30		(3-Pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 4-acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
31		(3-Morfolin-4-ilpropil)amida de ácido 4-acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
32		(3-Hidroxipropil)amida de ácido 4-acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
33		(2-Morfolin-4-iletil)amida de ácido 4-acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
34		(2-Pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 4-acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico
35		[2-(4-Hidroxifenil)etil]amida de ácido 4-acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2- carboxílico

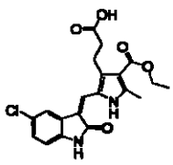
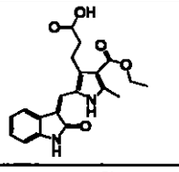
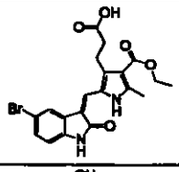
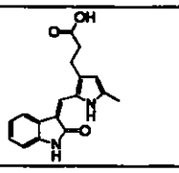
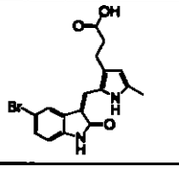
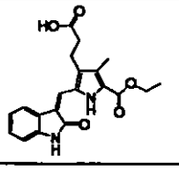
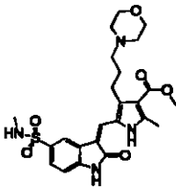
118		Ácido {[4-metil-5-(5-metilsulfamoil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino}-acético
119		Metilamida de ácido 3-[3-metil-4-(piperidino-1-carbonil)-1H-pirrol-2-ilmetilico-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-sulfónico
120		Ácido 5-Metil-2-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
121		Etil éster de ácido 5-metil-2-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3- carboxílico
122		Etil éster de ácido 2-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-5-metil-1H-pirrol-3- carboxílico
123		Ácido 2-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-5-metil-1H-pirrol-3- carboxílico
124		(2-Pirrolidin-1-iletil)-amida de ácido 2-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-5-metil-1H-pirrol-3- carboxílico
125		(2-Dietilaminoetil)-amida de ácido 2-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-5-metil-1H-pirrol-3- carboxílico

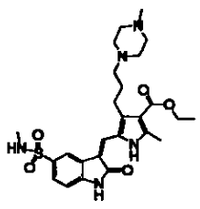
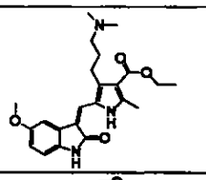
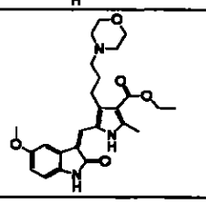
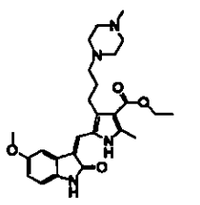
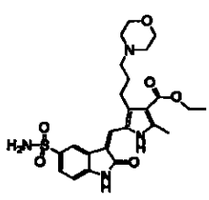
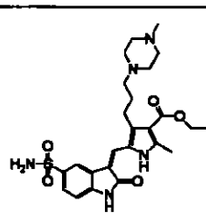
Algunos compuestos representativos de "2-indolinona sustituida con pirrol" que se contemplan para el uso en esta invención se muestran en la Tabla 1. Los compuestos que se muestran son ejemplos solamente y no deben ser interpretados como limitativos del alcance de la presente invención de manera alguna.

TABLA 2

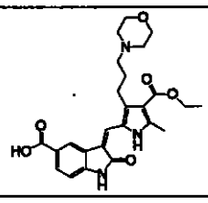
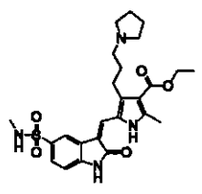
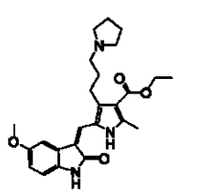
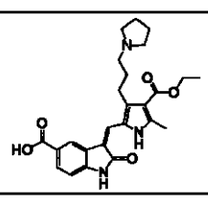
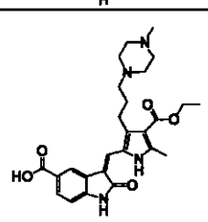
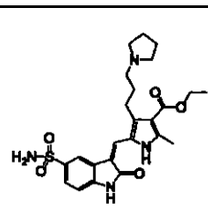
Compuesto	Estructuras	Nombres
126.		ácido 3-{2-[6-(4-Fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-5-metil-1H-pirrol-3-il}-propiónico
127.		etiléster de ácido 4-(2-Carboxi-etil)-5-[6-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico
128.		ácido 3-{2-[6-(2-Metoxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-5-metil-1H-pirrol-3-il}-propiónico
129.		etiléster de ácido 4-(2-Carboxi-etil)-5-[6-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-metil-1H-pirrol-3-carboxílico
130.		ácido 3-[2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-5-metil-1H-pirrol-3-il]-propiónico

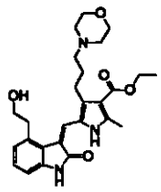
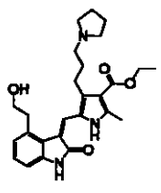
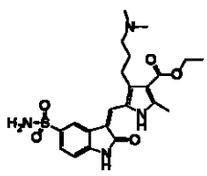
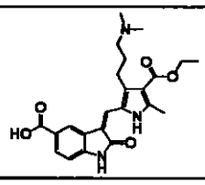
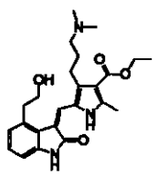
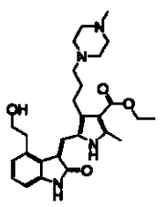
58

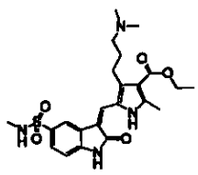
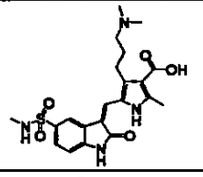
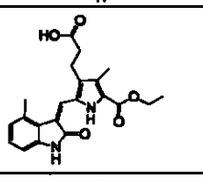
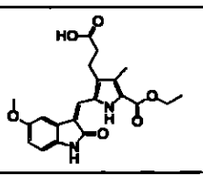
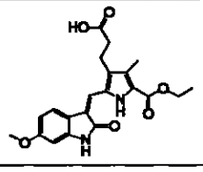
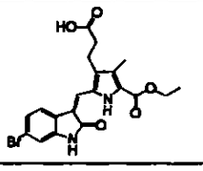
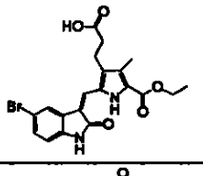
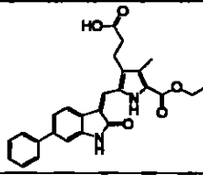
131.		etiléster de ácido 4-(2-Carboxi-etil)-5-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroindol— ilidenemetil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico
132.		etiléster de ácido 4-(2-Carboxi-etil)-2-metil-5-(2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
133.		etiléster de ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-(2-carboxi-etil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico
134.		ácido 3-[5-Metil-2-(2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico
135.		ácido 3-[2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-5-metil-1H-pirrol-3-il]-propiónico
136.		etiléster de ácido 4-(2-Carboxi-etil)-3-metil-5-(2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-2-carboxílico
137.		etiléster de ácido 2-Metil-5-(5-metilsulfamoil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrol-3-carboxílico

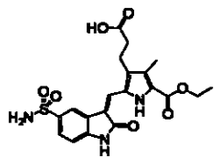
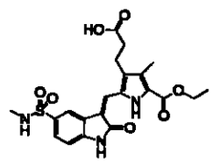
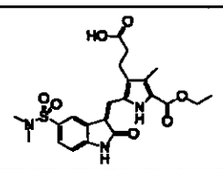
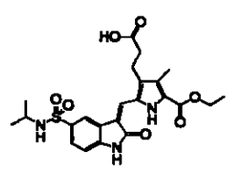
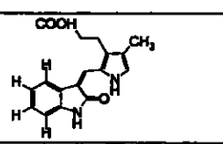
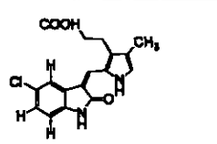
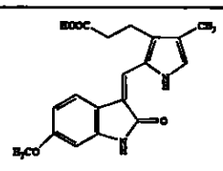
138.		etiléster de ácido 2-Metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-5-(5-metilsulfamoil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
139.		etiléster de ácido 4-(3-Dimetilamino-propil)-5-(metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico
140.		etiléster de ácido 5-(5-Metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2-metil-4-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrol-3-carboxílico
141.		etiléster de ácido 5-(5-Metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-1H-pirrol-3-carboxílico
142.		etiléster de ácido 2-Metil-4-(3-morfolin-4-il-propil)-5-(2-oxo-5-sulfamoil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
143.		etiléster de ácido 2-Metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-porpil]-5-(2-oxo-5-sulfamoil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico

60

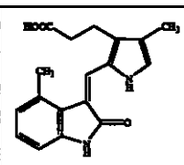
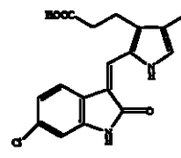
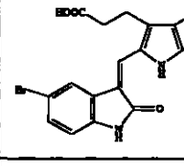
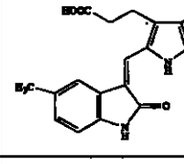
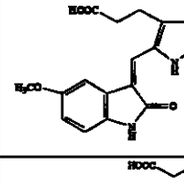
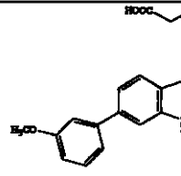
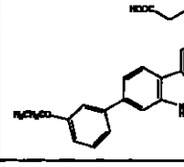
144.		ácido 3-[4-Etoxicarbonil-5-metil-3-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrol-2-ilmetilene]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico
145.		etiléster de ácido 2-Metil-5-(5-metilsulfamoil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-pirrol-3-carboxílico
146.		etiléster de ácido 5-(5-Metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2-metil-4-[3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-pirrol-3-carboxílico
147.		ácido 3-[4-Etoxicarbonil-5-metil-3-(3-pirrolin-1-il-propil)-1H-pirrol-2-ilmetilene]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico
148.		ácido 3-[4-Etoxicarbonil-5-metil-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-1H-pirrol-2-ilmetilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico
149.		etiléster de ácido 2-Metil-5-(2-oxo-5-sulfamoil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-pirrol-3-carboxílico

150.		etiléster de ácido 5-[4-(2-Hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil-2-metil-4-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrol-3-carboxílico
151.		etiléster de ácido 5-[4-(2-Hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil-4-(3-pirrolidin-1-il-propil)-1H-pirrol-3-carboxílico
152.		etiléster de ácido 4-(3-Dimetilamino-propil)-2-metil-5-(2-oxo-5-sulfamoil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
153.		ácido 3-[3-(3-Dimetilamino-propil)-4-etoxicarbonil-5-metil-1H-pirrol-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico
154.		etiléster de ácido 4-(3-Dimetilamino-propil)-5-[4-(2-hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico
155.		etiléster de ácido 5-[4-(2-Hidroxi-etil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2-metil-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-1H-pirrol-3-carboxílico

156.		etiléster de ácido 4-(3-Dimetilamino-propil)-2-metil-5-(5-metilsulfamoil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmnetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
157.		ácido 4-(3-Dimetilamino-propil)-2-metil-5-(5-metilsulfamoil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico
158.		etiléster de ácido 4-(2-Carboxi-etil)-3-metil-5-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-2-carboxílico
159.		etiléster de ácido 4-(2-Carboxi-etil)-5-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-2-carboxílico
160.		etiléster de ácido 4-(2-Carboxi-etil)-5-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-2-carboxílico
161.		etiléster de ácido 5-(6-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-(2-carboxi-etil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
162.		etiléster de ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-(2-carboxi-etil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
163.		etiléster de ácido 4-(2-Carboxi-etil)-3-metil-5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenemetill)-1H-pirrol-2-carboxílico

164.		etiléster de ácido 4-(2-Carboxi-etil)-3-metil-5-(2-oxo-5-sulfamoil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-2-carboxílico
165.		etiléster de ácido 4-(2-Carboxi-etil)-3-metil-5-(5-metilsulfamoil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-2-carboxílico
166.		etiléster de ácido 4-(2-Carboxi-etil)-5-(dimetilsulfamoil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
167.		etiléster de ácido 4-(2-Carboxi-etil)-5-(5-isopropilsulfamoil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
168.		ácido 3-[4-Metil-2-(2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico
169.		ácido 3-[2-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1H-pirrol-3-il]-propiónico
170.		ácido 3-[2-(6-Metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1H-pirrol-3-il]-propiónico

64

171.		ácido 3-[2-(4-Metil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1H-pirrol-3-il]-propiónico
172.		ácido 3-[2-(6-Cloro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1H-pirrol-3-il]-propiónico
173.		ácido 3-[2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1H-pirrol-3-il]-propiónico
174.		ácido 3-[2-(5-Metil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1H-pirrol-3-il]-propiónico
175.		ácido 3-[2-(5-Metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1H-pirrol-3-il]-propiónico
176.		ácido 3-{2-[6-(3-Metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-4-metil-1H-pirrol-3-il}-propiónico
177.		ácido 3-{2-[6-(3-Etoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-4-metil-1H-pirrol-3-il}-propiónico

Además de las sustancias precedentes, los siguientes compuestos son útiles en la presente invención.

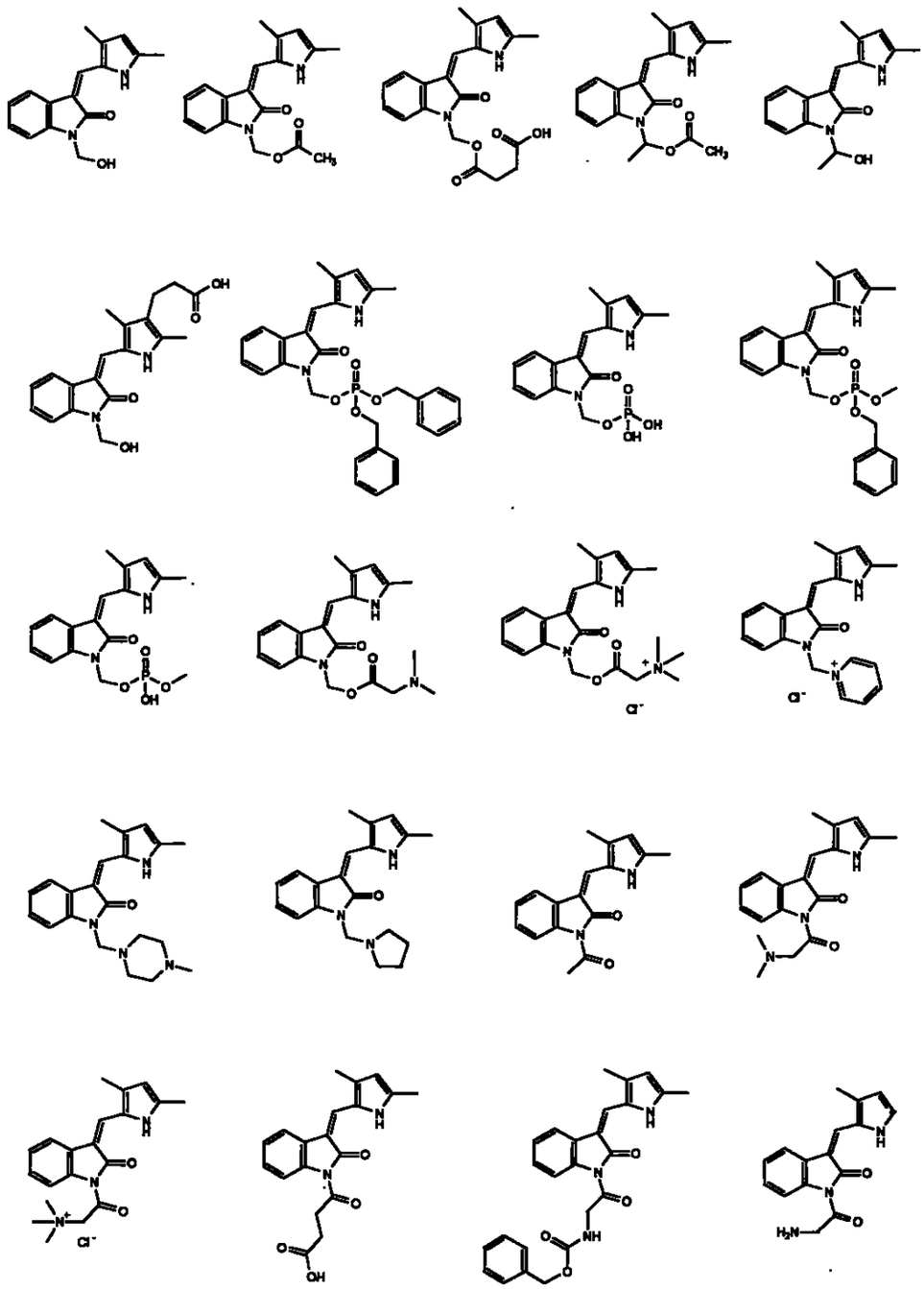
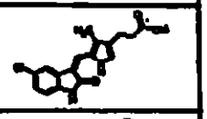
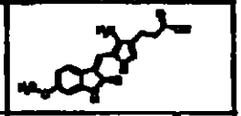
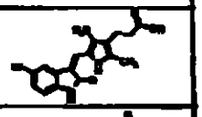
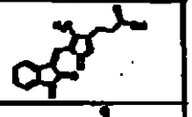
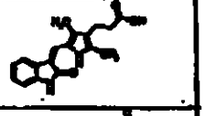
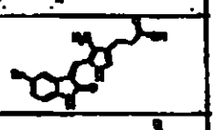
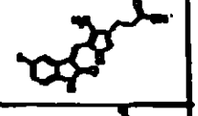
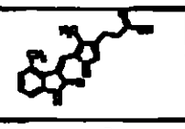
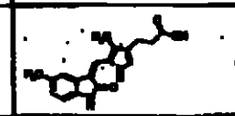
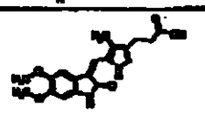
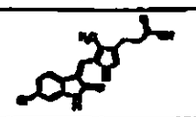
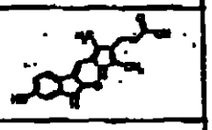
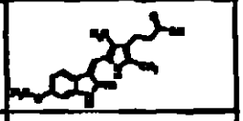
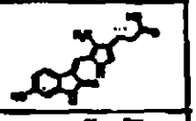
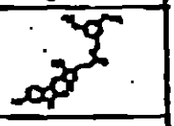
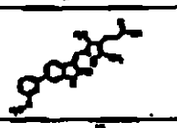
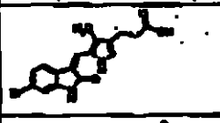
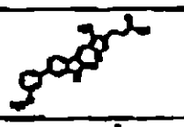
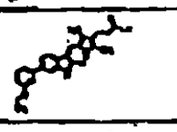
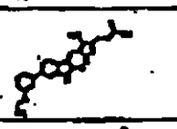
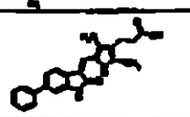
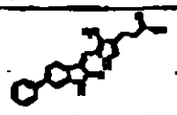
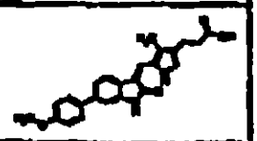
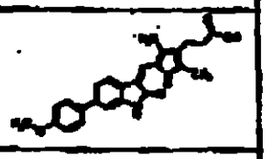
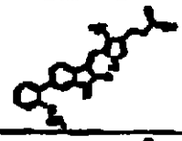
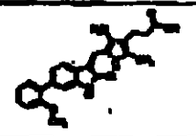
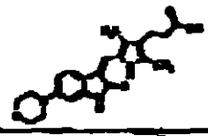
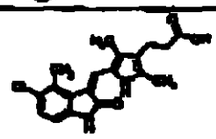
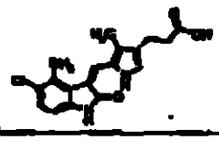
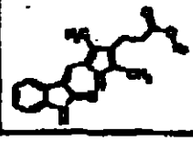
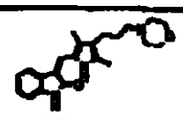
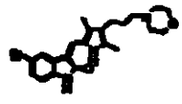
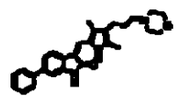
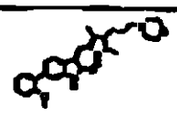
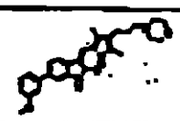
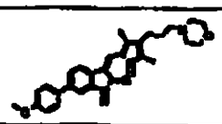
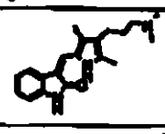
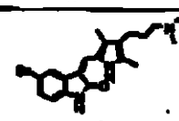
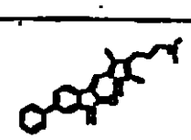
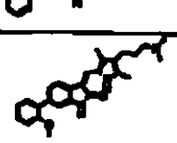


TABLA 3

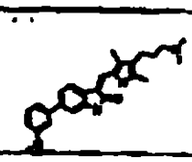
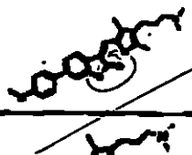
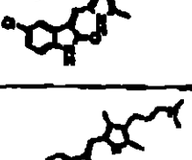
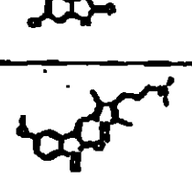
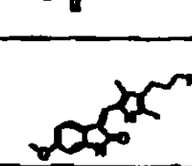
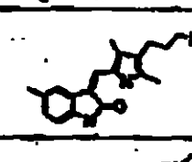
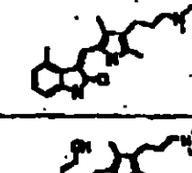
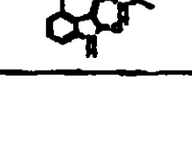
Ejemplo	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

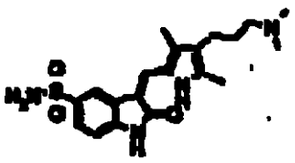
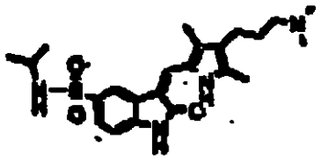
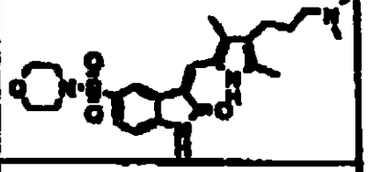
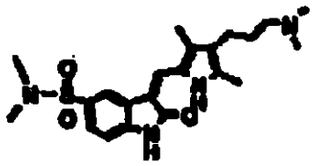
Ejemplo nº	Estructura
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

Ejemplo nº	Estructura
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

Ejemplo nº	Estructura
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	

70

Ejemplo nº	Estructura
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	
60	

Ejemplo n°	Estructura
61	
62	
63	
64	

También se incluyen con las indolinonas ionizables sustituidas contempladas para su uso en la presente invención sales, prodrogas, derivados y análogos aceptables para el uso farmacéutico de las 2- indolinonas sustituidas con pirroles identificadas previamente.

Como se lo usa en la presente documentación, el término "sal aceptable para el uso farmacéutico" incluye formulaciones de un compuesto que no abrogan la actividad biológica y las propiedades del compuesto. Las sales aceptables para el uso farmacéutico pueden obtenerse haciendo reaccionar una 2- indolinona sustituida con pirrol contemplada para su uso en la invención con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p – toluensulfónico, ácido salicílico y semejantes, o con bases inorgánicas u orgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, colina, n – metil glucamina, dietilamina, procaina y semejantes. Las sales aceptables para el uso farmacéutico que pueden formar los compuestos de esta invención incluyen las especies cargadas negativa o positivamente. Los ejemplos de aquellas sales en las cuales el compuesto forma la porción cargada positivamente incluyen, sin limitaciones, amonio cuaternario (definido en otra parte de la presente documentación), sales tales como clorhidratos, sulfatos, carbonatos, lactatos, tartratos, maleatos, succinatos, donde el átomo de nitrógeno del grupo de amonio cuaternario es un nitrógeno del compuesto seleccionado de esta invención que ha reaccionado con el ácido apropiado. Las sales en las cuales un compuesto de esta invención forma la especie cargada negativamente incluyen, sin limitaciones, sales de sodio, potasio, calcio y magnesio formadas

por la reacción de un grupo de ácido carboxílico con una base apropiada (por ejemplo, hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de potasio (KOH), hidróxido de calcio ($Ca(OH)_2$), etcétera). Como se lo usa en la presente documentación, "amonio cuaternario" incluye un nitrógeno cuaternizado (por ejemplo, -NRR'R", donde cada uno de R, R' y R" se selecciona independientemente entre H, arilo, alquilo y semejantes), un nitrógeno cuaternario que contiene un arilo heterocíclico, y semejantes.

Como se lo utiliza en la presente documentación, el término "prodroga" incluye cualquier compuesto que, al ser administrado a un sistema biológico, se convierte en la indolinona sustituida ionizable activa contemplada para su uso en la invención, ya sea como resultado de reacciones químicas espontáneas, de reaccionas catalizadas por enzimas, de reacciones metabólicas o semejantes. Una "prodroga" se refiere también a un agente que se convierte en la droga original in vivo. Las prodrogas son comúnmente útiles ya que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que la droga original. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles mediante una administración oral, mientras que la droga original no lo estaría. La prodroga puede tener también una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas respecto de la droga original. Como ejemplo, sin limitaciones, una prodroga podría ser un compuesto de la presente invención que se administrara como un éster (la "prodroga") para facilitar la transmisión a través de una membrana celular, donde la solubilidad en agua sería perjudicial para la movilidad, pero que, cuando fuera luego metabólicamente hidrolizado en el ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula, la solubilidad en agua resultaría beneficiosa. Otro ejemplo de una prodroga podría ser un polipéptido corto unido

a un grupo carboxilo, donde la remoción metabólica del grupo del polipéptido liberaría el compuesto activo.

En un aspecto de la formulación de la invención, se utiliza una cantidad eficaz para uso terapéutico de la indolinona sustituida ionizable en la formulación de la invención.

Como se lo usa en la presente invención, un "vehículo aceptable para el uso farmacéutico" se refiere a un vehículo o a un diluyente que no abroga la actividad biológica y/o las propiedades del compuesto administrado, al tiempo que facilita la administración del mismo por medio de, por ejemplo, la estabilización o la solubilización del compuesto. Los vehículos adecuados aceptables para el uso farmacéutico incluyen, sin limitaciones, uno o más compuestos de polioxihidrocarbilo, uno o más buffers, uno o más agentes tensioactivos aceptables para el uso farmacéutico, uno o más conservadores aceptables para el uso farmacéutico, uno o más atioxidantes, uno o más alcoholes aceptables para el uso farmacéutico, una o más soluciones acuosas aceptables para el uso farmacéutico, uno o más aceites aceptables para el uso farmacéutico, liposomas, uno o más lípidos poliglicolizados, uno o más agentes de granulación aceptables para el uso farmacéutico, uno o más diluyentes aceptables para el uso farmacéutico, uno o más agentes de unión aceptables para el uso farmacéutico, uno o más desintegradores aceptables para el uso farmacéutico, uno o más lubricantes, uno o más potenciadores de flujo aceptables para el uso farmacéutico, uno o más agentes suspensores aceptables para el uso farmacéutico, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos.

El término "aceptable para el uso farmacéutico" o "farmacéutico", como

se lo usa en la presente invención, se refiere a soluciones o a componentes de la misma que no evitan que el compuesto terapéutico desarrolle un efecto terapéutico, y que no causan efectos laterales adversos inaceptables. Los ejemplos de reactivos aceptables para el uso farmacéutico se proveen en The United States Pharmacopeia The National Formulary, United States Pharmacopeial Convention, Inc, Rockville, MD 1990 y en la FDA Inactive Ingredient Guide 1990, 1996 publicadas por la División de Recursos de Información sobre Drogas (ambas incorporadas a modo de referencia en la presente documentación, incluyendo cualquier dibujo). Los efectos laterales inaceptables varían para distintas enfermedades. Generalmente, cuanto más severa sea la enfermedad, más efectos laterales tóxicos podrán ser tolerados. Se conocen en la técnica los efectos laterales indeseables para distintas enfermedades.

Aunque se contemplan todas las permutaciones entre los componentes específicos de las formulaciones de la invención dentro del alcance de la presente invención, se prefieren las siguientes combinaciones de uno o más vehículos aceptables para el uso farmacéutico e indolinonas ionizables sustituidas específicas en un aspecto de la invención.

En un aspecto de la formulación de la invención, la formulación es adecuada para una administración parenteral. Una realización preferida de este aspecto tiene la indolinona sustituida ionizable como una 2- indolinona sustituida con pirrol de fórmula I que tiene un R^9 que es un $-(alq_1)Z_1$, y cada uno entre R^8 y R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior no sustituido. En un aspecto preferido, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3-

ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico (compuesto IV), y particularmente sales activas, prodrogas, derivados y análogos aceptables para el uso farmacéutico del mismo.

En otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para una administración parenteral u oral, el vehículo aceptable para el uso farmacéutico comprende uno o más compuestos de polioxihidrocarbilo. Una realización preferida de este aspecto tiene la indolinona sustituida ionizable como una 2-indolinona sustituida con pirrol de fórmula I que tiene un R^9 que es un $-(alq_1)Z_1$, y cada uno entre R^8 y R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior no sustituido. En un aspecto presentemente preferido, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3- [2,4-dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico (compuesto IV), y sales, prodrogas, derivados y análogos aceptables para el uso farmacéutico del mismo.

En otro aspecto de la invención, la formulación incluye potenciadores de la permeabilidad y de la penetración. Éstos incluyen compuestos iónicos (por ejemplo, dimetilsulfóxido de 3,5- diisosalicilato de sodio y compuestos relacionados (por ejemplo, sulfóxido de decilmetilo), azonas y compuestos relacionados (por ejemplo, N – alquil – dihidro -1,4- oxazepin -5,7- dionas), solventes y compuestos relacionados (por ejemplo, etanol, dimetil acetamida, dimetilformamida) alcoholes grasos, ácidos grasos y enzimas (por ejemplo, fosfatasa ácida y papina). Pueden hallarse estos y otros potenciadores de la penetración en Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement, K A Walters y J Hadgraft, editores (Dekker, Nueva York, 1993).

El término "compuesto de polioxihidrocarbilo", como se lo usa en la

presente invención, incluye, sin limitaciones, hidratos de carbono solubles en agua (tales como glucosa, sacarosa, maltotriosa y semejantes); derivados de hidratos de carbono solubles en agua (tales como ácido glucónico y manitol, y oligosacáridos y semejantes); polipéptidos solubles en agua; polímeros solubles en agua (tales como polivinilpirrolidona, poli (alcohol vinílico), y en particular, poliéteres tales como otros polioxialquilenos, incluyendo poli (etilenglicol) y semejantes); polímeros de oxialquileno mezclado solubles en agua; y las formas poliméricas del etilenglicol y semejantes; y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Aunque los compuestos de polioxihidrocarbilo contienen preferiblemente más de un átomo de carbono, oxígeno e hidrógeno, también se incluyen algunas moléculas como la poli (etilenimina).

Una clase particularmente preferida de compuestos solubilizadores de polioxihidrocarbilo comprende poli (etilenglicol) (PEG) y derivados de PEG, tales como el éter de monometil PEG. Otros derivados adecuados de PEG incluyen éteres derivados de PEG – silicio. Muchos de estos polímeros están disponibles comercialmente con una variedad de pesos moleculares. Otros pueden prepararse convenientemente a partir de materiales disponibles comercialmente, tal como puede hacérselo mediante la unión de una porción de amino – PEG con una porción de haloalquil sililo o de silano.

Los PEG adecuados pueden variar en su peso molecular de alrededor de 200 g/mol a alrededor de 20000 g/mol o más, más preferiblemente de 200 g/mol a 5000 g/mol, aún más preferiblemente de 250 g/mol a 1000 g/mol, y más preferiblemente de 250 g/mol a 500 g/mol. La elección de un peso molecular en particular puede depender de la indolinona sustituida ionizable particular elegida, de su peso molecular y de su grado de hidrofobicidad, así como de la

aplicación particular para la que se usará la formulación.

Así, pueden seleccionarse uno o más compuestos de polioxihidrocarbilo del grupo que consiste en polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, propilenglicol, glicerina y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Preferiblemente, cada uno de los compuestos de polioxihidrocarbilo, sean uno o más, es polietilenglicol 300.

En otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para una administración parenteral u oral, la indolinona sustituida ionizable se solubiliza combinándola con un equivalente molar de una solución básica o de una solución ácida. Una realización preferida de este aspecto tiene la indolinona sustituida ionizable como una 2- indolinona sustituida con pirrol de fórmula I que tiene un R^9 que es un $-(alq_1)Z_1$, y cada uno entre R^8 y R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior no sustituido. En un aspecto presentemente preferido, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) - 1H- pirrol -3- il] – propiónico (compuesto III), y sales, prodrogas, derivados y análogos aceptables para el uso farmacéutico del mismo.

El término "solubilizado", como se lo usa en la presente invención, se refiere a la disolución de una sustancia en un fluido y/o a la adsorción de moléculas de fluido sobre la superficie de la sustancia para ayudar en dicha disolución. En un aspecto, "solubilizado" se refiere a la hidratación de una sustancia en agua.

El término "equivalente molar", como se lo usa en la presente invención, se refiere a cantidades molares iguales o similares de una sustancia de prueba en comparación con una sustancia de referencia.

El término "solución básica", como se lo usa en la presente invención, se refiere a una solución básica, típicamente una que tiene un pH mayor que 7 y es capaz de reaccionar con una solución ácida. Preferiblemente, la base en la solución se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, trietilamina, etilendiamina, N – metil – D – glucamina, colina, trietanolamina y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de las mismas.

El término "solución ácida", como se lo usa en la presente invención, se refiere a una solución ácida, típicamente una que tiene un pH menor que 7 y es capaz de reaccionar con una solución básica. Preferiblemente, el ácido en la solución ácida se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido acético, ácido metan sulfónico, ácido bencen sulfónico, ácido fosfórico y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos.

En otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para una administración parenteral u oral, el vehículo aceptable para el uso farmacéutico comprende además uno o más buffers. Una realización preferida de este aspecto tiene la indolinona sustituida ionizable como una 2- indolinona sustituida con pirrol de fórmula I que tiene un R^9 que es un -$(alq_1)Z_1$, y cada uno entre R^8 y R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior no sustituido. En un aspecto presentemente preferido, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo - 1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico (compuesto IV), y sales, prodrogas, derivados y análogos aceptables para el uso farmacéutico del mismo.

El término "buffer", como se lo usa en la presente invención, se refiere a una sustancia, preferiblemente en una solución, que resiste un cambio de calidad. Preferiblemente, un buffer es una solución que resiste un cambio en el pH, tal como una sustancia en una solución capaz de neutralizar tanto ácidos como bases, y de mantener así la acidez o la basicidad original de una solución. Los buffers adecuados incluyen acetato, citrato, buffer de fosfato, ascorbato, buffer de ácido clorhídrico, buffer de Tris – HCl, fosfato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, glutamato, glicina, buffers de base Tris y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Más preferiblemente, el buffer es un buffer de fosfato de sodio.

En una realización, el pH del buffer es tres unidades de pH mayor que el pka de la indolinona sustituida ionizable, o tres unidades de pH menor que el pkb de la indolinona sustituida ionizable. Preferiblemente, el buffer tiene una molaridad (es decir, una concentración molar, medida en moles por litro (M)) de entre 0,01 M y 0,1 M.

El término "pka", como se lo usa en la presente invención, se refiere al logaritmo negativo de la constante de acidez, siendo la constante de acidez el producto de la concentración de ion hidronio y la concentración de la base conjugada, dividido por la concentración del ácido (la constante de acidez se conoce algunas veces como la constante de equilibrio).

El término "pkb", como se lo usa en la presente invención, se refiere al logaritmo negativo de la constante de basicidad, siendo la constante de basicidad el producto de la concentración de ion hidroxilo y la concentración del ácido conjugado, dividido por la concentración de la base (la constante de basicidad se conoce algunas veces como la constante de equilibrio).

En otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para una administración parenteral u oral, el vehículo aceptable para el uso farmacéutico comprende además uno o más agentes tensioactivos aceptables para el uso farmacéutico. Una realización preferida de este aspecto tiene la indolinona sustituida ionizable como una 2- indolinona sustituida con pirrol de fórmula I que tiene un R^9 que es un $-(alq_1)Z_1$, y cada uno entre R^8 y R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior no sustituido. En un aspecto presentemente preferido, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) - 1H- pirrol -3- il] – propiónico (compuesto IV), y sales, prodrogas, derivados y análogos aceptables para el uso farmacéutico del mismo.

El término "agente tensioactivo aceptable para el uso farmacéutico", como se lo usa en la presente invención respecto a formulaciones orales y parenterales, se refiere a un compuesto que puede solubilizar compuestos hidrofóbicos en soluciones acuosas. Los agentes tensioactivos adecuados incluyen agentes tensioactivos no iónicos, agentes tensioactivos aniónicos y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos.

Preferiblemente, para formulaciones parenterales, el agente tensioactivo es un agente tensioactivo no iónico. Los ejemplos de agentes tensioactivos no iónicos aceptables para el uso farmacéutico incluyen, sin limitaciones, ésteres de ácidos grasos con polioxietilen sorbitan (por ejemplo, POLISORBATE 80® y semejantes), monooleato de glicerilo, monooleato de sorbitan, lecitina, alcohol polivinílico, copolímeros de óxido de etileno (tales como PLURONIC™ (un poliéter), TETRONIC™ (BASF) y semejantes), porciones de poliol, ésteres de sorbitan y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los

mismos. Preferiblemente, se usan aceites de castor etoxilados, tales como CREMOPHOR EL®, para la formulación de agentes farmacéuticos hidrofóbicos tales como las indolinonas ionizables sustituidas contempladas para su uso en la presente invención. El término "aceite de castor etoxilado", como se lo usa en la presente invención, se refiere un aceite de castor que está modificado con al menos una porción que contiene oxígeno. En particular, el término se refiere a un aceite de castor que comprende al menos una porción de etoxilo.

Además, el término "agente tensioactivo aceptable para el uso farmacéutico", como se lo usa en la presente invención con referencia a formulaciones orales, incluye agentes tensioactivos no iónicos aceptables para el uso farmacéutico tales como copolímeros de etilenglicol y propilenglicol (por ejemplo, polioxietilenpolipropilenglicoles (tales como POLOXAMER® 68 (BASF Corp)) o un monoéster de ácido graso de polioxietilen (20) monooleato de sorbitan (TWEEN® 80), polioxietilen (20) monoestearato de sorbitan (TWEEN® 60), polioxietilen (20) monopalmitato de sorbitan (TWEEN® 40), polioxietilen (20) monolaurato de sorbitan (TWEEN® 20) y semejantes); derivados de polioxietilen aceite de castor (tales como polioxietilenglicerol – triricinoleato, polioxil 35 aceite de castor (CREMOPHOR® EL, BASF Corp) y semejantes); oxiestearato de polioxietileneglicerol (tal como CREMOPHOR® RH 40 (polietileneglicol 40 aceite hidrogenado de castor), CREMOPHOR® RH 60 (polietileneglicol 60 aceite hidrogenado de castor), BASF Corp) y semejantes; y otros; agentes tensioactivos aniónicos aceptables para el uso farmacéutico, por ejemplo, lauril sulfato de sodio (SLS); y semejantes; y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos.

En otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para una

administración parenteral u oral, el vehículo aceptable para el uso farmacéutico comprende además uno o más conservadores aceptables para el uso farmacéutico. Una realización preferida de este aspecto tiene la indolinona sustituida ionizable como una 2- indolinona sustituida con pirrol de fórmula I que tiene un R^9 que es un -$(alq_1)Z_1$, y cada uno entre R^8 y R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior no sustituido. En un aspecto presentemente preferido, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) - 1H- pirrol -3- il] – propiónico (compuesto IV), y sales, prodrogas, derivados y análogos aceptables para el uso farmacéutico del mismo.

Preferiblemente, cada uno de los conservadores aceptables para el uso farmacéutico, sean uno o más, se selecciona del grupo que consiste en alcohol bencílico, metil paraben, etil paraben, propil paraben, fenol y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Un conservador particularmente preferido es el alcohol bencílico.

En aún otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para una administración parenteral u oral, el vehículo aceptable para el uso farmacéutico comprende además uno o más antioxidantes. Una realización preferida de este aspecto tiene la indolinona sustituida ionizable como una 2- indolinona sustituida con pirrol de fórmula I que tiene un R^9 que es un -$(alq_1)Z_1$, y cada uno entre R^8 y R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior no sustituido. En un aspecto presentemente preferido, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico (compuesto IV), y sales, prodrogas, derivados y análogos aceptables

para el uso farmacéutico del mismo.

El término "antioxidante", como se lo usa en la presente invención, se refiere a una sustancia que inhibe la oxidación o reacciones promovidas por, por ejemplo, el oxígeno o los peróxidos. Los antioxidantes adecuados incluyen meta – bisulfito de sodio, EDTA, ascorbato de sodio, ácido ascórbico, palmitato de ácido ascórbico, alcohol bencílico, alfa – tocoferol y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Preferiblemente, el antioxidante es alfa – tocoferol.

En aún otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para una administración parenteral u oral, el vehículo aceptable para el uso farmacéutico comprende además uno o más alcoholes aceptables para el uso farmacéutico. Una realización preferida de este aspecto tiene la indolinona sustituida ionizable como una 2- indolinona sustituida con pirrol de fórmula I que tiene un R^9 que es un -$(alq_1)Z_1$, y cada uno entre R^8 y R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior no sustituido. En un aspecto presentemente preferido, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico (compuesto IV), y sales, prodrogas, derivados y análogos aceptables para el uso farmacéutico del mismo.

El término "alcohol aceptable para el uso farmacéutico", como se lo usa en la presente invención, se refiere a alcoholes que son líquidos alrededor de la temperatura ambiente (aproximadamente 20°C). Éstos incluyen propilenglicol, etanol, 2- (2- etoxietoxi) etanol (TRANSCUTOL®, Gattefosse, (Westwood, NJ)), alcohol bencílico, glicerol y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Preferiblemente, cada uno de los alcoholes aceptables

para el uso farmacéutico, sean uno o más, se selecciona independientemente del grupo que consiste en etanol, alcohol bencílico, propilenglicol, 2- (2-etoxietoxi) etanol y glicerol. Más preferiblemente, cada uno de los alcoholes aceptables para el uso farmacéutico es etanol o polietilenglicol.

La formulación que incluye uno o más alcoholes aceptables para el uso farmacéutico debería disolverse en una cantidad suficiente de una solución acuosa aceptable para el uso farmacéutico antes de ser administrada a un paciente con el fin de evitar efectos laterales tóxicos debidos al contenido de alcohol. La cantidad agregada de una solución acuosa aceptable para el uso farmacéutico debería ser suficiente como para evitar la hemólisis. Los ejemplos de soluciones acuosas aceptables para el uso farmacéutico, tales como WFI (agua para inyección) y soluciones que contienen solución salina isotónica, son conocidos en la técnica. Las soluciones acuosas aceptables para el uso farmacéutico incluyen solución salina al 0,45% N, WFI (agua para inyección), D5W (5% de dextrosa en agua), D5W solución salina al 0,45% N y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos.

En un aspecto separado de la invención, se halla una formulación adecuada para una administración parenteral (especialmente subcutánea o intramuscular) u oral, en la cual el vehículo aceptable para el uso farmacéutico comprende además uno o más aceites aceptables para el uso farmacéutico. Una realización preferida de este aspecto tiene la indolinona sustituida ionizable como una 2- indolinona sustituida con pirrol de fórmula I que tiene un R^9 que es un $-(alq_1)Z_1$, y cada uno entre R^8 y R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior no sustituido. En un aspecto presentemente preferido, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3- [2,4-

dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico (compuesto IV), y sales, prodrogas, derivados y análogos aceptables para el uso farmacéutico del mismo.

Los aceites adecuados aceptables para el uso farmacéutico incluyen aceites minerales, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cártamo, aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de coco y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos), aceite de coco fraccionado, monolaurato de propileneglicol y triglicéridos mezclados con ácido caprílico y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. En una realización preferida, el aceite es Miglyol 812 (una mezcla de triéster de glicerina y ácido caprílico/triglicérido caprílico). En otra realización preferida, el aceite es aceite de sésamo.

En un aspecto particular, la invención presenta una formulación adecuada para una administración parenteral, formulación que comprende: ácido (a) 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1;2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico; (b) polietilenglicol 300; y (c) buffer de fosfato de sodio. En realizaciones preferidas, la formulación parenteral contiene también alcohol bencílico y ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico y se solubiliza con hidróxido de sodio.

En otro aspecto de la formulación de la invención, la formulación comprende una indolinona sustituida ionizable y un vehículo aceptable para el uso farmacéutico adecuado para una administración oral. Una realización preferida de este aspecto tiene la indolinona sustituida ionizable como una 2-indolinona sustituida con pirrol de fórmula I que tiene un R^9 que es un $-(alq_1)Z_1$, y cada uno entre R^8 y R^{10} se selecciona independientemente del grupo que

consiste en hidrógeno y alquilo inferior no sustituido. En un aspecto presentemente preferido, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico (compuesto IV), y sales, prodrogas, derivados y análogos aceptables para el uso farmacéutico del mismo.

En un aspecto de la formulación de la invención adecuada para una administración oral, el vehículo aceptable para el uso farmacéutico comprende uno o más compuestos de polioxihidrocarbilo. Una realización preferida de este aspecto tiene la indolinona sustituida ionizable como una 2- indolinona sustituida con pirrol de fórmula I que tiene un R^9 que es un $-(alq_1)Z_1$, y cada uno entre R^8 y R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior no sustituido. En un aspecto presentemente preferido, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico (compuesto IV), y sales, prodrogas, derivados y análogos aceptables para el uso farmacéutico del mismo.

En realizaciones preferidas de este aspecto de la formulación de la invención adecuada para una administración oral, los compuestos de polioxihidrocarbilo, sean uno o más, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidratos de carbono solubles en agua; derivados de hidratos de carbono solubles en agua; polipéptidos; polímeros solubles en agua; polímeros de oxialquileno mezclado solubles en agua; y las formas poliméricas del etilenglicol. Preferiblemente, los compuestos de polioxihidrocarbilo, sean uno o más, son poli (etilenglicol) (PEG) o derivados de PEG. Más preferiblemente, el PEG puede variar en su peso molecular de alrededor de 200

daltons a alrededor de 20000 daltons.

En otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para una administración oral, el vehículo aceptable para el uso farmacéutico comprende uno o más lípidos poliglicolizados. Una realización preferida de este aspecto tiene la indolinona sustituida ionizable como una 2- indolinona sustituida con pirrol de fórmula I que tiene un R^9 que es un $-(alq_1)Z_1$, y cada uno entre R^8 y R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior no sustituido. En un aspecto presentemente preferido, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico (compuesto IV), y sales, prodrogas, derivados y análogos aceptables para el uso farmacéutico del mismo.

El término "lípidos poliglicolizados", como se lo usa en la presente invención, se refiere a mezclas de monoglicéridos, diglicéridos o triglicéridos, y monoésteres y diésteres de polietileneglicol formados por la hidrólisis parcial de aceites vegetales usando PEG de 200 g/mol a 2000 g/mol o por la esterificación de ácidos grasos usando PEG de 200 g/mol a 2000 g/mol y gliceroles. Preferiblemente, éstos incluyen GELUCIRE® 35/10, GELUCIRE® 44/14, GELUCIRE® 46/07, GELUCIRE® 50/13, GELUCIRE® 53/10 y LABRASOL®.

En otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para una administración oral, el vehículo aceptable para el uso farmacéutico comprende uno o más agentes tensioactivos aceptables para el uso farmacéutico. Una realización preferida de este aspecto tiene la indolinona sustituida ionizable como una 2- indolinona sustituida con pirrol de fórmula I que tiene un R^9 que es un $-(alq_1)Z_1$, y cada uno entre R^8 y R^{10} se selecciona independientemente del

grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior no sustituido. En un aspecto presentemente preferido, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico (compuesto IV), y sales, prodrogas, derivados y análogos aceptables para el uso farmacéutico del mismo.

En un aspecto adicional de la formulación de la invención adecuada para una administración oral, el vehículo aceptable para el uso farmacéutico comprende uno o más agentes granuladores aceptables para el uso farmacéutico. Una realización preferida de este aspecto tiene la indolinona sustituida ionizable como una 2- indolinona sustituida con pirrol de fórmula I que tiene un R^9 que es un $-(alq_1)Z_1$, y cada uno entre R^8 y R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior no sustituido. En un aspecto presentemente preferido, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico (compuesto IV), y sales, prodrogas, derivados y análogos aceptables para el uso farmacéutico del mismo. Los agentes granuladores adecuados incluyen, sin limitaciones, dióxido de silicio, celulosa microcristalina, almidón, carbonato de calcio, pectina, crospovidona, poliplasdona y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos.

En un aspecto adicional de la formulación de la invención adecuada para una administración oral, el vehículo aceptable para el uso farmacéutico comprende combinaciones adecuadas de dos o más miembros del grupo que comprende uno o más compuestos de polioxihidrocarbilo, uno o más lípidos poliglicolizados, uno o más agentes tensioactivos, y uno o más agentes

granuladores. Preferiblemente, el vehículo aceptable para el uso farmacéutico comprende uno o más compuestos de polioxihidrocarbilo, uno o más lípidos poliglicolizados, y uno o más agentes tensioactivos. Estas formulaciones orales tienen ventajosas características de solubilidad y de biodisponibilidad oral, y permiten la administración oral de las indolinonas ionizables sustituidas para su evaluación.

En un aspecto adicional, la invención provee composiciones aceptables para el uso farmacéutico que contienen una indolinona sustituida ionizable. Las composiciones preferidas aceptables para el uso farmacéutico de la presente invención se seleccionan del grupo que comprende la formulación de la invención adecuada para una administración oral, una cápsula dura de gelatina rellena con la formulación de la invención adecuada para una administración oral, una cápsula blanda de gelatina rellena con la formulación de la invención adecuada para una administración oral, una cápsula dura de gelatina rellena con la formulación de la invención adecuada para una administración oral mezclada con un agente granulador con el fin de formar una composición sólida seca. En realizaciones preferidas, se encapsula una solución que comprende la formulación de la invención adecuada para una administración oral en una cápsula blanda de gelatina (SEC) o en una cápsula dura de gelatina.

Puede prepararse una composición sólida de la formulación mezclando la formulación de la invención en un estado líquido con un agente granulador aceptable para el uso farmacéutico o con una mezcla de agentes granuladores aceptables para el uso farmacéutico.

En un aspecto adicional de la formulación de la invención adecuada para una administración oral, la formulación es sólida y el vehículo aceptable para el

uso farmacéutico comprende uno o más diluyentes aceptables para el uso farmacéutico, uno o más agentes de unión aceptables para el uso farmacéutico, uno o más desintegradores aceptables para el uso farmacéutico, uno o más agentes tensioactivos aceptables para el uso farmacéutico, uno o más lubricantes aceptables para el uso farmacéutico, y uno o más potenciadores de flujo aceptables para el uso farmacéutico. Preferiblemente, la indolinona sustituida ionizable es una 2- indolinona sustituida con pirrol de fórmula I que tiene un R^9 que es un $-(alq_1)Z_1$, y cada uno entre R^8 y R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior no sustituido. En un aspecto presentemente preferido, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) - 1H- pirrol -3- il] – propiónico (compuesto IV), y sales, prodrogas, derivados y análogos aceptables para el uso farmacéutico del mismo.

Los diluyentes adecuados aceptables para el uso farmacéutico incluyen, sin limitaciones, almidón pregelificado, monohidrato de lactosa o lactosa anhidra, manitol, celulosa microcristalina y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Los agentes de unión adecuados aceptables para el uso farmacéutico incluyen, sin limitaciones, polivinilpirrolidona, hidroxilpropil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Los desintegradores adecuados aceptables para el uso farmacéutico incluyen, sin limitaciones, glicolato de almidón sodio, croscarmellose, crospovidona, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, almidón y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Los agentes tensioactivos adecuados aceptables para el uso farmacéutico son

como se los describe en la presente documentación, e incluyen además, sin limitaciones, lauril sulfato de sodio, cloruro de cetilpridinio, polisorbato 80, estearatos de polioxietileno y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Los lubricantes adecuados aceptables para el uso farmacéutico incluyen, sin limitaciones, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearil fumarato de sodio, PEG (3000 a 10000), behenato de glicerilo y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más cualquiera de los mismos. Los potenciadores de flujo adecuados aceptables para el uso farmacéutico incluyen, sin limitaciones, dióxido de silicio coloidal, talco y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más cualquiera de los mismos.

En otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para una administración oral, la formulación es una solución y el vehículo aceptable para el uso farmacéutico comprende uno o más compuestos de polioxihidrocarbilo, uno o más agentes tensioactivos, y uno o más buffers. Preferiblemente, la indolinona sustituida ionizable es una 2- indolinona sustituida con pirrol de fórmula I que tiene un R^9 que es un $-(alq_1)Z_1$, y cada uno entre R^8 y R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior no sustituido. En un aspecto presentemente preferido, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico, y sales, prodrogas, derivados y análogos aceptables para el uso farmacéutico del mismo.

En otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para una administración oral, la formulación es una suspensión y el vehículo aceptable para el uso farmacéutico comprende uno o más agentes suspensores

aceptables para el uso farmacéutico, una o más soluciones salinas aceptables para el uso farmacéutico, y uno o más agentes tensioactivos aceptables para el uso farmacéutico. Preferiblemente, la indolinona sustituida ionizable es una 2-indolinona sustituida con pirrol de fórmula I que tiene un R^9 que es un $-(alq_1)Z_1$, y cada uno entre R^8 y R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior no sustituido. En un aspecto presentemente preferido, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3- [2,4-dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico, y sales, prodrogas, derivados y análogos aceptables para el uso farmacéutico del mismo.

Los agentes suspensores aceptables para el uso farmacéutico incluyen, sin limitaciones, povidona, carboxilmeticelulosa (CMC) e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC).

En aún otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para una administración oral, la formulación es una solución y el vehículo aceptable para el uso farmacéutico comprende uno o más aceites aceptables para el uso farmacéutico, y uno o más agentes tensioactivos aceptables para el uso farmacéutico. Preferiblemente, la indolinona sustituida ionizable es una 2-indolinona sustituida con pirrol de fórmula I que tiene un R^9 que es un $-(alq_1)Z_1$, y cada uno entre R^8 y R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior no sustituido. En un aspecto presentemente preferido, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3- [2,4-dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico, y sales, prodrogas, derivados y análogos aceptables para el uso farmacéutico del mismo. En otras realizaciones preferidas, cada uno de los

aceites aceptables para el uso farmacéutico, sean uno o más, y cada uno de los agentes tensioactivos aceptables para el uso farmacéutico, sean uno más, es un copolímero de óxido de etileno (por ejemplo, PLURONIC™ F68 y semejantes, como se describió con anterioridad).

En aún otro aspecto de la formulación de la invención adecuada para una administración oral, el vehículo aceptable para el uso farmacéutico comprende uno o más agentes tensioactivos aceptables para el uso farmacéutico, y uno o más aceites aceptables para el uso farmacéutico. Preferiblemente, la indolinona sustituida ionizable es una 2- indolinona sustituida con pirrol de fórmula I que tiene un R^9 que es un $-(alq_1)Z_1$, y cada uno entre R^8 y R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior no sustituido. En un aspecto presentemente preferido, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo - 1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico (compuesto IV), y sales, prodrogas, derivados y análogos aceptables para el uso farmacéutico del mismo. En una realización preferida, el agente tensioactivo aceptable para el uso farmacéutico comprende un copolímero de óxido de etileno (por ejemplo, PLURONIC™ F68 y semejantes) y el aceite aceptable para el uso farmacéutico comprende aceite de sésamo.

En un aspecto adicional, la invención presenta un método para preparar una formulación adecuada para una administración parenteral u oral que comprende agregar a una solución salina, formada in situ mezclando un equivalente molar de una solución básica o de una solución ácida con una indolinona sustituida ionizable, uno o más compuestos de polioxihidrocarbilo y/o uno o más buffers. En una realización preferida, los compuestos de

polioxihidrocarbilo, sean uno o mas, y los buffers, sean uno o más, se agregan a la solución salina. Preferiblemente, la indolinona sustituida ionizable es una 2-indolinona sustituida con pirrol de fórmula I que tiene un R^9 que es un $-(alq_1)Z_1$, y cada uno entre R^8 y R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior no sustituido. En un aspecto presentemente preferido, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3- [2,4-dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico, y sales, prodrogas, derivados y análogos aceptables para el uso farmacéutico del mismo.

En una realización preferida del método para preparar una formulación, la solución ácida se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido láctico, ácido málico y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos, y la solución básica se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, meglumina, trietilamina, trietanolamina y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de las mismas. Preferiblemente, la solución básica es hidróxido de sodio.

En otra realización preferida del método para preparar una formulación, los compuestos de polioxihidrocarbilo, sean uno o más, se seleccionan del grupo que consiste en polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, propileneglicol, glicerina y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos, aunque pueden usarse en algunos casos los compuestos de polioxihidrocarbilo indicados previamente. Preferiblemente, los compuestos de polioxihidrocarbilo, sean uno o más, son polietilenglicol 300.

En otra realización preferida del método para preparar una formulación,

el pH del buffer es tres unidades de pH mayor que el pka de la indolinona sustituida ionizable o tres unidades de pH menor que el pkb de la indolinona sustituida ionizable, y tiene una molaridad de entre 0,01 M y 0,1 M. Preferiblemente, el buffer se selecciona del grupo que consiste en acetato, citrato, buffer de ácido fosfórico, ascorbato, buffer de ácido clorhídrico, buffer de Tris – HCl y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Como alternativa, el buffer se selecciona del grupo que consiste en fosfato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, glutamato, glicina, buffers de base Tris y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos.

En otra realización preferida del método para preparar una formulación, el método incluye también esterilizar la solución. Preferiblemente, la esterilización se realiza por filtración.

Así, una realización particular del método para preparar una formulación de la invención, se presenta un método para preparar una formulación que comprende agregar a una solución salina, formada in situ vía el agregado de un equivalente molar de hidróxido de sodio a ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico, polietilenglicol 300 y un buffer de fosfato de sodio. En realizaciones preferidas de este método para preparar una formulación, el método incluye también agregar alcohol bencílico a la solución salina y/o esterilizar la formulación resultante por filtración.

En un aspecto adicional, la invención presenta un método para preparar una formulación adecuada para una administración oral, método que comprende mezclar una indolinona sustituida ionizable, uno o más agentes tensioactivos aceptables para el uso farmacéutico, y uno o más aceites

aceptables para el uso farmacéutico. Preferiblemente, la indolinona sustituida ionizable es una 2- indolinona sustituida con pirrol de fórmula I que tiene un R^9 que es un $-(alq_1)Z_1$, y cada uno entre R^8 y R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior no sustituido. En un aspecto presentemente preferido, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) - 1H- pirrol -3- il] – propiónico, y sales, prodrogas, derivados y análogos aceptables para el uso farmacéutico del mismo. En otras realizaciones preferidas, cada uno de los aceites aceptables para el uso farmacéutico, sean uno o más, es un aceite vegetal (por ejemplo, aceite de sésamo y semejantes, como se describió anteriormente), y/o cada uno de los agentes tensioactivos aceptables para el uso farmacéutico, sean uno o más, es un copolímero de óxido de etileno (por ejemplo, PLURONIC™ F68 y semejantes, como se describió previamente).

Pueden agregarse también otros componentes a las formulaciones de la invención para mejorar sus efectos terapéuticos. Por ejemplo, las indolinonas ionizables sustituidas pueden formularse adicionalmente en liposomas, además de los componentes mencionados con anterioridad. Se ha demostrado que los liposomas mejoran en mayor medida la administración de compuestos hacia el interior de las células. Sin embargo, como se ha demostrado que las formulaciones tienen efecto terapéutico con solamente los componentes que se han descripto en la presente documentación, las formulaciones de la presente pueden también "consistir esencialmente" o "consistir en" estos componentes.

En realizaciones preferidas de la invención, las formulaciones son efectivas para tratar o prevenir una condición anormal en un paciente que

necesita de tal tratamiento. El paciente es preferiblemente un mamífero y, más preferiblemente, un humano. En una realización altamente preferida, las formulaciones son parenterales. La administración parenteral incluye la inyección intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intraósea, intramedular y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de las mismas.

El término "prevenir", como se lo usa en la presente invención, se refiere a administrar la formulación a un paciente antes de que la condición anormal se manifieste en él.

El término "tratar", como se lo usa en la presente invención, se refiere a que el método de la invención tenga un efecto terapéutico y que al menos alivie o abrogue la condición anormal en el organismo (por ejemplo, en el paciente).

El término "efecto terapéutico", como se lo usa en la presente invención, se refiere a la inhibición de la condición anormal. El término "efecto terapéutico" se refiere también a la inhibición de los factores que causen o contribuyan a la condición anormal. Un efecto terapéutico alivia en alguna extensión uno o más de los síntomas de la condición anormal.

El término "mamífero", como se lo usa en la presente invención, preferiblemente se refiere a los organismos de la clase conocida como "mammalia", tales como ratones, ratas, conejos, cerdos de guinea, cabras, ovejas, caballos, vacas, perros, gatos, monos, simios, humanos y semejantes; más preferiblemente perros, gatos, monos, simios, humanos y semejantes; y más preferiblemente humanos.

El término "condición anormal" se refiere a una función en las células o los tejidos que se desvía de las funciones normales en el paciente. Una condición

anormal puede relacionarse con la proliferación celular (por ejemplo, ser una afección de la proliferación celular) como se describe en la presente documentación.

El término "afección de la proliferación celular", como se lo usa en la presente invención, se refiere a una afección en la cual un exceso en la proliferación celular de uno o más subconjuntos de células en un organismo multicelular resulta en algún tipo de daño (por ejemplo, malestar o menor expectativa de vida) para el organismo multicelular. La proliferación celular excesiva puede determinarse por medio de una referencia a la población general y/o mediante referencia a un paciente particular (por ejemplo, en un punto más temprano en la vida del paciente). Las afecciones hiper – proliferativas de las células pueden ocurrir en distintos tipos de animales y en humanos, y pueden producir distintas manifestaciones físicas dependiendo de las células afectadas. Las afecciones hiper – proliferativas de las células incluyen, sin limitaciones, cánceres, afecciones proliferativas de los vasos sanguíneos, afecciones fibróticas, afecciones autoinmunes y semejantes. Las afecciones de la proliferación celular adecuadas para un tratamiento de acuerdo con la presente invención incluyen, sin limitaciones, cánceres (por ejemplo, eritroblastoma, glioblastoma, meningioma, astrocitoma, melanoma, mioblastoma, cánceres de pecho, cánceres gástricos, cánceres de ovario, cánceres renales, cánceres hepáticos, cánceres pancreáticos, cánceres de vejiga, cánceres de tiroides, cánceres de próstata, cánceres colorrectales, cánceres de tumores sólidos, cáncer de colon, cáncer de cerebro, cánceres de la sangre, cánceres de los huesos, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de pulmón, sarcoma de Kaposi, cáncer de las células no

pequeñas del pulmón, cáncer de piel y semejantes, cánceres de las células no pequeñas del pulmón y semejantes).

Con referencia al tratamiento de condiciones anormales causadas, por completo o en parte, por una afección de la proliferación celular, un efecto terapéutico se refiere a uno o más de los siguientes: (a) reducción del tamaño de los tumores; (b) inhibición (por ejemplo, hacer más lento o detener) de las metástasis de tumores; (c) inhibición del crecimiento de tumores; y (d) alivio en alguna medida de uno o más de los síntomas asociados con la condición anormal.

Así, la presente invención presenta métodos para prevenir o tratar una condición anormal en una paciente que necesita tratamiento, que comprende: (a) diluir una formulación parenteral en una solución aceptable para el uso farmacéutico, donde dicha formulación parenteral comprende una indolinona sustituida ionizable, uno o más compuestos de polioxihidrocarbilo, y un buffer; y (b) administrar por vía parenteral dicha formulación diluida a dicho paciente. Preferiblemente, la indolinona sustituida ionizable es una 2- indolinona sustituida con pirrol de fórmula I que tiene un R^9 que es un $-(alq_1)Z_1$, y cada uno entre R^8 y R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior no sustituido. En un aspecto presentemente preferido, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo - 1;2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico, y sales, prodrogas, derivados y análogos aceptables para el uso farmacéutico del mismo.

En realizaciones preferidas de un método para prevenir o tratar una condición anormal en un paciente que necesita de un tratamiento con una

formulación parenteral, la indolinona sustituida ionizable se solubiliza combinándola con un equivalente molar de una solución básica o de una solución ácida. Preferiblemente, la solución básica se selecciona del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, trietilamina, etilendiamina, N – metil – D – glucamina, colina, trietanolamina y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de las mismas, y la solución ácida se selecciona del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, ácido acético, ácido metan sulfónico, ácido bencen sulfónico, ácido fosfórico y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos.

En aún otras realizaciones preferidas de un método para prevenir o tratar una condición anormal en un paciente que necesita de un tratamiento con una formulación parenteral, los compuestos de polioxihidrocarbilo, sean uno o más, se seleccionan del grupo que consiste en polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, propileneglicol, glicerina y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Preferiblemente, los compuestos de polioxihidrocarbilo, sean uno o más, son polietilenglicol 300.

En otras realizaciones preferidas de un método para prevenir o tratar una condición anormal en un paciente que necesita de un tratamiento con una formulación parenteral, el pH del buffer es tres unidades de pH mayor que el pka de dicha indolinona sustituida ionizable, o tres unidades de pH menor que el pkb de dicha indolinona sustituida ionizable. Preferiblemente, el buffer tiene una molaridad de entre 0,01 M y 0,1 M, y se selecciona del grupo que consiste en acetato, citrato, buffer de ácido fosfórico, ascorbato, buffer de ácido clorhídrico, buffer de Tris – HCl y semejantes, y combinaciones adecuadas de

dos o más de los mismos. Como alternativa, el buffer se selecciona del grupo que consiste en fosfato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, glutamato, glicina, buffers de base Tris y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Preferiblemente, el buffer es un buffer de fosfato de sodio.

En otras realizaciones preferidas de un método para prevenir o tratar una condición anormal en un paciente que necesita de un tratamiento con una formulación parenteral, la formulación contiene también uno o más agentes tensioactivos aceptables para el uso farmacéutico. Preferiblemente, los agentes tensioactivos aceptables para el uso farmacéutico incluyen, sin limitaciones, POLISORBATE 80® y otros ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitan, monooleato de glicerilo, monooleato de sorbitan, pluronic F68, lecitina, alcohol polivinílico, un copolímero de óxido de etileno tal como PLURONIC™ (un poliéter) y TETRONIC™ (BASF), porciones de poliol, ésteres de sorbitan y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Preferiblemente, se usan aceites de castor etoxilados tales como CREMOPHOR EL® para la formulación de agentes farmacéuticos hidrofóbicos. En otras realizaciones preferidas de un método para prevenir o tratar una condición anormal en un paciente que necesita de un tratamiento con una formulación parenteral, la formulación contiene también un conservador aceptable para el uso farmacéutico. Preferiblemente, el conservador se selecciona del grupo que consiste en alcohol bencílico, metil paraben, etil paraben, fenol y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos. Más preferiblemente, el conservador es alcohol bencílico.

En otras realizaciones preferidas de un método para prevenir o tratar una

condición anormal en un paciente que necesita de un tratamiento con una formulación parenteral, la formulación contiene también un antioxidante. Preferiblemente, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en meta – bisulfito de sodio, EDTA, ácido ascórbico, alcohol bencílico y semejantes, y combinaciones adecuadas de dos o más de los mismos, y preferiblemente es alcohol bencílico.

En aún otras realizaciones preferidas de un método para prevenir o tratar una condición anormal en un paciente que necesita de un tratamiento con una formulación parenteral, el paciente es un mamífero, preferiblemente un humano.

Además, la presente invención presenta métodos para prevenir o tratar una condición anormal en un paciente que necesita tratamiento, que comprende administrar por vía oral al paciente una formulación que comprende una indolinona sustituida ionizable, uno o más agentes tensioactivos aceptables para el uso farmacéutico, y uno o más aceites aceptables para el uso farmacéutico. Preferiblemente, la indolinona sustituida ionizable es una 2-indolinona sustituida con pirrol de fórmula I que tiene un R^9 que es un $-(alq_1)Z_1$, y cada uno entre R^8 y R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior no sustituido. En un aspecto presentemente preferido, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3- [2,4-dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico, y sales, prodrogas, derivados y análogos aceptables para el uso farmacéutico del mismo. En otras realizaciones preferidas, cada uno de los aceites aceptables para el uso farmacéutico, sea uno o más, es un aceite vegetal (por ejemplo, aceite de sésamo y semejantes, como se describió previamente), y/o cada uno de los agentes tensioactivos aceptables para el uso

farmacéutico, sean uno o más, es un copolímero de óxido de etileno (por ejemplo, PLURONIC™ F68 y semejantes, como se describió previamente).

Preferiblemente, el agente farmacéutico hidrofóbico es una 2- indolinona sustituida con pirrol de fórmula I que tiene un R^9 que es un $-(alq_1)Z_1$, y cada uno entre R^8 y R^{10} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior no sustituido. En un aspecto presentemente preferido, la indolinona sustituida ionizable es ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo - 1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico (compuesto IV), y sales, prodrogas, derivados y análogos aceptables para el uso farmacéutico del mismo.

Otras ventajas presentes de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de las realizaciones preferidas y de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

La presente invención presenta formulaciones parenterales y orales para compuestos de indolinona que son ionizables como ácidos libres o bases libres. En particular, las formulaciones ayudan en la administración de indolinonas que son ionizables como ácidos libres o bases libres a pacientes que necesitan tratamiento.

1. **Propiedades del ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico**

El ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) - 1H- pirrol -3- il] – propiónico es un compuesto de indolinona que es un inhibidor potente de la transducción de señales vía la Flk-1/KDR, el receptor PDGF y el receptor FGF. Es también eficaz para inhibir el crecimiento de varios tipos de tumores y para inhibir el crecimiento de tumores establecidos. Este compuesto

es un compuesto preferido para su uso en las formulaciones de la presente invención. Las propiedades de las formulaciones que comprenden este compuesto se indican en los materiales experimentales que siguen.

2. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y USOS

Puede administrarse un compuesto o una combinación de la presente invención, una prodroga de los mismos o una sal aceptable para su aplicación fisiológica del compuesto o de su prodroga, a un paciente humano, o puede administrársela en composiciones o formulaciones farmacéuticas en las cuales se mezclan los materiales anteriores con vehículos o excipientes adecuados. Las técnicas para la formulación y la administración de drogas pueden hallarse en "Remington's Pharmacological Sciences," Mack Publishing Co, Easton, PA, última edición.

A. Rutas de Administración.

General

Las rutas adecuadas de administración pueden incluir, sin limitaciones, la administración oral, rectal, transmucósica o intestinal, o la inyección intramuscular, subcutánea, intramedular, intratecal, directa intraventricular, intravenosa, intraperitoneal, intranasal, o intraocular. Las rutas preferidas de administración son la oral y la parenteral.

Como alternativa, puede administarse el compuesto mediante una vía local en vez de sistémica, por ejemplo, vía una inyección del compuesto directamente en un tumor sólido, comúnmente bajo una forma de depósito o de liberación sostenida.

Además, puede administrarse la droga en un sistema dirigido para administración de drogas, por ejemplo, en un liposoma cubierto con anticuerpos

específicos para tumores. Los liposomas se dirigirán y serán absorbidos directamente por el tumor.

B. Composición/Formulación

General

Las composiciones y formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse mediante un proceso bien conocido en la técnica; por ejemplo, por medio de un proceso convencional de mezclado, disolución, granulación, creación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, entrampamiento o liofilización.

Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención pueden formularse de una manera convencional usando uno o más vehículos adecuados para su aplicación fisiológica que comprenden excipientes y auxiliares que faciliten el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la ruta elegida de administración.

Para su inyección, el compuesto de la invención pueden formularse en soluciones acuosas, preferiblemente en buffers fisiológicamente compatibles tales como la solución de Hanks, la solución de Ringer o el buffer de solución salina fisiológica. Cuando se emplea una administración transmucósica, se usan penetradores apropiados para la barrear a permear en la formulación. Tales penetradores so generalmente conocidos en la técnica.

Para su administración oral, el compuesto puede formularse combinando los compuestos activos con vehículos aceptables para el uso farmacéutico bien conocidos en la técnica. Tales vehículos permiten que el compuesto de la

invención se formule como tabletas, píldoras, pastillas, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones y semejantes, para su ingestión oral por parte de un paciente. Las preparaciones y formulaciones farmacéuticas de uso oral pueden hacerse usando un excipiente sólido, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de agregar otros auxiliares adecuados, si se lo desea, para obtener núcleos de tabletas o de grageas. Los excipientes útiles son, en particular, rellenos tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz , almidón de trigo, almidón de arroz y almidón de papa, y otros materiales tales como gelatina, goma tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se lo desea, pueden agregarse agentes desintegradores, tales como polivinilpirrolidona entrecruzada, agar, o ácido algínico. Puede usarse también una sal tal como alginato de sodio.

Los núcleos de grageas se proveen con coberturas adecuadas. Para este propósito, pueden usarse soluciones concentradas de azúcar que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y solventes orgánicos o mezclas de solventes adecuadas. Pueden agregarse tinturas o pigmentos a las coberturas de tabletas o de grageas para su identificación o para caracterizar distintas combinaciones de dosificaciones de compuestos activos.

Las composiciones y formulaciones farmacéuticas que pueden usarse oralmente incluyen cápsulas de presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y de un plasticizador, tal como glicerol o

sorbitol. Las cápsulas de presión pueden contener los ingredientes activos combinados con un relleno tal como lactosa, un agente de unión tal como almidón, y/o un lubricante tal como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, pueden disolverse o suspenderse los compuestos activos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Pueden agregarse también estabilizadores a estas formulaciones.

Para su administración bucal, las composiciones y las formulaciones pueden tomar la forma de tabletas o pastillas formuladas de una manera convencional.

Para su administración por inhalación, el compuesto que puede ser usado de acuerdo con la presente invención se administra convenientemente bajo la forma de un rocío en aerosol usando un paquete presurizado o un nebulizador, y un propelente adecuado, por ejemplo, sin limitaciones, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano o dióxido de carbono. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación puede controlarse por medio de una válvula para administrar una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina, para su uso en un inhalador o en un insuflador, de modo que contengan una mezcla de polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

El compuesto puede formularse también para su administración parenteral, por ejemplo, por inyección en bolo o por infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse bajo la forma de una unidad de dosificación, por ejemplo, en ampollas o en contenedores para dosis múltiples, con un conservador adecuado. Las composiciones pueden tomar

formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener materiales de formulación tales como agentes suspensores, estabilizadores y/o dispersantes.

Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de una forma soluble en agua tal como, sin limitaciones, una sal del compuesto activo. Además, pueden prepararse suspensiones de los compuestos activos en un vehículo lipofílico. Los vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tales como el aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos sintéticos tales como el oleato de etilo y triglicéridos, o materiales tales como liposomas. Las suspensiones para inyección acuosa pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetil celulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizadores adecuados y/o agentes que aumenten la solubilidad del compuesto para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Como alternativa, el ingrediente activo puede tomar la forma de un polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de ser usado.

El compuesto puede formularse también en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención usando, por ejemplo, bases convencionales para supositorios tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descriptas previamente, el compuesto puede formularse también como preparaciones de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por

ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Puede formularse un compuesto de esta invención para esta ruta de administración con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, en una emulsión con un aceite aceptable para el uso farmacéutico), con resinas de intercambio iónico o con derivados poco solubles tales como, sin limitaciones, una sal poco soluble.

Un ejemplo no limitante de un vehículo farmacéutico para los compuestos hidrofóbicos de la invención es un sistema de cosolventes que comprende alcohol bencílico, un agente tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible con agua y una fase acuosa tal como el sistema de cosolventes VPD. VPD es una solución de 3% peso en volumen de alcohol bencílico, 8% peso en volumen del agente tensioactivo no polar polisorbato 80, y 65% peso en volumen de polietilenglicol 300, llevada a volumen con etanol absoluto. El sistema de cosolventes VPD (VPD:D5W) consiste en VPD diluido 1 a 1 con una solución al 5% de dextrosa en agua. Este sistema de cosolventes disuelve bien compuestos hidrofóbicos y produce por sí solo una baja toxicidad al administrárselo por vía sistémica. Pueden variarse considerablemente las proporciones de este sistema de cosolventes sin destruir sus características de solubilidad o de toxicidad. Además, puede variarse la identidad de los componentes del sistema de cosolventes, por ejemplo, pueden usarse otros agentes tensioactivos no polares de baja toxicidad en vez de polisorbato 80; puede variarse el tamaño de la fracción del polietilenglicol; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, por ejemplo, la polivinil pirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

Como alternativa, pueden emplearse otros sistemas de administración

para compuestos farmacéuticos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o transportes para drogas hidrofóbicas. Además, pueden emplearse algunos solventes orgánicos tales como el dimetilsulfóxido, aunque comúnmente con el costo de una mayor toxicidad.

Adicionalmente, el compuesto y las formulaciones pueden administrarse usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido varios materiales para matrices de liberación sostenida y son bien conocidos por aquellos entrenados en la técnica.

Las composiciones y formulaciones farmacéuticas de la presente documentación pueden comprender también vehículos o excipientes adecuados bajo la forma de sólidos o geles. Los ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen, sin limitaciones, carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como los polietilenglicoles.

Muchos de los compuestos de la invención pueden proveerse como sales con contraiones compatibles con el uso farmacéutico. Las sales compatibles con el uso farmacéutico pueden formarse con muchos ácidos, incluyendo sin limitaciones ácido clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etcétera. Las sales tienden a ser más solubles en otros solventes próticos que las correspondientes formas de base libre.

Composición de ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico

Este compuesto puede formularse como cualquiera de las composiciones y las formulaciones descriptas con anterioridad. Las

formulaciones presentemente preferidas, sin embargo, comprenden una composición de ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico en suficiente solución parenteral estéril como para lograr una concentración final de alrededor de 10 mg/ml.

3. DOSIFICACIÓN

A. General

Los compuestos, las combinaciones y las composiciones y las formulaciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen composiciones en las cuales los ingredientes activos están contenidos en una cantidad suficiente como para lograr el propósito que se pretende, es decir, la modulación de la actividad de la protein quinasa (PK) o el tratamiento o la prevención de una afección relacionada con la PK.

La afección anterior relacionada con la protein quinasa se selecciona del grupo que consiste en una afección relacionada con el EGFR, una afección relacionada con el PDGFR, una afección relacionada con el IGFR y una afección relacionada con la flk.

La afección relacionada con la protein quinasa mencionada anteriormente es un cáncer seleccionado del grupo que consiste en carcinoma de células escamosas, sarcomas tales como el sarcoma de Kaposi, astrocitomas, glioblastomas, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer gastrointestinal, cáncer de cabeza y de cuello, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de pecho, cáncer de las células pequeñas del pulmón y glioma, en otro aspecto de esta invención.

La afección relacionada con la protein quinasa mencionada anteriormente se selecciona del grupo que consiste en diabetes, una afección

de hiperproliferación, la enfermedad de von Hippel – Lindau, restenosis, fibrosis, psoriasis, osteoartritis, artritis reumatoidea, una afección inflamatoria y angiogenesis, en aún otro aspecto de esta invención.

Afecciones adicionales que pueden tratarse o prevenirse usando el compuesto de esta invención son afecciones inmunológicas tales como enfermedades autoimmunes (SIDA) y afecciones cardiovasculares tales como la arteriosclerosis.

Más específicamente, una cantidad eficaz para uso terapéutico significa una cantidad de compuesto efectiva como para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad, o para prolongar la supervivencia del sujeto a tratar.

La determinación de una cantidad eficaz para uso terapéutico está bien dentro de la capacidad de aquellos entrenados en la técnica, especialmente a la luz de la descripción detallada que se provee en la presente documentación.

Para cualquier compuesto usado en los métodos de la invención, la dosis o la cantidad eficaz para uso terapéutico puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivos de células. Luego, puede formularse la dosificación para su uso en modelos animales de modo de lograr un rango de concentración en circulación que incluya la IC_{50} determinada en el cultivo celular (es decir, la concentración de compuesto de prueba que logra una inhibición igual a la mitad de la máxima de la actividad de la PK). Tal información puede luego usarse para determinar más precisamente las dosis útiles en humanos.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de la composición que se describe en la presente documentación pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos comunes en cultivos de células o en animales experimentales,

por ejemplo, determinando la IC_{50} y la LD_{50} (las cuales se describen en otra parte de la presente documentación) para un compuesto dado. Los datos obtenidos de estos ensayos de cultivos de células y estudios en animales pueden usarse para formular un rango de dosificaciones que pueden usarse en humanos. La dosificación puede variar dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la ruta de administración utilizada. La formulación, la ruta de administración y la forma de dosificación exacta puede ser elegida por el médico individual al observar la condición del paciente (véase, por ejemplo, Fingl, et al, 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Capítulo 1, página 1).

Los compuestos terapéuticos deberían ser más potentes para inhibir la actividad del receptor de tirosin quinasa que para lograr un efecto citotóxico. Puede obtenerse una medida de la efectividad y la toxicidad celular de un compuesto determinando el índice terapéutico; es decir, IC_{50}/LD_{50}. La IC_{50}, la dosis requerida para lograr una inhibición del 50%, puede medirse usando técnicas comunes tales como aquellas que se describen en la presente documentación. La LD_{50}, la dosificación que resulta en una toxicidad del 50%, puede medirse también mediante técnicas comunes (Mossman, 1983, J Immunol Methods, 65: 55-63), midiendo la cantidad liberada de LDH (Korzeniewski y Callewaert, 1983, J Immunol Methods, 64: 313; Decker y Lohmann – Matthes, 1988, J Immunol Methods, 115: 61), o midiendo la dosis letal en modelos animales. Se prefieren los compuestos con un alto índice terapéutico. Así, en un aspecto de la invención, una dosificación preferida de los compuestos, los agentes, las combinaciones, y las composiciones farmacéuticas contempladas para su uso en la invención requiere que el índice

terapéutico de cada componente activo sea mayor que 2, preferiblemente de al menos 10, más preferiblemente de al menos 50.

La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse individualmente para proveer niveles en plasma de las especies activas que sean suficientes como para mantener los efectos de modulación de las quinasas. Estos niveles en plasma se conocen como las concentraciones efectivas mínimas (MEC). La MEC variará para cada compuesto pero puede estimársela a partir de datos in vitro; por ejemplo, puede evaluarse la concentración necesaria para lograr una inhibición del 50 al 90% de una quinasa usando los ensayos que se describen en la presente documentación. Las dosificaciones necesarias para lograr la MEC dependerán de las características individuales y de la ruta de administración. Pueden usarse ensayos de HPLC o bioensayos para determinar las concentraciones en plasma.

Pueden determinarse también intervalos de dosificación usando el valor de la MEC. Los compuestos deberían administrarse usando un régimen que mantuviera los niveles en plasma sobre la MEC por entre un 10 y un 90% del tiempo, preferiblemente entre un 30 y un 90%, y más preferiblemente entre un 50 y un 90%.

En los casos de administración local o de asimilación selectiva, la concentración local efectiva de la droga puede no estar relacionada con la concentración en plasma y pueden emplearse otros procedimientos conocidos en la técnica para determinar la cantidad y el intervalo de dosificación correcto.

La cantidad de una composición administrada, por supuesto, dependerá del sujeto a tratar, de la severidad de la afección, del modo de administración,

del juicio del médico que la prescribe, etcétera.

B. Ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) - 1H- pirrol -3- il] – propiónico.

Cantidades Eficaces para uso terapéutico

En general, una "cantidad eficaz para uso terapéutico" se refiere a aquella cantidad de un agente o de su metabolito que es efectiva para prevenir, aliviar, reducir o mejorar los síntomas de enfermedades y/o los efectos laterales indeseados atribuibles al tratamiento de la enfermedad con otro agente o con su metabolito, o para prolongar la supervivencia del paciente a tratar. Más particularmente, con referencia al tratamiento del cáncer, una cantidad eficaz para uso terapéutico se refiere a aquella cantidad que tiene el efecto de (1) reducir el tamaño (o preferiblemente eliminar) del tumor; (2) inhibir (es decir, hacer más lento, preferiblemente detener) metástasis de tumores; (3) inhibir en algún grado (es decir, hacer más lento, preferiblemente detener) el crecimiento de los tumores, y/o (4) aliviar en algún grado (o preferiblemente eliminar) uno o más síntomas asociados con el cáncer y/o uno o más efectos laterales indeseados atribuibles al tratamiento del cáncer con otro agente o con su metabolito. Los ejemplos no limitantes de cantidades eficaces para uso terapéutico de agentes y compuestos particulares contemplados para su uso en la presente invención se describen con mayor detalla a continuación.

Además de la definición general anterior, por "cantidad eficaz para uso terapéutico de un agente" se entiende cualquier cantidad administrada de cualquier manera y con cualquier régimen tratamiento que pueda reconocerse actualmente en las ciencias médicas, o que pueda llegar como resultado de desarrollos futuros que involucren el uso de estos agentes.

Un "régimen de tratamiento" se refiere a cantidades específicas de la indolinona sustituida ionizable contempladas para su uso en esta invención, administradas en momentos fijos de una manera dada a lo largo de un período de tiempo establecido.

Cuando se hacer referencia a "tiempos fijos" de administración dentro de un régimen de tratamiento, "días consecutivos" significará días calendarios consecutivos, es decir, Lunes, Martes, Miércoles, Jueves, Viernes, etcétera. Días "salteados" se referirá a días calendarios con otros días calendarios entre ellos, por ejemplo, sin limitaciones, Lunes, Miércoles, Sábado, etcétera.

Más aún, respecto de una "cantidad eficaz para uso terapéutico" de una indolinona sustituida ionizable, la frase se refiere a una cantidad del compuesto suficiente como para inhibir el crecimiento, el tamaño y la vascularización, es decir, la angiogénesis y/o la vasculogénesis, de tumores durante los períodos de "recuperación", es decir, los períodos en los cuales se esté administrando un régimen de tratamiento sin otro agente quimioterapéutico a un paciente.

Cantidades Específicas

Sobre la base de los datos farmacológicos obtenidos teniendo en cuenta la composición de ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico (véase anteriormente), el compuesto puede administrarse en dosis que van de alrededor de 1 mg/m^2 a alrededor de 3000 mg/m^2. En una realización presentemente preferida, la dosificación está entre alrededor de 50 mg/m^2 y alrededor de 2400 mg/m^2. En otra realización preferida, las cantidades eficaces para uso terapéutico de la composición de ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico comprenden de alrededor de 50 a alrededor de 800 mg/m^2. Por

supuesto, la dosis dependerá de una cantidad de factores, incluyendo factores específicos del paciente, por ejemplo, el peso, el régimen de dosificación (por ejemplo, la frecuencia, la ruta de administración, el efecto de la comida), etcétera.

Las formulaciones que se describen en la sección anterior de composiciones pueden administrarse a un paciente a una tasa de alrededor de 0,1 a alrededor de 200 cc/hora. La tasa de administración para un paciente particular depende de lograr niveles en plasma terapéuticamente relevantes para la indicación particular. El médico a cargo debe estar entrenado en hacer tales tipos de determinaciones.

Por "aproximadamente", cuando quiera que el término aparezca en la presente documentación, se interpretará ±10%; es decir, aproximadamente 175 cc/hora significa de 157,5 cc/hora a 192.5 cc/hora, etcétera.

En una realización presentemente preferida, la dosis de composición de ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico se administra durante períodos de descanso en los cuales no se esté administrando otro agente al paciente.

B. Vehículos Aceptables para Uso Farmacéutico.

Las siguientes tablas indican los rangos de los componentes útiles en las formulaciones de la invención.

Todos los componentes de la formulación:

Componente	Rango Más Amplio de Concentración de Componentes en	Rango Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación	Rango Más Preferido de Concentración de Componentes en

	la Formulación		la Formulación
Indolinona sustituida ionizable	0,01-10%	0,01-7,5%	0,01-5,0%
Compuestos de polioxihidrocarbilo	5,0-70%	5,0-45%	15-45%
Buffer	0-3%	0-1,0%	0-0,5%
Agente tensioactivo	0-50,0%	0-50,0%	0-31,5%
Conservador	0-3,0%	0-2,0%	0,5-2,0%
Antioxidante	0-3,0%	0-2,0%	0,1-1,0%
Alcohol	0-40,0%	0-30,0%	0-25,0%
Aceite	5-75%	10-25%	15-20%
Agente Granulador	10-95%	20-60%	30-50%
Diluyente	5-95%	10-80%	20-60%
Agente de Unión	0-15%	0-8%	0-5%
Desintegrador	1-20%	4-15%	4-10%
Lubricante	0,3-2,0%	0,5-1,5%	1,0-1,5%
Potenciador de Flujo	0-1,0%	0,3-1,0%	0,3-0,8%
Agente Suspensor	0-2,0%	0-1,0%	0-0,5%

Indolinona + Compuestos de polioxihidrocarbilo:

Componente	Rango Más Amplio de	Rango Preferido de Concentración	Rango Más Preferido de

	Concentración de Componentes en la Formulación	de Componentes en la Formulación	Concentración de Componentes en la Formulación
Indolinona sustituida ionizable	0,01-10,0%	0,01-7,5%	0,01-5,0%
Compuestos de polioxihidrocarbilo	1,0-70,0%	5,0-45%	15,0-45,0%

Indolinona + Buffer:

Componente	Rango Más Amplio de Concentración de Componentes en la Formulación	Rango Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación	Rango Más Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación
Indolinona sustituida ionizable	0,01-10,0%	0,01-7,5%	0,01-5,0%
Buffer	0,01;-1M	0,05-0,5M	0,2-0,5M

Indolinona + Conservador:

Componente	Rango Más Amplio de Concentración de Componentes en la Formulación	Rango Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación	Rango Más Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación
Indolinona	0,01-10,0%	0,01-7,5%	0,01-5,0%

sustituida ionizable			
Conservador	0-3,0%	0-2,0%	0,5-2,0%

Indolinona + Antioxidante:

Componente	Rango Más Amplio de Concentración de Componentes en la Formulación	Rango Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación	Rango Más Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación
Indolinona sustituida ionizable	0,01-10,0%	0,01-7,5%	0,01-5,0%
Antioxidante	0-3,0%	0-2,0%	0,1-1,0%

Indolinona + Alcohol:

Componente	Rango Más Amplio de Concentración de Componentes en la Formulación	Rango Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación	Rango Más Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación
Indolinona sustituida ionizable	0,01-10%	0,01-7,5%	0,01-5,0%
Alcohol	0-40,0%	0-30,0%	0-25,0%

Indolinona + Aceite:

Componente	Rango Más	Rango Preferido	Rango Más

	Amplio de Concentración de Componentes en la Formulación	de Concentración de Componentes en la Formulación	Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación
Indolinona sustituida ionizable	5-75%	10-25%	15%
Aceite	20-90%	70-85%	80%

Indolinona + Agente tensioactivo:

Componente	Rango Más Amplio de Concentración de Componentes en la Formulación	Rango Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación	Rango Más Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación
Indolinona sustituida ionizable	0,01-10,0%	0,01-7,5%	0,01-5,0%
Agente tensioactivo	0-50,0%	0-40,0%	0-31,5%

Indolinona + Agente Granulador:

Componente	Rango Más Amplio de Concentración de Componentes en la Formulación	Rango Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación	Rango Más Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación

Indolinona sustituida ionizable	5-90%	40-80%	50-70%
Agente Granulador	10-95%	20-60%	30-50%

Indolinona + Compuestos de polioxihidrocarbilo + Agente tensioactivo + Lípidos poliglicolizados:

Componente	Rango Más Amplio de Concentración de Componentes en la Formulación	Rango Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación	Rango Más Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación
Indolinona sustituida ionizable	0,01-10,0%	0,01-7,5%	0,01-5,0%
Compuestos de polioxihidrocarbilo	5,0-70%	5-45%	15,0-45,0%
Agente tensioactivo	0-50%	0-40%	0-31,5

Indolinona + Agente tensioactivo + Diluyente + Agente de Unión + Desintegrador + Lubricante + Potenciador de Flujo:

Componente	Rango Más Amplio de Concentración de Componentes en	Rango Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación	Rango Más Preferido de Concentración de Componentes en

	la Formulación		la Formulación
Indolinona sustituida ionizable	5-90%	10-80%	15-75%
Agente tensioactivo	0-10%	0,1-8,0%	1-5%
Agente de Unión	5-95%	15-85%	20-75%
Desintegrador	1-20%	4-15%	4-10%
Lubricante	0,3-2,0%	0,5-1,5%	1,0-1,5%
Potenciador de Flujo	0-1,0%	0,3-1,0%	0,3-0,8%

Indolinona + Compuestos de polioxihidrocarbilo + Buffer + Agente tensioactivo:

Componente	Rango Más Amplio de Concentración de Componentes en la Formulación	Rango Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación	Rango Más Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación
Indolinona sustituida ionizable	0,01-10,0%	0,01-7,5%	0,01-5,0%
Compuestos de polioxihidrocarbilo	5-70%	5-45%	15-45%
Buffer	0-3%	0-1%	0-0,5%
Agente tensioactivo	0-50%	0-40%	0-31,5%

Indolinona + Agente tensioactivo + Solución Salina + Agente Suspensor:

Componente	Rango Más Amplio de Concentración de Componentes en la Formulación	Rango Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación	Rango Más Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación
Indolinona sustituida ionizable	0,01-10%	0,01-7,5%	0,01-5,0%
Agente tensioactivo	0-50%	0,1-1,0%	0,1-0,5%
Solución Salina	0,5-1%	0,5-1%	0,5-1%
Agente Suspensor	0-2%	0-1%	0-0,5%

Indolinona + Agente tensioactivo + Aceite:

Componente	Rango Más Amplio de Concentración de Componentes en la Formulación	Rango Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación	Rango Más Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación
Indolinona sustituida ionizable	10-30%	10-25%	10-20%
Agente tensioactivo	0-10%	3-8%	5%
Aceite	50-80%	60-80%	70-80%

Método para Hacer una Formulación que comprende Indolinona + Compuestos de polioxihidrocarbilo + Buffer:

Componente	Rango Más Amplio de Concentración de Componentes en la Formulación Hecha por el Método	Rango Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación Hecha por el Método	Rango Más Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación Hecha por el Método
Indolinona sustituida ionizable	0,01-10%	0,01-7,5%	0,01-5%
Compuestos de polioxihidrocarbilo	5-70%	5-50%	5-45%
Buffer	0-3%	0-1%	0-0,05%

Método para Hacer una Formulación que comprende Indolinona + Agente tensioactivo + Aceite:

Componente	Rango Más Amplio de Concentración de Componentes en la Formulación Hecha por el Método	Rango Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación Hecha por el Método	Rango Más Preferido de Concentración de Componentes en la Formulación Hecha por el Método
Indolinona	1-1000 mg	10-900 mg	50-750 mg

sustituida ionizable			
Agente tensioactivo	1-100 mg	10-90 mg	45-55 mg
Aceite	10-1000 mg	10-900 mg	200-900 mg

4. EMPAQUETADO

Las composiciones pueden, si se lo desea, presentarse en un paquete o en un dispositivo de administración, tal como un equipo aprobado por la FDA, que puede contener una o más formas de unidades de dosificación del ingrediente activo. El paquete puede, por ejemplo, comprender un recubrimiento de metal o de plástico, tal como un paquete de ampollas. El paquete o el dispositivo de administración puede estar acompañado por instrucciones para su administración. El paquete o el dispositivo de administración puede estar también acompañado por un cartel asociado con el contenedor de una forma prescrita por una agencia del gobierno que regule la fabricación, el uso o la venta de agentes farmacéuticos, y que refleje la aprobación de la agencia sobre la forma de las composiciones para su administración en humanos o animales. Tal cartel, por ejemplo, puede ser la etiqueta aprobada por la Administración de Alimentos y Drogas de los EEUU para la prescripción de drogas o el inserto de producto aprobado. Las composiciones que comprenden un compuesto de la invención formulado en un vehículo compatible con el uso farmacéutico pueden prepararse también del mismo modo, puede colocárselas en un contenedor apropiado y puede marcárselas para el tratamiento de una condición indicada. Las condiciones indicadas en la etiqueta pueden incluir el tratamiento de un tumor, la inhibición de la angiogénesis, el tratamiento de fibrosis, de diabetes y

semejantes.

Se describen métodos adicionales para preparar formulaciones farmacéuticas del compuesto, métodos para determinar las cantidades de los compuestos a administrar a un paciente y modos de administrar compuestos a un organismo en la Solicitud de los EEUU con Nº Serial 08/702232 de Tang et al, titulada "Indolinone Combinatorial Libraries and Related Products and Methods for the Treatment of Disease," presentada el 23 de Agosto de 1996, y en la Publicación Internacional de Patente número WO 96/22976, de Buzzetti et al, titulada "Hidrosoluble 3- Arylidene -2- Oxindole Derivatives as Tyrosine Kinase Inhibitors," publicada el 1º de Agosto de 1996, ambas incorporadas a modo de referencia en la presente documentación, incluyendo cualquier dibujo. Aquellos entrenados en la técnica apreciarán que tales descripciones son aplicables a la presente invención y pueden adaptarse fácilmente a ella.

EJEMPLOS DE SÍNTESIS

Los compuestos de esta invención, así como también los precursores de 2-oxindoles y de aldehídos, pueden ser sintetizados con facilidad usando técnicas bien conocidas en el arte de la química. Aquellas personas expertas en el arte apreciaran que existen otros caminos sintéticos para formar los compuestos de la invención y que lo siguiente se ofrece a manera de ejemplo y *no en forma limitativa.*

A. Procedimiento sintético general.

La siguiente metodología general se puede emplear para preparar los compuestos de esta invención:

El 2-oxindol (1 equiv.) apropiadamente sustituido, el aldehído (1,2 equiv.) y una base (0,1 equiv.) son mezclados en un solvente (1-2 ml/mmol 2-oxindol) y entonces la mezcla se calienta desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 12 horas. Después se enfría, el precipitado que se forma se filtra, se lava con etanol frío o éter y se seca bajo vacío para dar el producto sólido. Si no se forma precipitado, la mezcla de reacción se concentra y el residuo se tritura con diclorometano/éter, el sólido resultante se separa por filtración y entonces se seca. Opcionalmente, el producto puede purificarse más por cromatografía.

La base puede ser una base orgánica o una base inorgánica. Si se usa una base orgánica, preferentemente se usa una base nitrogenada. Los ejemplos de bases orgánica nitrogenadas incluyen, pero no están limitados a, diisopropilamina, trimetilamina, trietilamina, anilina, piridina, 1,8-diazabiciclo[5.4.1]undec-7-eno, pirrolidina y piperidina.

Los ejemplos de bases inorgánicas son, sin limitación, amonio, hidróxidos de metales alcalinos o alcalino térreos, fosfatos, carbonatos, bicarbonatos, bisulfatos y amidas. Los metales alcalinos incluyen, litio, sodio y potasio, mientras que los alcalino térreos incluyen calcio, magnesio y bario.

En una realización actualmente preferida de esta invención, cuando el solvente es un solvente prótico, tal como agua o alcohol, la base es una base inorgánica de metal alcalino o alcalino térreo, preferentemente, un hidróxido de un metal alcalino o alcalino térreo.

Estará claro, para aquellos expertos en el arte, que basados en los principios generales de síntesis orgánica y en las descripciones dadas aquí qué base sería la más apropiada para la reacción contemplada.

El solvente en el cual la reacción se lleva a cabo, puede ser desde un solvente prótico hasta uno aprótico, preferentemente es un solvente prótico. Un "solvente prótico" es un solvente el cual tiene un átomo(s) de hidrógeno covalentemente unido a átomos de oxígeno o nitrógeno que dan a los átomos de hidrógeno un carácter apreciablemente ácido y, así, capacidad de ser "compartidos" con un soluto a través de la unión hidrógeno. Ejemplos de solventes próticos incluyen, sin limitación, agua y alcoholes.

Un "solvente aprótico" puede ser polar o nopolar pero, en cada caso, no contiene hidrógenos ácidos y por lo tanto no es capaz de dar uniones hidrógeno con los solutos. Ejemplos, sin limitación, de solventes apróticos no-polares, son pentano, hexano, benceno, tolueno, cloruro de metileno y tetracloruro de carbono. Ejemplos de solventes apróticos polares son cloroformo, tetrahidro-furano, dimetil sulfóxido y dimetil formamida.

En una realización actualmente preferida de esta invención, el solvente es un solvente prótico, preferentemente agua o un alcohol tal como etanol.

La reacción se lleva a cabo a mayor temperatura que la temperatura ambiente. Generalmente, la temperatura varía desde aproximadamente 30° C hasta aproximadamente 150° C, preferentemente desde alrededor de 80°C hasta alrededor de 100° C, mucho más preferentemente desde alrededor de 75° C hasta alrededor de 85° C, que es alrededor del punto de ebullición del etanol. Por "alrededor de" se entiende que el rango de temperatura está preferentemente dentro de los 10 grados Celcius de la temperatura indicada, más preferentemente dentro de los 5 grados Celcius de la temperatura indicada y, mucho más preferentemente, dentro de los 2 grados Celcius de la temperatura indicada. Así, por ejemplo, por "alrededor de 75° C" se entiende 75° C ± 10° C, preferentemente 75° C ± 5° C y mucho más preferentemente, 75° C ± 2° C.

B. Métodos sintéticos usados en los ejemplos que siguen:

Método A: Formilación de pirroles

Se agrega gota a gota $POCl_3$ (1,1 equiv.) a dimetil formamida (3 equiv.) a –10° C seguido por la adición del pirrol adecuado disuelto en dimetil formamida. Después de agitar por dos horas, la mezcla de reacción se diluye con agua y se lleva pH 11 con KOH 10 N. El precipitado que se forma se separa por filtración, se lava con H_2O y se seca en un horno bajo vacío para dar el aldehído deseado.

Método B: Saponificación de ésteres del ácido pirrolcarboxílico

Una mezcla de un éster del ácido pirrolcarboxílico y de KOH (2 – 4 equiv.) en EtOH se refluja hasta indicación de reacción completa por medio de cromatografía en capa delgada (TLC). La mezcla de reacción fría se acidifica a pH 3 con HCl 1N. El precipitado que se forma se separa por filtración, se lava H_2O y se seca en un horno de vacío para dar el ácido pirrolcarboxílico deseado.

Método C: Amidación

A una solución agitada de ácido pirrolcarboxílico disuelta en dimetil formamida (0,3M) se agrega 1-etil-3-(3-dimetilamino-propil) carbodiimida (1,2 equiv.), 1-hidroxibenzotriazol (1,2 equiv.), y trietilamina (2 equiv.). Se agrega la amina apropiada (1 equiv.) y la reacción se agita hasta que la reacción se completa, según indique la TLC. Luego, se agrega a la mezcla de reacción acetato de etilo y se lava la solución con solución de $NaHCO_3$ saturada y salmuera (con sal extra), se seca con $MgSO_4$ anhidro y se concentra para alcanzar la amida deseada.

Método D: Condensación de aldehídos y oxindoles que contienen sustituyentes ácidos carboxílicos

Una mezcla de oxindol (1 equivalente), de 1 equivalente de un aldehído, de 1 – 3 equivalentes de piperidina (o pirrolidina) en etanol (0,4 M) se agita a 90-100° C hasta reacción completa, según indique la TLC. La mezcla entonces se concentra y el residuo se acidifica con HCl 2N. El precipitado que se forma se lava con H_2O y EtOH y luego se seca en horno bajo vacío para dar el producto.

Método E: Condensación de aldehídos y oxindoles que no contienen sustituyentes ácidos carboxílicos

Una mezcla de oxindol (1 equivalente), de 1 equivalente de un aldehído, de 1 – 3 equivalentes de piperidina (o pirrolidina) en etanol (0,4 M) se agita a 90-100° C hasta reacción completa, según indique la TLC. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y el sólido que se forma se separa por filtración con vacío, se lava con EtOH y se seca para dar el producto. Si no se forma precipitado enfriando la mezcla de reacción, la mezcla se concentra y purifica por columna cromatográfica.

C. Ejemplos de síntesis de oxindoles

Los siguientes ejemplos de la síntesis de oxindoles representativos no se deben interpretar en forma alguna como una limitación del alcance de esta invención. En base a las siguientes descripciones será evidente para aquellos expertos en el arte la existencia de rutas alternativas a las mostradas para los oxindoles, así como también otros oxindoles usados para fabricar los compuestos de esta invención. Tales síntesis y oxindoles están dentro del alcance y espíritu de esta invención.

5-Amino-2-oxindol

Se hidrogenó 5-nitro-2-oxindol (6,3 g) en metanol sobre paladio 10% en carbón para dar 3,0 g (60% de rendimiento) del compuesto del título, como un sólido blanco.

5-Bromo-2-oxindol

Se enfrió 2-oxindol (1,3 g) en 20 mL de acetonitrilo a –10 °C y se agregaron lentamente con agitación 2,0 g de N-bromosuccinimida. La reacción

se agitó 1 hora a -10 °C y 2 horas a 0 °C. El precipitado se colectó, se lavó con agua y se secó para dar 1,9 g (90 % de rendimiento) del compuesto del título.

4-Metil-2-oxindol

Con agitación se agregó dietil oxalato (30 mL) en 20 mL de éter a 19 g de etóxido de potasio suspendido en 50 mL de éter seco. La mezcla se enfrió en un baño de hielo seco y se agregaron lentamente 20 mL de 3-nitro-o-xileno en 20 mL de éter seco. La mezcla densa rojo oscuro se calentó por 0,5 hora a reflujo, concentrándose a un sólido rojo oscuro, y luego se trató con hidróxido de sodio 10% hasta que casi todo el sólido se disolvió. La mezcla rojo oscura se trató con peróxido de hidrógeno 30% hasta que el color rojo cambió a amarillo. La mezcla se trató alternativamente con hidróxido de sodio 10% y 30% hasta que el color rojo desapareció completamente. El sólido se filtró y se descartó, y el filtrado se acidificó con ácido clorhídrico 6N. El precipitado resultante se separó por filtración al vacío, se lavó con agua, y se secó bajo vacío para dar 9,8 g (45% de rendimiento) de ácido 2-metil-6-nitrofenilacético, como un sólido blancuzco. El sólido se hidrogenó en metanol sobre paladio10 % en carbón para dar 9,04 g del compuesto del título, como un sólido blanco.

7-Bromo-5-cloro-2-oxindol

Se suspendieron 5-cloro-2-oxindol (16,8 g) y 19,6 g de N-bromosuccinimida en 140 mL de acetonitrilo y se reflujaron por 3 horas. A las 2 horas de reflujo, la cromatografía de capa delgada (sílica, acetato de etilo) mostró que el 5-cloro-2-oxindol ó N-bromosuccinimida (Rf 0,8), un producto (Rf 0,85) y un segundo producto (Rf 0,9) no cambiaron sus proporciones después de otra hora de reflujo. La mezcla se enfrío a 10 °C, el precipitado se separó por filtración al vacío, se lavó con 25 mL de etanol y se secó por succión en el

embudo durante 20 minutos para dar 14,1 g de producto seco (56 % de rendimiento). El sólido se suspendió en 200 mL de etanol desnaturalizado y la suspensión se lavó con agitación y se reflujó por 10 minutos. La mezcla se enfrió en un baño de hielo a 10 °C. El producto sólido se separó por filtración al vacío, se lavó con 25 mL de etanol y se secó bajo vacío a 40 °C para dar 12,7 g (51% de rendimiento) de 7-bromo-5-cloro-2-oxindol.

5-Fluoro-2-oxindol

Se disolvió la 5-fluoroisatina (8,2 g) en 50 mL del hidrato de hidracina y se reflujó por 1,0 hora. Entonces, la mezcla de reacción, se volcó en un baño de hielo. Luego el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno bajo vacío para rendir el compuesto del título.

5-Nitro-2-oxindol

Se disolvió 2-oxindol (6,5 g) en 25 mL de ácido sulfúrico concentrado y la mezcla se mantuvo de -10 a -15 °C, mientras se agregó gota a gota 2,1 mL de ácido nítrico fumante. Después de la adición del ácido nítrico la mezcla se agitó a 0 °C por 0,5 hora y se volcó en un baño de hielo. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se cristalizó a partir de ácido acético 50%. El producto cristalino entonces se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar 6,3 g (70%) de 5-nitro-2-oxindol.

5-Iodo-2-oxindol

Se suspendió 2-oxindol (82,9 g) en 630 mL de ácido acético por agitación mecánica y la mezcla se enfrió a 10 °C en un baño de hielo. Se agregó la N-iodosuccinimida sólida (175 g) en porciones cada 10 minutos. Después de completar el agregado la mezcla se agitó durante 1,0 hora a 10 °C. El sólido suspendido, que siempre estuvo presente, en este momento se volvió

muy espeso. El sólido se separó por filtración al vacío, se lavó con 100 mL de ácido acético 50 % en agua y luego con 200 mL de agua y se secó por succión en el embudo durante 20 minutos. El producto se secó bajo vacío para dar 93,5 g (36 %) de 5-iodo-2-oxindol que contiene alrededor de 5% de 2-oxindol por ^{1}H NMR.

5-Metil-2-oxindol

Se calentaron 5-metilisatina (15,0 g) y 60 mL del hidrato de hidracina de 140 a 160 °C por 4 horas. La cromatografía de capa delgada (acetato de etilo:hexano 1:2, sílica gel) mostró que no quedaba material inicial remanente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se volcó en 300 mL de un baño de hielo y se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 6N. Después de permanecer a temperatura ambiente por 2 días, el precipitado se separó por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar 6,5 g (47 % de rendimiento) de 5-metil-2-oxindol.

5-Bromo-4-metiloxindol y 5,7-Dibromo-4-metiloxindol

Se trató 4-metil-2-oxindol (5 g) en 40 mL de acetonitrilo con 7,26 g de N-bromosuccinimida y se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La cromatografía de capa delgada (acetato de etilo:hexano 1:2, sílica gel) mostró una mezcla de los productos 5-bromo (Rf =0,3) y 5,7-dibromo (Rf =0,5). Se agregaron otros 7,26 g de N-bromosuccinimida y la mezcla se agitó por 4 horas adicionales. El sólido se separó por filtración al vacío, se lavó con 20 mL de acetonitrilo y se secó para dar una mezcla 1: 1 de compuestos mono y dibromo. El filtrado se concentró y cromatografió sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano (1:2)) para dar 1,67 g de 5-bromo-4-metil-2-oxindol como un sólido beige. La mezcla 1:1 remanente de sólidos se cristalizó dos veces a partir de

ácido acético glacial para dar 3,2 g de 5,7-dibromo-4-metil-2-oxindol como un sólido naranja brillante. Los filtrados a partir de este material se cromatografiaron como antes para dar 0,6 g de 5-bromo-4-metil-2-oxindol y 0,5 g de 5,7-dibromo-4-metil-2-oxindol.

6-Fluoro-2-oxindol

Se agitaron hidruro de sodio (2,6 g) y 14,5 g de dimetil malonato y se calentaron a 100 °C en 160 mL dimetil sulfóxido durante 1,0 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregaron 7,95 g de 2,5-difluoronitrobenceno y la mezcla se agitó por 30 minutos. Luego, la mezcla se calentó a 100 °C por 1,0 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se volcó en 400 mL solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con 200 mL de acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se cristalizó a partir de metanol para dar 24,4 g (80 % de rendimiento) de dimetil 4-fluoro-2-nitrofenilmalonato como un sólido blanco, Rf =0,2 en cromatografía de capa delgada (acetato de etilo:hexano 1:6, sílica gel). El filtrado se concentró y se cromatografió con una columna de sílica gel (acetato de etilo:hexano 1:8) para dar adicionalmente 5,03 g de dimetil 4-fluoro-2-nitro-fenilmalonato, para un total de 29,5 g (96 % de rendimiento).

Se reflujó dimetil-4-fluoro-2-nitrofenilmalonato (5,0 g) en 20 mL de ácido clorhídrico 6N por 24 horas. La reacción se enfrió y el sólido blanco se separó por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó para dar 3,3 g (87 % de rendimiento) de ácido 4-fluoro-2-nitrofenilacético, Rf= 0,6 por cromatografía de capa delgada (acetato de etilo:hexano 1:2, sílica gel).

Se disolvió ácido 4-fluoro-2-nitrofenilacético (3,3 g) en 15 mL de ácido acético y se hidrogenó sobre 0,45 g de paladio 10 % en carbón a 60 psi de H_2 durante 2 horas. El catalizador se removió por filtración y se lavó con 15 mL de metanol. Los filtrados combinados se concentraron y diluyeron con agua. El precipitado se separó por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó para dar 1,6 g (70 % de rendimiento) de 6-fluoro-2-oxindol, Rf= 0,24 por cromatografía en capa delgada. El filtrado se concentró para dar un sólido púrpura con un espectro NMR similar a la primer obtención. La cromatografía del sólido púrpura (acetato de etilo:hexano 1:2, sílica gel) rindió una segunda obtención de 6-fluoro-2-oxindol como un sólido blanco.

5-Aminosulfonil-2-oxindol

Se cargó un frasco de 100 mL con 27 mL de ácido clorosulfónico y se agregó lentamente 13,3 g de 2-oxindol. La temperatura de reacción se mantuvo debajo de los 30 °C durante el agregado. Después del agregado la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1,5 horas, se calentó a 68 °C durante 1 hora, se enfrió y se volcó en agua. El precipitado se lavó con agua y se secó en un horno de vacío para dar 11,0 g de 5-clorosulfonil-2-oxindol (50% de rendimiento) que se uso sin otra purificación.

Se agregó 5-Clorosulfonil-2-oxindol (2,1 g) a 10 mL de hidróxido de amonio en 10 mL de etanol y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró y el sólido se separó por filtración al vacío para dar 0,4 g (20% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blancuzco.

5-Metilaminosulfonil-2-oxindol

Una suspensión de 3,38 g de 5-clorosulfonil-2-oxindol en 10 mL de metilamina 2M en tetrahidrofurano se agitó a temperatura ambiente por 4 horas, tiempo durante el cual se formó un sólido blanco. El precipitado se separó por filtración al vacío, se lavó dos veces con 5 mL de agua y se secó bajo vacío a 40 °C durante toda la noche para dar 3,0 g (88 % de rendimiento) de 5-metilaminosulfonil-2-oxindol.

5-(4-Trifluorometilfenilaminosulfonil)-2-oxindol

Se agitó a temperatura ambiente una suspensión de 2,1 g de 5-clorosulfonil-2-oxindol, 1,6 g de 4-trifluorometilanilina y 1,4 g de piridina en 20 mL de diclorometano durante 4 horas. El precipitado que se formó se separó por filtración al vacío, se lavó dos veces con 5 mL de agua y se secó bajo vacío a 40 °C durante toda la noche para dar 2,4 g del producto crudo que contenía algunas impurezas detectadas por cromatografía en capa delgada. El producto crudo se cromatografió sobre sílica gel eluyendo con acetato de etilo:hexano (1:2) para dar 1,2 g (37 % de rendimiento) de 5-(4-trifluorometilfenil-aminosulfonil)-2-oxindol.

5-(Morfolinosulfonil)-2-oxindol

Se agitó a temperatura ambiente una suspensión de 2,3 g de 5-clorosulfonil-2-oxindol y 2,2 g de morfolina en 50 mL de diclorometano durante 3 horas. El precipitado blanco se separó por filtración al vacío, se lavó con acetato de etilo y hexano y se secó bajo vacío a 40 °C durante toda la noche para dar 2,1 g (74 % de rendimiento) de 5-(morfolinosulfonil)-2-oxindol.

6-Trifluorometil-2-oxindol

Se agregó dimetil sulfóxido (330 mL a 7,9 g de hidruro de sodio seguido por agregado gota a gota de 43,6 g de dietiloxalato. La mezcla se calentó a 100

°C durante 1,0 hora y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó 2-nitro-4-trifluorometiltolueno (31.3 g), la reacción se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente y luego se calentó 100 °C por 1 hora. La reacción se enfrió y se volcó sobre una mezcla de cloruro de amonio acuoso saturado, acetato de etilo y hexano. La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio saturado, agua y salmuera, se secó, y se concentro para dar dimetil 2-(2-nitro-4-trifluorometilfenil) malonato.

El diéster se disolvió en una mezcla de 6,4 g de cloruro de litio y de 2,7 mL de agua en 100 mL de dimetil sulfóxido y se calentó a 100 °C por 3 horas. La reacción se enfrió y se volcó en una mezcla de acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se concentró y se cromatografió sobre sílica gel (10 % acetato de etilo en hexano). Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para dar 25,7 g de metil 2-nitro-4-trifluorometilfenilacetato.

Se hidrogenó el metil 2-nitro-4-trifluorometilfenilacetato (26 mg) sobre paladio 10 % en carbón y luego se calentó a 100 °C por 3 horas. El catalizador se removió por filtración y el solvente se evaporó para dar el compuesto del título.

5-(2-Cloroetil) oxindol

Se trató en un baño de hielo, 5-cloroacetil-2-oxindol (4,18 g) en 30 mL de ácido trifluoroacético con 4,65 g de trietilsilano y se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla se volcó en 150 mL de agua y el precipitado se separó por filtración al vacío, se lavó con 50 mL de agua y se secó para dar 2,53 g (65% de rendimiento) de 5-(2-cloroetil)-2-oxindol como un sólido marrón rojizo.

5-Metoxicarbonil-2-oxindol

Se reflujó 5-iodo-2-oxindol (17 g) con 2 g de diacetato de paladio, 18,2 g de trietilamina, 150 mL de metanol, 15 mL de dimetil sulfóxido y 2,6 g de DPPP en una atmósfera saturada con monóxido de carbono. Después de 24 horas, la reacción se filtró para remover el catalizador y el filtrado se concentró. El filtrado se concentró sobre sílica gel (30 % acetato de etilo en hexano). Las fracciones que contienen el producto se concentraron y se las dejó reposar. El producto precipitado se separó por filtración al vacío para dar 0,8 g (7%) del compuesto del título como un sólido blancuzco.

4-Carboxi-2-oxindol

Una solución de trimetilsilildiazometano en hexano (2M) se agregó gota a gota a una solución de 2,01 g de 2-cloro-3-carboxi-nitrobenceno en 20 mL de metanol a temperatura ambiente hasta que no ocurre más evolución de gas. El exceso de trimetilsilildiazo-metano se consumió con ácido acético. La mezcla de reacción se secó con un evaporador rotatorio y el residuo se secó más en un horno bajo vacío durante toda la noche. El producto (2-cloro-3-metoxicarbonil-nitrobenceno) se purificó lo suficiente para la siguiente reacción.

Se agregó dimetil malonato (6,0 mL) a una suspensión de 2,1 g de hidruro de sodio en 15 mL de DMSO, enfriada por un baño de hielo. La mezcla de reacción entonces se agitó a 100 °C por 1,0 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó 2-cloro-3-metoxicarbonil-nitrobenceno (2,15 g) a la mezcla anterior de una sola vez y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1,5 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se volcó en baño de hielo, se acidificó a pH 5, y se extrajo con acetato de etilo. La

capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 3,0 g del dimetil 2-metoxicarbonil-6-nitrofenilmalonato.

Se reflujó dimetil 2-metoxicarbonil-6-nitrofenilmalonato (3,0 g) con 50 mL de ácido clorhídrico 6 N toda la noche. La mezcla se concentró a sequedad y se reflujó por 2 horas con 1,1 g de cloruro de estaño (II) en 20 mL de etanol. La mezcla se filtró a través de Celite, se concentró y se cromatografió sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano:ácido acético) para dar 0,65 g (37% de rendimiento) de 4-carboxi-2-oxindol como un sólido blanco.

5-Carboxi-2-oxindol

Se agregó 2-oxindol (6,7 g) a una suspensión agitada de 23 g de cloruro de aluminio en 30 mL de dicloroetano en un baño de hielo. Se agregó lentamente cloruro de cloroacetilo (11,3 g) y se produjo evolución de cloruro de hidrógeno. Después de diez minutos de agitación, la reacción se entibió de 40 a 50 °C por 1,5 horas. La cromatografía de capa delgada (acetato de etilo, sílica gel) mostró que no quedaban restos del material inicial. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se volcó en un baño de hielo. El precipitado se separó por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar 10,3 g (98%) de 5-cloroacetil-2-oxindol como un sólido blancuzco.

Se agitó una suspensión de 9,3 g de 5-cloroacetil-2-oxindol en 90 mL de piridina de 80 a 90 °C por 3 horas y luego se enfrío a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración al vacío y se lavó con 20 mL de etanol. El sólido se disolvió en 90 mL de hidróxido de sodio 2,5N y se agitó a 70 a 80 °C por 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 0,5 N. El precipitado se separó por filtración al vacío y se lavó completamente con agua para dar un producto crudo de 5-carboxi-2-

oxindol como un sólido marrón oscuro. Después de dejarlo reposar toda la noche, el filtrado rindió 2 g de 5-carboxi-2- oxindol como un sólido amarillo. El producto crudo marrón oscuro se disolvió en metanol caliente, el material insoluble se removió por filtración y el filtrado se concentró para dar 5,6 g de 5-carboxi-2-oxindol como un sólido marrón. El rendimiento combinado dio 97%.

5-Carboxietil-2-oxindol

Se reflujó 5-cianoetil-2-oxindol (4.02 g) en 10 mL de agua que contenía 25 mL de ácido clorhídrico concentrado, durante 4 horas. La mezcla se enfrió, se agregó agua y el sólido resultante se separó por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó para dar 1,9 g (44% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo.

5-Iodo-4-metil-2-oxindol

A 2 g de 4-metil-2-oxindol en 40 mL de ácido acético glacial en un baño de hielo se agregaron 3,67 g de N-iodosuccinimida. La mezcla se agitó por 1 hora, se diluyó con 100 mL ácido acético 50 % en agua y se filtró. El sólido blanco resultante se secó con alto vacío para dar 3,27 g (88% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blancuzco.

5-Cloro-4-metil-2-oxindol

Se agitó una suspensión de 3,0 g de 4-metil-2-oxindol en 50 mL de acetonitrilo a temperatura ambiente, mientras se agregó en partes 3,3 g de N-clorosuccinimida. Luego se agregó ácido trifluoroacético (1 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente por 3 días, tiempo durante el cual el sólido siempre estuvo presente. El sólido blanco se separó por filtración al vacío, se lavó con una pequeña cantidad de acetona fría y se secó toda la noche en un horno de vacío a 40 °C para dar 2,5 g (68 %) de 5-cloro-4-metil- 2-oxindol.

5-Butyl-2-oxindol

Se agregó trietilsilano (2,3 g) a 2 g de 4-butanoil-2-oxindol en 20 mL de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente y la solución se agitó por 3 horas. La reacción se volcó en un baño de hielo para dar un aceite rojo que solidificó después de permanecer un tiempo. El sólido se separó por filtración al vacío, se lavó con agua y hexano y se secó para dar 1,7 g (91% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blancuzco.

5-Etil-2-oxindol

A 5-acetil-2-oxindol (2 g) en 15 mL de ácido trifluoroacético en un baño de hielo se agregaron lentamente 1,8 g de trietilsilano; entonces la reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. Se agregó un mL de trietilsilano y se agitó continuamente toda la noche. La mezcla de reacción se volcó en un baño de hielo y el precipitado resultante se separó por filtración al vacío, se lavó copiosamente con agua y se secó bajo vacío para dar 1,3 g (71% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo.

5-(Morfolin-4-etil)-2-oxindol

Se calentaron toda la noche 5-cloroetil-2-oxindol (2,3 g), 1,2 mL de morfolina y 1,2 mL de diisopropiletilamina a 100 °C en 10 mL de dimetil sulfóxido. La mezcla se enfrió, se volcó en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se cromatografió sobre sílica gel (5 % de metanol en cloroformo) para dar 0,.9 g (31%) del compuesto del título como un sólido blanco.

5-(4-Metoxicarbonilbenzamido)-2-oxindol

Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de 82,0 mg de 5-amino-2-oxindol y de 131,0 mg de cloruro de 4-metoxicarbonilbenzoílo en piridina por 3

horas y se volcó en un baño de hielo. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno bajo vacío para dar 138,0 mg de 5-(4-metoxicarbonilbenzamido)-2-oxindol (81% de rendimiento).

5-(4-Carboxibenzamido)-2-oxindol

Se reflujó 5-(4-metoxicarbonilbenzamido)-2-oxindol (0,9 g) y 0,4 g de hidróxido de sodio en 25 mL de metanol por 3 horas. La mezcla se concentró, se agregó agua, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 6N. El precipitado se separó por filtración al vacío para dar 0,75 g (87%) del compuesto del título como un sólido blanco.

5-Metoxi-2-oxindol

Se disolvió el hidrato de cloral (9,6 g) en 200 mL de agua que 83 g de sulfato de sodio. La solución se entibió a 60 °C, se agregó una solución de 11,4 g de clorhidrato de hidroxilamina en 50 mL de agua y la mezcla se mantuvo a 60 °C. En un frasco separado se calentaron a 80 °C, 6,4 g de 4-anisidina y 4,3 mL de ácido clorhídrico concentrado en 80 mL de agua. Se agregó la primer solución a la segunda y la mezcla se reflujó 2 minutos, después de los cuales se enfrió lentamente a temperatura ambiente y luego se enfrió en un baño de hielo. El precipitado tostado se separó por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar 8,6 g (85% de rendimiento) de N-(2-hidroximino-acetil) anisidina.

Se calentó a 60 °C, ácido sulfúrico concentrado (45 mL) que contiene 5 mL de agua y se agregó de una sola vez 8,6 g de N-(2-hidroximinoacetil) anisidina. La mezcla agitada se calentó a 93 °C por 10 minutos y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se volcó en 500 g de hielo y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron

C46

sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar 5,1 g (65% de rendimiento) de 5-metoxiisatina como un sólido rojo oscuro. Se calentaron a reflujo 5-metoxiisatina (5,0 g) y 30 mL de hidrato de hidracina durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 50 mL de agua. La mezcla se extrajo 3 veces con 25 mL de acetato de etilo, cada vez, las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un sólido amarillo. El sólido se agitó con acetato de etilo y por filtración al vacío se removió 1,1 g de material insoluble que se guardó. Se determinó que este material era 2-hidrazinocarbonilmetil-4-anisidina. El filtrado se concentró y se cromatografió sobre sílica gel, eluyéndose con acetato de etilo:hexano (1:1) para dar 0,7 g de 5-metoxi-2-oxindol como un sólido amarillo. Se reflujaron los 1,1 g de 2-hidrazino-carbonilmetil-4-anisidina por 1 hora en 20 mL de hidróxido de sodio 1N. La mezcla se enfrió, se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo 3 veces con 25 mL de acetato de etilo cada vez. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 0,8 g de 5-metoxi-2-oxindol como un sólido amarillo. El rendimiento combinado fue de 1,5 g o 33%.

7-Azaoxindol

Se disolvió 3,3-dibromo-7-azaoxindol (2,9 g) en una mezcla de 20 mL de ácido acético y 30 mL de acetonitrilo. Se agregó a la solución 6,5 g de polvo de zinc. La mezcla se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. El sólido se filtró a partir de la mezcla y el solvente se evaporó. El residuo se resuspendió con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo que contiene el sólido insoluble se pasó a través de una columna de sílica gel corta. La solución de acetato de

etilo separada, se evaporó y el residuo se secó bajo vacío para dar 1,8 g (rendimiento del 91%) de la sal del ácido acético de 7-azaoxindol.

5-Dimetilaminosulfonil-2-oxindol

Se agitó a temperatura ambiente, una suspensión de 2,3 g de 5-clorosulfonil-2-oxindol en 10 mL dimetilamina 2M en metanol por 4 horas cabo del cual se formó un sólido blanco. El precipitado se separó por filtración al vacío, se lavó con 5 mL de hidróxido de sodio 1N y 5 mL de ácido clorhídrico 1N y se secó bajo vacío a 40 °C durante toda la noche para dar 1,9 g (79% de rendimiento) de 5-dimetilamino-sulfonil-2-oxindol.

6-Fenil-2-oxindol

Se agregó gota a gota dimetil malonato (10 mL) en 25 mL de dimetil sulfóxido a 3,5 g de hidruro de sodio suspendido en 25 mL dimetil sulfóxido y la mezcla se calentó a 100 °C por 10 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 4,7 g de 4-fluoro-3-nitrobifenilo en 25 mL de dimetil sulfóxido. La mezcla se calentó a 100 °C por 2 horas, se enfrió y se interrumpió la reacción con 300 mL de solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se evaporaron para dar el producto crudo de dimetil-3-nitrobifenil-4-malonato, como un aceite amarillo.

El producto crudo de dimetil-3-nitrobifenil-4-malonato se reflujó en 30 mL de ácido clorhídrico 6 N por 24 horas. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 4,5 g de ácido 3-nitrobifenil-4-acético como una crema sólida coloreada.

Se agregó polvo de hierro (2,6 g), de una sola vez, a 4,5 g de ácido 3-nitrobifenil-4-acético en 40 mL de ácido acético. La mezcla se reflujó por 2

horas, se concentró a sequedad y se tomó con acetato de etilo. El sólido se removió por filtración y el filtrado se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1N y salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro. El filtrado se concentró para dar 3,4 g (93% de rendimiento) de 6-fenil-2-oxindol como un sólido marrón claro.

6-(2-Metoxifenil)-2-oxindol

Se agregó tetrakis (trifenilfosfina) de paladio (1 g) a una de 5 g de ácido 2-metoxifenilborónico, 6,6 g de 5-bromo-2-fluoronitrobenceno y 30 mL de solución de carbonato de sodio 2 M en 50 mL de tolueno y 50 mL de etanol. La mezcla se reflujó por 2 horas, se concentró, y el residuo se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, luego se secó, y se concentró para dar el producto crudo de 4-fluoro-2'- metoxi-3-nitrobifenilo, un aceite verde oscuro que solidificó luego de un tiempo.

Se agregó gota a gota dimetil malonato (14 mL) a 2,9 g de hidruro de sodio en 50 mL de dimetil sulfóxido. La mezcla se calentó a 100 °C durante 15 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó el producto crudo de 4-fluoro-2'-metoxi-3-nitrobifenilo en 60 mL de dimetil sulfóxido y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se interrumpió la reacción con 300 mL de solución de cloruro de sodio saturada y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con cloruro de amonio saturado, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para el producto crudo de dimetil 2'-metoxi-3-nitrobifenil-4-malonato, como un aceite amarillo.

El dimetil 2'-metoxi-3-nitrobifenil-4-malonato crudo se calentó a 100 °C en 50 mL de ácido clorhídrico 6 N durante 24 horas y se enfrió. El precipitado

se separó por filtración, se lavó con agua y hexano, y se secó para dar 9,8 de ácido 2'-metoxi-2- nitrobifenil-4-acético como un sólido tostado claro.

Se agregó de una vez polvo de hierro (5 g) a 9,8 g de ácido 2'-metoxi-3-nitrobifenil-4-acético en 50 mL de ácido acético glacial y se calentó a 100 °C por 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se sonicó en acetato de etilo y se filtró para remover los insolubles. El filtrado se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1N, agua y luego salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se cromatografió sobre sílica gel en acetato de etilo:hexano (1:2) para dar 5,4 g de 6-(2-metoxifenil)-2-oxindol como un sólido coloreado de rosa.

6-(3-Metoxifenil)-2-oxindol

Se agregó tetrakis (trifenilfosfina) de paladio (0,8 g) a una mezcla de 5 g de ácido 3-metoxifenilborónico, 5 g de 5-bromo-2-fluoro- nitrobenceno y 11 mL de solución de carbonato de sodio 2 M en 100 mL de tolueno. La mezcla se reflujó por 2 horas, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera y luego se secó y se concentró para dar sólido aceitoso. El sólido se cromatografió sobre sílica gel (acetato de etilo:hexano (1:6)) para dar 4,3 g (77% de rendimiento) de 4-fluoro-3'-metoxi-3- nitrobifenilo.

Se agregó gota a gota dimetil malonato (9,7 mL) a 2,0 g de hidruro de sodio suspendido en 50 mL de dimetil sulfóxido. La mezcla se calentó a 100 °C durante 35 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó 4-fluoro-2'-metoxi-3-nitrobifenilo (4.2 g) en 50 mL de dimetil sulfóxido y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se interrumpió la reacción con 300 mL de solución saturada de cloruro de amonio

y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar el producto crudo de dimetil 3'-metoxi-3-nitrobifenil-4-malonato como un sólido amarillo pálido.

El producto crudo de dimetil 3'-metoxi-3-nitrobifenil-4-malonato se calentó a 110 °C en 45 mL de ácido clorhídrico 6N durante 4 días y luego se enfrió. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y hexano, y se secó para dar 5,3 g de ácido 3'-metoxi-2- nitrobifenil-4-acético como un sólido tostado claro.

Se disolvió ácido 3'-metoxi-3-nitrobifenil-4-acético (5,2 g) en metanol y se hidrogenó sobre 0,8 g de paladio 10% en carbón por 3 horas a temperatura ambiente. El catalizador se removió por filtración, se lavó con metanol y los filtrados se combinaron y se concentraron para dar un sólido marrón. El sólido se cromatografió sobre sílica gel en acetato de etilo:hexano:ácido acético (33:66:1) para dar 3,0 g de 6-(3-metoxifenil)-2-oxindol como un sólido rosa.

6-(4-Metoxifenil)-2-oxindol

Se agregó tetrakis (trifenilfosfina) de paladio (1 g) a una mezcla de 5 g de ácido 4-metoxifenilborónico, 6,6 g de 5-bromo-2-fluoronitrobenceno y 30 mL de solución de carbonato de sodio 2 M en 50 mL de tolueno y 50 mL de etanol. La mezcla se reflujó por 2 horas, se concentró, y el residuo se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, se secó, y se concentró para dar un sólido marrón aceitoso. El sólido se cromatografió sobre sílica gel (5 % de acetato de etilo en hexano) para dar el producto crudo de 4-fluoro-4'-metoxi- 3-nitrobifenilo como un sólido amarillo pálido.

Se agregó gota a gota dimetil malonato (10 mL) a 2,0 g de hidruro de sodio suspendido en 60 mL de dimetil sulfóxido. Se calentó la mezcla a 100 °C durante 10 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó el producto crudo de 4-fluoro-2'-metoxi-3-nitrobifenilo (5,2 g) en 50 mL de dimetil sulfóxido y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se interrumpió la reacción con 300 mL de solución de cloruro de sodio saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con cloruro de amonio saturado, agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto crudo de dimetil 4'-metoxi-3-nitrobifenil-4-malonato como un aceite amarillo.

El producto crudo de dimetil 4'-metoxi-3-nitro-bifenil-4-malonato se calentó a 100 °C en 60 mL de ácido clorhídrico 6N durante 15 horas y se enfrió. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y hexano, y se secó para dar 7,2 g de producto crudo de ácido 4'-metoxi-3-nitrobifenil-4-acético, como un sólido tostado claro.

Se agregó de una sola vez polvo de hierro (3,6 g) a 7,2 g de ácido 4'-metoxi-3-nitrobifenil-4-acético en 50 mL de ácido acético glacial y se calentó a 100 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se sonicó en acetato de etilo y se filtró para remover los insolubles. El filtrado se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1N y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 2,7 g de 6-(4-metoxifenil)-2-oxindol, como un sólido de color rosa.

6-(3-Etoxifenil)-2-oxindol

Se agregó tetrakis (trifenilfosfina) de paladio (0,8 g) a una mezcla de 4,2 g de ácido 3-etoxifenilborónico, 5,0 g de 5-bromo-2-fluoronitrobenceno y 22 mL

de solución de carbonato de sodio 2 M en 50 mL de tolueno y 50 mL de etanol. La mezcla se reflujó por 2 horas, se concentró, se agregó agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y salmuera, luego se secó, y se concentró. El residuo se cromatografió sobre sílica gel (5% acetato de etilo en hexano) para dar 5,3 g (90% de rendimiento) del producto crudo de 4-fluoro-3'-etoxi-3-nitrobifenilo, como un aceite amarillo.

Se agregó gota a gota dimetil malonato (11,4 mL) a 4,0 g hidruro de sodio suspendido en 20 mL de dimetil sulfóxido. La mezcla se calentó a 100 °C durante 10 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó el producto crudo de 4-fluoro-3'-etoxi-3-nitrobifenilo (3 g) en 25 mL de dimetil sulfóxido y la mezcla se calentó a 100 °C por 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y la reacción se interrumpió con 300 mL de solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados, se lavaron con agua y salmuera y luego se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto crudo dimetil 3'-etoxi-3-nitrobifenil-4-malonato, como un aceite amarillo.

Se calentó a 100 °C en 60 mL de ácido clorhídrico 6N el producto crudo de dimetil 3'-etoxi-3-nitrobifenil-4-malonato durante 4 días y luego se enfrió. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y hexano, y se secó para dar 4,7 g del producto crudo de ácido 3'-etoxi-3-nitrobifenil-4-acético, como un sólido tostado claro.

Se agregó de una sola vez polvo de hierro (2,4 g) a 4,6 g de ácido 3'-etoxi-3-nitrobifenil-4-acético en 40 mL de ácido acético y se reflujó por 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se trató repetidamente con

acetato de etilo y se filtró para remover los insolubles. El filtrado se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1N y salmuera y luego se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 3,5 g (91% de rendimiento) de 6-(3-etoxifenil)-2-oxindol, como un sólido marrón claro.

6-Bromo-2-oxindol

Se agregó gota a gota dimetil malonato (13 mL) a 2,7 g de hidruro de sodio suspendido en 20 mL de dimetil sulfóxido. La mezcla se calentó a 100 °C durante 10 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó 5-bromo-2-fluoronitrobenceno (5,0 g) en 25 mL de dimetil sulfóxido y la mezcla se calentó a 100 °C por 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y la reacción se interrumpió con 300 mL de solución de cloruro de amonio saturada y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados, se lavaron con cloruro de amonio, agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto crudo de dimetil 4-bromo-2-nitrofenilmalonato, como un aceite amarillo pálido.

Se calentó a 110 °C el producto crudo de dimetil 4-bromo-2-nitrofenilmalonato en 40 mL de ácido clorhídrico 6N durante 24 horas y luego se enfrió. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 5,3 g (89 % de rendimiento) de ácido 4-bromo-2-nitro-fenilacético, como un sólido blancuzco.

Se calentaron durante toda la noche a 100 °C, ácido 4-bromo-2-nitrofenilacético (0,26 g), 0,26 g de cinc en polvo y 3 mL de ácido sulfúrico 50 % en 5 mL de etanol. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con una pequeña cantidad de ácido acético para remover el etanol, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron

con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se concentraron para dar 0,19 g (90% de rendimiento) de 6-bromo-2-oxindol, como un sólido amarillo.

5-Acetil-2-oxindol

Se suspendió 2-oxindol (3 g) en 1,2-dicloroetano y se agregó lentamente 3,2 mL de cloruro de acetilo. La suspensión resultante se calentó 50 °C durante 5 horas, se enfrió, y se volcó en agua. El precipitado resultante se separó por vacío, se lavó copiosamente con agua y se secó bajo vacío para dar 2,9 g (73% de rendimiento) del compuesto del título, como un sólido marrón.

5-Butanoil-2-oxindol

Se agregaron a 15 g de cloruro de aluminio suspendidos en 30 mL de 1,2-dicloro- etano en un baño de hielo, 7,5 g de 2-oxindol y luego 12 g de cloruro de butanoílo. La suspensión resultante se calentó a 50 °C durante toda la noche. La mezcla se volcó en un baño de hielo y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, y se concentraron a sequedad para dar un sólido marrón. El sólido se cromatografió sobre sílica gel (50 % de acetato de etilo en hexano) para dar 3 g (25%) del compuesto del título, como un sólido amarillo.

5-Cianoetil-2-oxindol

Se agregó cianuro de potasio (2,0 g) a 15 mL de dimetil-sulfóxido y se calentó a 90 °C. Se agregó lentamente con agitación 5-cloroetil-2-oxindol (3,0 g) disuelto en 5 mL de dimetil sulfóxido y la reacción se calentó a 150 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se volcó en un baño de hielo y el precipitado se separó por filtración al vacío, se lavó con agua, se secó y luego

se cromatografió sobre sílica gel (5% de metanol en cloroformo) para dar 1,2 g (42% de rendimiento) del compuesto del título.

6-Morfolin-4-il)-2-oxindol

Se reflujaron 6-amino-2-oxindol (2,2 g), 4,0 g de 2, 2'-dibromoetil éter y 7,9 g de carbonato de sodio en 20 mL de etanol durante toda la noche, se concentró y se diluyó con 50 mL de agua. La mezcla se extrajo tres veces con 50 mL de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados, se lavaron con 20 mL de salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a sequedad. El sólido se cromatografió sobre una columna de sílica gel (acetato de etilo:hexano (1:1) que contenía 0,7% de ácido acético) para dar 1,2 g (37% de rendimiento) del compuesto del título, como un sólido beige.

6-(3-Trifluoroacetilfenil)-2-oxindol

Se reflujaron bajo nitrógeno durante 2.5 horas, ácido 3-aminofenilborónico (3,9 g), 5 g de 5-bromo-2-fluoro-nitrobenceno, 0.8 g de tetrakis (trifenilfosfina) de paladio y 23 mL de solución de bicarbonato de sodio 2 M en 50 mL de tolueno. La mezcla de reacción se volcó en 200 mL de un baño de hielo, se extrajo tres veces con 50 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 50 mL de agua y 20 mL de salmuera, se seco con sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 9,7 g (92% de rendimiento) de 2-fluoro-5-(3-aminofenil)nitrobenceno, como un aceite marrón oscuro.

Se agregó lentamente anhídrido de trifluoroacético (5,4 mL) a una solución agitada de 9,7 g 2-fluoro-5-(3-aminofenil)-nitrobenceno y 5.3 mL de trietilamina en 50 mL de diclorometano a 0 °C y la mezcla se agitó por un período adicional de 20 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se cromatografió sobre una columna sílica gel (10% de acetato de etilo en hexano)

para dar 8,6 g (65% de rendimiento) de 2-fluoro-5-(3-trifluoroacetamidofenil)nitrobenceno, como un aceite naranja pálido que luego de descansar solidificó.

Se agregó gota a gota dimetil malonato (9,6 mL) a una suspensión agitada de 3,2 g de hidruro de sodio 60% en aceite mineral en 40 mL de dimetil sulfóxido anhidro bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante 10 minutos y se agregó 2-fluoro-5-(3-trifluoroacetamido-fenil) nitrobenceno en 20 mL de dimetil sulfóxido. La mezcla rojo oscura resultante se calentó a 100 °C durante 2 horas. La reacción se interrumpió volcando 100 mL de solución de cloruro de amonio saturada y se extrajo dos veces con 50 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó cada vez con 50 mL de solución saturada de cloruro de amonio, agua, y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a un aceite amarillo. El aceite se cromatografió sobre una columna sílica gel (acetato de etilo:hexano (1:4)) para dar 4,4 g (50% de rendimiento) de dimetil 2-[2-nitro-4-(3-trifluoroacetamidofenil)fenil]-malonato, como un sólido amarillo pálido.

Se reflujo durante toda la noche dimetil 2-[2-nitro-4-(3-trifluoroacetamidofenil)fenil] malonato (4,4 g) en 50 mL ácido clorhídrico 6N. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se separaron por filtración al vacío, se lavó con agua, y se secó bajo vacío para dar 2,7 g (73 % de rendimiento) de ácido 2-[2-nitro-4-(3-trifluoroacetamidofenil)fenil]acético.

Se calentaron a 100 °C durante 2 horas, ácido 2-[2-nitro-4-(3-trifluoroacetamidofenil) fenil]acético (100 mg) y 50 mg de hierro en polvo en 3 mL ácido acético. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se sonicó en

157

5 mL de acetato de etilo. Los sólidos insolubles se removieron mediante filtración al vacío y el filtrado se lavó con ácido clorhídrico 1N, agua y salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 10 mg (14% de rendimiento) del compuesto del título, como un sólido de color rosa.

5-Isopropilaminosulfonil-2-oxindol

En un frasco de 100 mL se cargaron 27 mL de ácido clorosulfónico y se agregaron lentamente 13,3 g de 2-oxindol. Durante el agregado se mantuvo la temperatura de reacción debajo de los 30° C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se calentó a 68° C por 1 hora, se enfrió, y se volcó en agua. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío para dar 11,0 g (50%) de 5-clorosulfonil-2-oxindol que se usaron sin otra purificación.

Se agitó a temperatura ambiente por 4 horas, una suspensión de 3 g de 5-clorosulfonil-2-oxindol, 1,15 g de isopropilamina y 1,2 mL de piridina en 50 mL de diclorometano, durante el cual se formó un sólido blanco. El sólido se separó por filtración al vacío, la suspensión se lavó etanol, caliente, se enfrió, y se separó por filtración al vacío a 40° C durante toda la noche para dar 1,5 g (45%) de 5-isopropilaminosulfonil-2-oxindol.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 10,69 (s, br, 1H, NH), 7,63 (dd, *J* = 2 y 8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7 Hz, 1H, N*H*-SO_2-), 6,93 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.14-3,23 (m, 1H, C*H*-$(CH_3)_2$), 0,94 (d, *J* = 7 Hz, 6H, 2xCH_3).

5-Fenilaminosulfonil-2-oxindol

Se agitó a temperatura ambiente por 4 horas una suspensión de 5-clorosulfonil-2-oxindol (1,62 g, 7 mmol), anilina (0,782 mL, 8,4 mmol) y piridina

(1 mL) en diclorometano (20 mL). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y se acidificó con ácido clorhídrico 1N (16 mL). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se lavó con etanol (3 mL) y luego se cromatografió sobre sílica gel eluyendo con metanol/diclorometano 1:9 para dar 5-fenilaminosulfonil-2-oxindol.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 10,71 (s, br, 1H, NH), 10,10 (s, br, 1H, NH), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,17-7,22 (m, 2H), 7,06-7,09 (m, 2H), 6,97-7,0 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H).

Piridín-3-il amida del ácido 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-sulfónico

Se agitó a temperatura ambiente, durante toda la noche una solución de 5-clorosufonil-2-oxindol (3 g) y 3-aminopiridina (1,46g) en piridina (15 mL) durante el cual se formó un sólido marrón. El sólido se filtró, se lavó con etanol y se secó bajo vacío rindiendo 1,4 g (38%) de piridín-3-il amida del ácido 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-sulfónico.

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 10,74 (s, 1H, NH), 10,39 (s, 1H, SO_2NH), 8,27-8,28 (d, 1H), 8,21-8,23 (m, 1H), 7,59-7,62 (m, 2H), 7,44-7,68 (m, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 6,69-6,71 (d, 1H), 3,54 (s, 2H).

MS *m/z* (APCI+) 290,2.

5-Feniloxindol

Se disolvió 5-bromo-2-oxindol (5 g, 23,5 mmol) en 110 mL de tolueno y 110 mL de etanol con agitación y un poco de calor. Se agregó tetrakis (trifenilfosfina) de paladio (0) (1,9 g, 1,6 mmol) seguido de 40 mL (80 mmol) de carbonato de sodio acuoso 2M. Se agregó a esta mezcla benceno-ácido borónico (3.7 g, 30.6 mmol) y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 100°

C por 12 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (500 mL), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (200 mL), agua (200 mL), HCl 1N (200 mL) y salmuera (200 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró para dar un sólido marrón. La trituración con diclorometano rindió 3,8 g (77%) de 5-fenil-2-oxindol como un sólido tostado.

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 10.4 (br s, 1H, NH), 7.57 (dd, *J* = 1.8 y 7.2 Hz, 1H), 7.5 to 7.35 (m, 5H), 7.29 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H, CH_2CO).

MS *m/z* 209 [M$^+$].

En forma similar, se pueden preparar los siguientes oxindoles:

6-(3,5-Diclorofenil)-1,3-dihidroindol-2-ona

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 10.46 (br, 1H, NH), 7.64 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.05 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 3.5 (s, 2H).

MS-EI *m/z* 277/279 [M]$^+$.

6-(4-Butilfenil)-1,3-dihidroindol-2-ona

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 10.39 (s, 1H, NH), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8 Hz, 3H), 7.17 (dd, *J* = 1.5 y 7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.48 (s, 2H, CH_2CO), 2.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 2Hz, CH_2CH$_3$), 1.57 (m, 2H, CH_2), 1.32 (m, 2H, CH_2), 0.9 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH_3).

6-(5-Isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dihidroindol-2-ona

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 10.29 (br s, 1H, NH), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.97-7.01 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.47 (s, 2H, CH$_2$CO), 2.86 (m, 1H, CH(CH$_3$)$_2$), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, CH(CH_3)$_2$).

MS-EI *m/z* 281 [M]$^+$.

160

6-(4-Etilfenil)-1,3-dihidroindol-2-ona

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 10.39 (br s, 1H, N*H*), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 1.6 & 7.5 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.48 (s, 2H, CH_2CO), 2.63 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH_2CH_3), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH_2CH_3).

MS-EI *m/z* 237 $[M]^+$.

6-(3-Isopropilfenil)-1,3-dihidroindol-2-ona

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 10.37 (br s, 1H, N*H*), 7.43 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.17-7.27 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.49 (s, 2H, CH_2CO), 2.95 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$).

MS-EI *m/z* 251 $[M]^+$.

6-(2,4-Dimetoxifenil)-1,3-dihidroindol-2-ona

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 10.28 (br s, 1H, N*H*), 7.17 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 1.6 & 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 2.4 & 8.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.45 (s, 2H, CH_2CO).

MS-EI *m/z* 269 $[M]^+$.

6-Piridin-3-il-1,3-dihidroindol-2-ona

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 10.51 (s, 1H, NH), 8.81 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 1.8 y 5.7 Hz, 1H), 8 (m, 1H), 7.45 (dd, *J* = 5.7 y 9.3 Hz, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 3.51 (s, 2H, CH_2CO).

MS *m/z* 210 $[M]^+$.

2-Oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-carboxílico ácido (3-cloro-4-etoxifenil)-amida

A una solución de 4-carboxi-2-oxindol (200 mg, 1.13 mmol) y 3-cloro-4-metoxifenilamina (178 mg, 1.13 mmol) en dimetilformamida (15 mL) a

temperatura ambiente se agregó hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (Reactivo de BOP, 997 mg, 2.26 mmol) seguido por 4-dimetilaminopiridina (206 mg, 1.69 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción luego se diluyó con acetato de etilo (300 mL), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (100 mL), agua, ácido clorhídrico 2N (100 mL), agua (3x200 mL) y solución salina. Luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se trituró con acetato de etilo para dar (3-cloro-4-metoxifenil)-amida de ácido 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-4-carboxílico como un sólido rosado.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 10.50 (s, br, 1H, NH), 10.12 (s, br, 1H, NH), 7.9 (s, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 2.5 & 9 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H, OC*H*$_3$), 3.69 (s, 2H, C*H*$_2$).

MS-EI *m/z* 316 [M]$^+$.

D. Aldehídos

ácido 5-Formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

Se disolvió t-Butil-3-oxobutirato (158 g, 1 mol) en 200 mL de ácido acético en un balón de 3 picos de 500 ml equipado con un termómetro, un embudo de adición y agitación mecánica. La mezcla se enfrió en un baño de hielo a aproximadamente 10 °C. Se agregó Nitrito de sodio (69 g, 1 mol) a lo largo de 75 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 15 °C. Se retiró el baño frío y la mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se dejó estacionar durante 3.5 horas para dar t-butil-2-hidroximino-3-oxobutirato.

Se disolvió etil-3-oxobutirato (130 g, 1 mol) en 400 mL de ácido acético en un balón de 3 picos de 2 l equipado con un termómetro, un embudo de

adición, agitación mecánica y se colocó en un baño de aceite. Se agregó Polvo de zinc (50 g, 0.76 mol) y la mezcla se calentó a 60 °C con agitación. La solución de t-butil-2-hidroximino-3-oxobutirato preparada anteriormente se añadió lentamente, la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo a aproximadamente 65 °C. Luego se añadió más polvo de zinc (4 x 50 g, 3.06 mol) agregándose la última porción después de haberse agregado todo el t-butiléster. Al finalizar los agragados la temperatura era de 64 °C. La temperatura se aumentó a 70 - 75 °C, se agitó durante una hora y luego se virtió en 5 L de agua. El precipitado gris flotante se recolectó por filtración al vacío y se lavó con 2 L de agua para dar 354 g de producto crudo húmedo. El producto crudo se disolvió en 1 L de metanol caliente y se filtró en caliente para eliminarel zinc. El filtrado se enfrió y se formó un precipitado. El precipitado se recolectó por filtración al vacío y se secó para dar 118 g de producto. El filtrado se colocó en el refrigerador durante la noche después de lo cual se precipitó producto adicional. Se obtuvo un total de 173.2 g 2-tert-butiléster 4-etiléster de ácido 3,5-dimetil-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico.

Se agitaron 2-tert-butiléster 4-etiléster de ácido 3,5-Dimetil-1H-pirrol-2,4-dicarboxílico (80.1 g, 0.3 mol) y 400 mL ácido trifluoroacético durante 5 minutos en un balón de 3 picos de 2 l equipado con agitación mecánica se calentó a 40 °C en un baño de aceite. La mezcla luego se enfrió a -5 °C y se agregó ortoformato de trietilo (67.0 g, 0.45 mol) todo de una vez. La temperatura se aumentó a 15 °C. La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 minuto, se retiró el baño frío y luego se agitó durante 1 hora. El ácido trifluoroacético se eliminó por evaporación rotativa y el residuo se colocó en el refrigerador donde se solidificó. El sólido se disolvió por calentamiento y se virtió en 500 g de

hielo. La mezcla se extrajo con 800 mL de diclorometano para dar una solución roja y un precipitado marrón,ambos de los cuales fueron separados. El precipitado se aisló y se lavó con 150 mL de solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase de diclorometano también se lavó con 150 mL de bicarbonato de sodio. La solución de diclorometano luego se lavó 3 veces más con 100 mL de agua. La solución de diclorometano se evaporó hasta secarse. El residuo oscuro remanente se recristalizó dos veces a partir de acetato de etilo con negro de carbón Darco para dar agujas doradas. El precipitado marrón se recristalizó a partir de 350 mL de acetato de etilo de forma similar con Darco para dar un sólido amarillo-rojizo. Todos los sólidos recristalizados se combinaron y recristalizaron a partir de 500 mL de etanol para dar 37.4 g (63.9 %) de etiléster de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico como agujas amarillas (pf 165.6 -166.3 °C, lit. 163 -164 °C). Los residuos obtenidos después de evaporar los licores madre de acetato de etilo y etanol se combinaron y recristalizaron a partir de 500 mL de etanol para dar una segunda cosecha (10.1 g) o producto en forma de agujas amarillo sucio.

Se agregó etiuléster de ácido 5-Formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2 g, 10 mmol) a una solución de hidróxido de potasio (3 g, 53 mmol) disuelto en metanol (3 mL) y agua (10 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con ácido clorhídrico 6 N a pH 3. El sólido que se formó se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío durante la noche para dar 1.6 g (93%) de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6)δ: 12.09 (s, br, 2H, NH & COH), 9.59 (s, 1H, CHO), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3).

(2-dimetilaminoetil) amida de ácido 5-Formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

A una mezcla de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (1.67 g, 10 mmol) en dimetilforamida (10 mL) se agregó hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)- fosfonio (Reactivo de BOP, 6 g, 13.5 mmol) seguido por 3 mL diisopropiletilamina. Después de agitar durante 5 minutos, se agregó 1 mL de N,N-dimetiletilendiamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la mezcla de reacción se agregaron 25 mL de hidróxido de sodio 1N y 25 mL de solución salina. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se virtió en agua (100 mL) y se extrajo (3 x 200 mL) con 10% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron usando un evaporador giratorio. El residuo remanente se purificó por cromatografía (columna de gel de sílice, metanol al 5%-10% en diclorometano) para dar 1 g (42%) de (2-dimetilamino-etil)-amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico.

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ: 11.77 (s, 1H, NH), 9.53 (s, 1H, CHO), 7.34 (t, J = 5.6 Hz, 1H, CONH), 3.27 (m, 2H, CONC$\underline{H_2}$CH$_2$), 2.37 (t, J = 6.8 Hz, 2H, CONCH$_2$C$\underline{H_2}$), 2.35 (s, 3H, CH$_3$), 2.3 (s, 3H, CH$_3$), 2.17 (s, 6H, 2 x CH$_3$).

MS m/z 238.3 $[M+1]^+$.

3,5-dimetil-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-1H-pirrol-2-carboxaldehido

A una mezcla de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (1.67 g, 10 mmol) en dimetilformamida (10 mL) se agregó hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)- fosfonio (Reactivo de BOP, 6 g, 13.5 mmol) seguido por 3 mL de diisopropiletilamina. Después de agitar durante 5

minutos, se agregaron 2 mL de 1-metilpiperazina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A la reacción luego se añadieron 25 mL de hidróxido de sodio 1N y 25 mL de solución salina. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla de reacción se virtió en agua (100 mL) y se extrajo (3x 200 mL) con 10% de metanol en diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron en un evaporador giratorio. El residuo remanente se purificó por cromatografía(columna de gel de sílice, 5%-10% de metanol en diclorometano) para dar 1 g (40%) de 3,5-dimetil-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-1H-pirrol-2-carboxaldehido.

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6)δ: 11.82 (s, 1H, NH), 9.50 (s, 1H, CHO), 3.14 (br m, 4H, 2xCH_2), 2.29 (br m, 4H, 2xCH_2), 2.19 (s, 3H, CH_3), 2.17 (s, 3H, CH_3), 2.14 (s, 3H, CH_3).

MS EI 249 $[M]^+$.

E. Síntesis de 2-indolinonas sustituidas con pirrol

Ejemplo 1 (de la Tabla 1)

ácido 4-Metil-5-(2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico

Se sometió a formilación etiléster de ácido 4-Metil-2-pirrolcarboxílico (disponible en el comercio) usando el método **A** para dar (73%) de etiléster de ácido 5-formil-4-metil-2-pirrolcarboxílico. Luego se hidrolizó usando el método **B** para dar ácido 5-formil-4-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (58%).

Se condensó oxindol (133 mg, 1 mmol) con ácido 5-formil-4-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (153 mg) usando el método **D** para dar 268 mg (100%) del compuesto del título como un sólido anaranjado rojizo.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.84 (s, br, 1H, N*H*), 12.84 (s, br, 1H,

CO*H*), 10.98 (s, br, 1H, NH), 7.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H, H-vinil), 7.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H, C*H*$_3$).

MS (modo negativo) 266.8 $[M-1]^+$.

Ejemplo 2 (de la Tabla 1)

ácido 4-Metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico

Se condensó 1-metil-1,3-dihidroindol-2-ona (147 mg, 1 mmol) con ácido 5-formil-4-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (153 mg) usando el método **D** para dar 250 mg (86%) del compuesto del título.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.82 (s, br, 1H, N*H*), 12.88 (s, br, 1H, 7.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H, H-vinil), 7.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H, C*H*$_3$).

MS *m/z* 283.0 $[M+1]^+$.

Ejemplo 3 (de la Tabla 1)

metiléster del ácido 4-Metil-5-(2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico

Se condensó oxindol (105 mg, 0.79 mmol) con metiléster de ácido 5-formil-4-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (110 mg, 0.67 mmol) usando el método **E** para dar 153.2 mg (81%) del compuesto del título.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.98 (s, br, 1H, N*H*), 10.97 (s, br, 1H, N*H*), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H, H-vinil), 7.2 (dt, *J*= 1.2 & 7.7 Hz, 1H), 7.01 (dt, *J* = 1.2, 7.7 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 2 Hz, 1H).

MS (ES) *m/z* 283 $[M^+ +1]$.

Ejemplo 4 (de la Tabla 1)

etiléster de ácido 5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

Se condensó 5-cloro-1,3-dihidroindol-2-ona (2.22 g, 13.2 mmol) con etiléster de ácido 5-formil-4-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (2.43 g) usando el método E para dar 4.1 g (94%) del compuesto del título como un sólido anaranjado.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.95 (s, br, 1H, N*H*), 7.98 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-4), 7.78 (s, 1H, H-vinil), 7.18 (dd, *J*= 2.2 & 8.3 Hz, 1H, H-6), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-7), 7.34 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-3'), 4.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OC*H*$_2$CH$_3$), 2.33 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OCH$_2$C*H*$_3$).

MS-EI *m/z* 330 [M$^+$].

Ejemplo 5 (de la Tabla 1)

ácido 5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

Una mezcla de etiléster de ácido 5-(5-cloro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (1.3 g, 4 mmol) y hidróxido de potasio en metanol (25 mL) y etanol (25 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Los materiales insolubles se eliminaron por filtración y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 6N para dar 0.876 g (70%) del compuesto del título.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.80 (s, br, 1H, N*H*), 12.90 (s, br, 1H, CO*H*), 11.06 (s, br, 1H, N*H*), 8.02 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-4), 7.81 (s, 1H, H-vinil), 7.20 (dd, *J*= 1.8 & 8.3 Hz, 1H, H-6), 6.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-7), 6.72 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-3'), 2.35 (s, 3H, C*H*$_3$).

MS-EI *m/z* 302 [M^+].

Ejemplo 6 (de la Tabla 1)

(3-pirrolidin-1-il-propil)amida de ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

Se condensó 5-Bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (0.16 g, 0.76 mmol) con 5(3-pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido -formil-4-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (0.2 g, preparado por el método C) para dar 60 mg (17%) del compuesto del título como un sólido anaranjado.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.61 (s, br, 1H, N*H*), 11.02 (s, br, 1H, N*H*), 8.42 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, CON*H*CH_2), 8.12 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-4), 7.78 (s, 1H, H-vinil), 7.30 (dd, *J* = 1.8 & 8.4 Hz, 1H, H-6), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-7), 6.77 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-3'), 3.22-3.31 (m, 2H, CH_2), 2.38-2.43 (m, 6H, 3xCH_2), 2.35 (s, 3H, CH_3), 1.62-1.71 (m, 6H, 3xCH_2).

MS-EI *m/z* 456 y 458 [M^+-1 y M^++2].

Ejemplo 7 (de la Tabla 1)

(3-dietilamino-propil)amida de ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

Se condensó 5-Bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (0.16 g, 0.75 mmol) con (3-dietilaminopropil)amida de ácido 5-formil-4-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (0.2 g, preparado por el método C) para dar 30 mg (8%) del compuesto del título como un sólido anaranjado.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.61 (s, br, 1H, N*H*), 11.02 (s, br, 1H, N*H*), 8.40 (m, 1H, CON*H*CH_2), 8.12 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-4), 7.78 (s, 1H, H-vinil), 7.30 (dd, *J* = 1.5 & 8.2 Hz, 1H, H-6), 6.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-7), 6.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-3'), 3.23 (m, 2H, CH_2), 2.38-2.45 (m, 6H, CH_2 & N(CH_2CH_3)$_2$),

2.35 (s, 3H, CH_3), 1.61 (m, 2H, CH_2), 0.93 (t, J = 7.1 Hz, 6H, $N(CH_2CH_3)_2$).

MS-EI *m/z* 458 y 460 [M^+-1 y M^++2].

Ejemplo 8 (de la Tabla 1)

(2-dietilaminoetil)amida de ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico

Se condensó 5-Bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (212 mg, 1 mmol) con (2-dietilaminoetil)amida de ácido 5-formil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (preparado a partir de pirrol-2-carboxilato de etilo por el método **A**, **B** y luego **C**) para dar 162 mg (38%) del compuesto del título.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.53 (s, br, 1H, N*H*), 11.06 (s, br, 1H, N*H*), 8.37 (t, 1H, CON*H*CH_2), 7.89 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 2.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.80-6.84 (m, 2H), 3.3 (m, 2H, CH_2), 2.45-2.55 (m, 6H, $N(CH_2CH_3)_2$ & CH_2), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 6H, $N(CH_2CH_3)_2$).

MS-EI *m/z* 430 y 432 [M^+-1 y M^++ 1].

Ejemplo 9 (de la Tabla 1)

(2-dietilaminoetil)amida de ácido 5-(2-Oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico

Se condensó 6-Fenil-1,3-dihidroindol-2-ona (209 mg, 1mmol) con (2-dietilaminoetil)amida de ácido 5-formil-1*H*-pirrol-2-carboxílico para dar 182 mg (42%) del compuesto del título.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.56 (s, br, 1H, N*H*), 11.06 (s, br, 1H, N*H*), 8.36 (t, 1H, CON*H*CH_2), 7.77 (s, 1H, H-vinil), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 3.31-3.32 (m, 2H, CH_2), 2.46-2.53 (m, 6H, $N(CH_2CH_3)_2$ & CH_2), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 6H, $N(CH_2CH_3)_2$).

MS-EI *m/z* 428 [M^+].

Ejemplo 10 (de la Tabla 1)

5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-*1H*-pirrol-2-carboxílico ácido (2-dietilaminoetil)-metil-amida

5-Bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (212 mg, 1 mmol) se condensó con 5-formil-1*H*-pirrol-2-carboxílico ácido (2-dietilaminoetil)metilamida para dar 246 mg (55%) del compuesto del título.

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.54 (s, br, 1H, N*H*), 11.06 (s, br, 1H, N*H*), 7.90 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 1.8 & 8.4 Hz, 1H), 6.82-6.85 (m, 3H), 3.55 (s, br, 2H, CH_2), 3.25 (s, br, 3H, NCH_3), 2.57 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH_2), 2.45 (m, 4H, N(CH_2CH$_3$)$_2$), 0.91 (m, 6H, N(CH$_2$CH_3)$_2$).

MS-EI *m/z* 444 y 446 [M^+-1 y M^+ +1].

Ejemplo 11 (de la Tabla 1)

5-(2-Oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico ácido (2-dietilaminoetil)metilamida

6-Fenil-1,3-dihidroindol-2-ona (209 mg, 1 mmol) se condensó con 5-formil-1*H*-pirrol-2-carboxílico ácido (2-dietilaminoetil)metilamida para dar 277 mg (63%) del compuesto del título.

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.58 (s, br, 1H, NH), 11.04 (s, br, 1H, NH), 7.78 (s, 1H, H-vinil), 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 3.55 (s, br, 2H, CH_2), 3.25 (s, br, 3H, NCH_3), 2.58 (t, 2H, CH_2), 2.44 (m, 4H, N(CH_2CH$_3$)$_2$), 0.92 (m, 6H, N(CH$_2$CH_3)$_2$).

Ejemplo 12 (de la Tabla 1)

(3-dietilaminopropil)amida de ácido 3-Metil-5-(2-oxo-1,2-dihidroindol-3-

ilidenmetil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico

Se condensó oxindol (66.5 mg, 0.5 mmol) con (3-dietilaminopropil)amida de ácido 5-formil-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (preparado a partir de etiléster de ácido 3-formil-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico por el método **B** luego **C**) para dar 39 mg (21%) del compuesto del título.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.34 (s, br, 1H, N*H*), 10.88 (s, br, 1H, N*H*), 7.62-7.67 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 3.26-3.32 (m, 2H, CH_2), 2.41-2.48 (m, 6H, CH_2 & N(CH_2CH$_3$)$_2$), 2.29 (s, 3H, CH_3), 1.63 (m, 2H, CH_2), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, N(CH$_2$CH_3)$_2$).

MS-EI *m/z* 380 [M$^+$].

Ejemplo 13 (de la Tabla 1)

5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico ácido (3-dietilamino-propil)amida

5-Bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (106 mg, 0.5 mmol) se condensó con 5-formil-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico ácido (3-dietilaminopropil)amida para dar 35 mg (15%) del compuesto del título.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.35 (s,.br, 1H, N*H*), 11.00 (s, br, 1H, N*H*), 7.89 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-4), 7.80 (s, 1H, H-vinil), 7.74 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, CON*H*CH$_2$), 7.31 (dd, *J* = 1.9 & 8.4 Hz, 1H, H-6), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-7), 6.63 (s,1H, H-3'), 3.26 (m, 2H, CH_2), 2.41-2.48 (m, 6H, CH_2 & N(CH_2CH$_3$)$_2$), 2.29 (s, 3H, CH_3), 1.63 (m, 2H, CH_2), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, N(CH$_2$CH_3)$_2$).

MS-EI *m/z* 458 y 460 [M$^+$-1 y M$^+$+1].

Ejemplo 14 (de la Tabla 1)

3-Metil-5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico ácido (3-dietilaminopropil)amida

6-Fenil-1,3-dihidroindol-2-ona (105 mg, 0.5 mmol) se condensó con 5-formil-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico ácido (3-dietilaminopropil)amida para dar 67.8 (30%) del compuesto del título.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.37 (s, br, 1H, N*H*), 11.02 (s, br, 1H, N*H*), 7.23-7.73 (m, 11H), 3.29 (m, 2H, CH_2), 2.41-2.48 (m, 6H, CH_2 & N(CH_2CH$_3$)$_2$), 2.29 (s, 3H, CH_3), 1.64 (m, 2H, CH_2), 0.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, N(CH$_2$CH_3)$_2$).

MS-EI *m/z* 456 [M$^+$].

Ejemplo 15 (de la Tabla 1)

(3-dietilamino-propil)amidade ácido 5-(5-Metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

Se condensó 5-Metoxi-1,3-dihidroindol-2-ona (82.5 mg, 0.5 mmol) con (3-dietilaminopropil)amida de ácido 5-formil-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico para dar 80 mg (39%) del compuesto del título.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.45 (s, br, 1H, N*H*), 10.70 (s, br, 1H, N*H*), 7.68-7.70 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.72-6.79 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.28 (m, 2H, CH_2), 2.41-2.48 (m, 6H, CH_2 & N(CH_2CH$_3$)$_2$), 2.29 (s, 3H, CH_3), 1.63 (m, 2H, CH_2), 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, N(CH$_2$CH_3)$_2$).

MS *m/z* 410 [M$^+$].

Ejemplo 16 (de la Tabla 1)

(3-dietilamino-propil)amida de ácido 5-(6-Metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-

ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

Se condensó 6-metoxi-1,3-dihidroindol-2-ona (82.5 mg, 0.5 mmol) con (3-dietilaminopropil)amida de ácido 5-formil-3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico para dar 63 mg (31%) del compuesto del título.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.22 (s, br, 1H, N*H*), 10.86 (s, br, 1H, N*H*), 7.39-7.63 y 6.37-6.55 (m, 6H), 3.73 (s, 3H, OC*H*$_3$), 3.3 (m, 2H, C*H*$_2$), 2.45 (m, 6H, C*H*$_2$ & N(C*H*$_2$CH$_3$)$_2$), 2.28 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.63 (m, 2H, C*H*$_2$), 0.93 (m, 6H, N(CH$_2$C*H*$_3$)$_2$).

MS *m/z* 410 [M$^+$].

Ejemplo 17 (de la Tabla 1)

ácido (2-dietilamino-etil)amida 3-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1-carboxílico

Se sometió etiléster de ácido 4,5,6,7-Tetrahidro-2*H*-isoindol-1-carboxílico (May, Donald A.; Lash, Timothy D.; J. Org. Chem., 1992, 57:18, 4820-4828) a formilación usando el método **A** luego **B** para dar ácido 3-formil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1-carboxílico.

Se condensó 5-Bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (1.43 g, 6.8 mmol) con ácido 3-formil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1-carboxílico (2-dietilaminoetil)amida (1.97 g) para dar 2.2 g (67%) del compuesto del título como sólido amarillo-anaranjado.

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.47 (s, 1H, N*H*), 11.0 (s, 1H, N*H*), 8.0 (d, 1H, N*H*), 7.70 (s, 1H, C*H*), 7.28 (dd, *J* = 2.1 y 8.2 Hz, 1H, Ar*H*), 7.16 (m, 1H, Ar*H*), 6.8 (d, *J* = 8.3Hz, 1H, Ar*H*), 3.3 (s, 2H, CON*H*), 2.5 (m, 6H, 3xNC*H*$_2$), 2.78 (br m, 2H, pirrol C*H*$_2$), 2.72 (br m, 2H, pirrolC*H*$_2$), 1.7 (br m, 4H, N(C*H*$_2$CH$_3$)$_2$), 1.74 (br s, 4H, CH$_2$C*H*$_2$C*H*$_2$CH$_2$), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, N(CH$_2$C*H*$_3$)$_2$).

MS-EI *m/z* 484 y 486 [M^+-1 y M^++1].

Ejemplo 18 (de la Tabla 1)

(3-dietilamino-propil)amida de ácido 3-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1-carboxílico

Se condensó 5-Bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (20 mg, 0.1 mmol) con (3-dietilaminopropil)amida de ácido 3-formil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1-carboxílico (30 mg) para dar 33 mg (46%) del compuesto del título como un sólido anaranjado.

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 10.9 (s, 1H, N*H*), 8.0 (m, 1H, N*H*), 7.68 (m, 1H, Ar*H*), 7.4 (m, 1H, Ar*H*), 7.29 (d, *J* = 1.9 y 8.5Hz, 1H, Ar*H*), 6.8 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar*H*), 2.7 (br m, 4H, 2xNCH_2), 2.4 (m, 8H, 4xNCH_2), 1.7 (br m, 4H, N(C$H_2$$CH_3$)$_2$), 1.6 (br m, 2H, CH_2C$H_2$$CH_2$), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, N(CH_2CH_3)$_2$).

MS-EI *m/z* 499 y 501 [M^+ y M^++2].

Ejemplo 19 (de la Tabla 1)

(3-pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 3-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1-carboxílico

Se condensó 5-Bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (80 mg, 0.4 mmol) con (3-pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 3-formil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1-carboxílico (120 mg) para dar 43 mg (22%) del compuesto del título como sólido tostado-anaranjado.

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.4 (s, 1H, N*H*), 10.9 (s, 1H, N*H*), 8.0 (m, 1H, N*H*), 7.69 (m, 1H, Ar*H*), 7.49 (m, 1H, Ar*H*), 7.28 (d, *J* = 1.7 y 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 6.8 (d, *J* = 8 Hz, 1H, Ar*H*), 3.3 (br m, 2H, 2xNCH_2), 2.8 (m, 4H, 2xpirrolCH_2), 2.5 (br m, 4H, N(C$H_2$$CH_3$)$_2$), 1.6 (br m, 8H, 2xpirrolCH$_2$CH_2, CH_2C$H_2$$CH_2$ y CONHCH_2).

MS-EI *m/z* 497 y 499 [M^+ y M^++2].

Ejemplo 20 (de la Tabla 1)

(2-dietilaminoetil)amida de ácido 3-(2-Oxo-6-piridin-3-il-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1-carboxílico

Se condensó 6-Piridin-3-il-1,3-dihidroindol-2-ona (60 mg, 0.4 mmol) con (2-dietilaminoetil)amida de ácido 3-formil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1-carboxílico (80 mg) para dar 50 mg (38%) del compuesto del título como un sólido rojizo.

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.4 (s, 1H, NH), 11 (s, 1H, NH), 8.9 (d, 1H, N*H*), 8.7 (dd, 1H, Ar*H*), 8.1 (dd, 1H, Ar*H*), 7.9 (d, 1H, Ar*H*), 7.6 (s, 1H, C*H*), 7.5 (dd, 1H, Ar*H*), 7.3 (dd, 1H, Ar*H*), 7.1 (m, 2H, Ar*H*), 3.35 (m, 2H, CONHCH_2), 2.8 (m, 4H, 2xpirrolCH_2), 2.5 (br m, 6H, N(CH_2CH$_3$)$_2$ y NCH_2), 1.75 (br s, 4H, 2xpirrolCH$_2$CH_2), 0.9 (t, 6H, N(CH$_2$CH_3)$_2$).

MS-EI *m/z* 484 [M^+].

Ejemplo 21 (de la Tabla 1)

(3-dietilaminopropil)amida de ácido 4-Benzoil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

A una mezcla de cloruro de benzoilo (1 equiv.) y cloruro de aluminio (1 equiv.) en dicloroetano a 0° C se agregó 3,5-dimetil-2-pirrolcarboxilato de etilo (1 equiv.). La mezcla se agitó a 80° C durante 4 hr. La mezcla luego se extrajo con acetato de etilo (EtOAc) y H_2O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio saturado y solución salina, se secó y se concentró para dar (51%) de ácido 4-benzoil-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxílico.

Una mezcla de etiléster de ácido 4-benzoil-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (4.13 g, 15.2 mmol) y nitrato de amonio cérico (33 g, 4equiv.) en 50

mL de tetrahidrofurano (THF):ácido acético (HOAc):H_2O 1:1:1 se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción luego se enfrió, se extrajo con EtOAc y luego se basificó a pH 9 con carbonato de sodio. La capa orgánica luego se lavó con solución salina, se secó ($MgSO_4$) y se concentró seguido por cromatografía de columna para dar 3.25 g (75%) de etiléster de ácido 4-benzoil-5-formil-3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico como un sólido amarillo.

Se condensó 5-Bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona con ácido 4-benzoil-5-formil-3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico usando el método **D** para dar ácido 4-benzoil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico.

El ácido carboxílico anterior a continuación se acopló con N,N-dietil-1,3-propandiamina usando el método **C** para dar el compuesto del título.

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 (m, 1H, CON*H*CH_2), 7.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.40 (s, 2H) 7.33 (dd, *J* = 1.6 & 8.3 Hz, 1H, H-6), 6.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-7), 3.33 (m, 2H, C*H*$_2$), 2.42-2.46 (m, 6H, 3xC*H*$_2$), 2.10 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.65 (m, 2H, C*H*$_2$), 0.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, N(CH_2C*H*$_3$)$_2$).

MS Impacto de electrones *m/z* 564 [M^++1].

Ejemplo 22 (de la Tabla 1)

(3-morfolin-4-ilpropil)amida de ácido 4-Benzoil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 14.10 (s, 1H, N*H*), 11.14 (br s, 1H, N*H*), 7.92 (m, 1H, CON*H*CH_2), 7.75 (m, 2H), 7.69 (t, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 1.9 & 8.3 Hz, 1H, H-6), 6.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-7), 3.56 (m, 4H, 2xC*H*$_2$), 3.33 (m, 2H, C*H*$_2$), 2.35 (m, 6H, 3xC*H*$_2$), 2.10 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.70 (m, 2H,

CH_2).

Ejemplo 23 (de la Tabla 1)

(3-pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 4-Benzoil-3-metil-5-(2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 14.18 (s, 1H, N*H*), 11.14 (br s, 1H, N*H*), 8.01 (m, 1H, CON*H*CH_2), 7.74 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.32 (s, 1H, H-vinil), 7.17 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 3.36 (m, 2H, CH_2), 2.44 (m, 6 H, 3xCH_2), 2.11 (s, 3H, CH_3), 1.65-1.75 (m, 6H, 3xCH_2).

MS Impacto de electrones *m/z* 482 [M^+].

Ejemplo 24 (de la Tabla 1)

(3-pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 4-Benzoil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 14.01 (s, 1H, N*H*), 11.18 (br s, 1H, N*H*), 7.98 (m, 1H, CON*H*CH_2), 7.75 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 2.0 & 8.2 Hz, 1H, H-6), 6.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-7), 3.34 (m, 2H, CH_2), 2.42-2.47 (m, 6 H, 3xCH_2), 2.09 (s, 3H, CH_3), 1.70 (m, 2H, CH_2), 1.64 (m, 4H, 2xCH_2).

Ejemplo 25 (de la Tabla 1)

(3-pirrolidin-1-ilpropil)amidade ácido 4-Benzoil-3-metil-5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 14.15 (s, 1H, N*H*), 11.16 (br s, 1H, N*H*), 7.98 (m, 1H, CON*H*CH_2), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.53-7.63 (m, 4H), 7.44 (m, 2H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.36 (m, 2H, CH_2), 2.43-2.48 (m, 6 H, 3xCH_2), 2.12 (s, 3H, CH_3), 1.74 (m, 2H, CH_2), 1.69 (m, 4H, 2xCH_2).

MS Impacto de electrones *m/z* 558 [M^+].

Ejemplo 26 (de la Tabla 1)

(3-pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 4-Benzoil-5-(6-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.99 (s, 1H, N*H*), 11.05 (br s, 1H, N*H*), 7.93 (m, 1H, CON*H*CH_2), 7.72 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.15 (s, 1H, H-vinil), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-4), 6.51 (dd, *J* = 2.3 & 8.4 Hz, 1H, H-5) , 6.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-7), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.35 (m, 2H, CH_2), 2.42-2.46 (m, 6 H, 3xCH_2), 2.10 (s, 3H, CH_3), 1.72 (m, 2H, CH_2), 1.65 (m, 4H, 2xCH_2).

MS Impacto de electrones *m/z* 512 [M^+].

Ejemplo 27 (de la Tabla 1)

(3-pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 4-Benzoil-5-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 14.24 (s, 1H, N*H*), 10.90 (br s, 1H, N*H*), 7.97 (m, 1H, CON*H*CH_2), 7.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.69 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.24 (s, 1H, H-vinil), 6.79 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.34 (m, 2H, CH_2), 2.43-2.48 (m, 6 H, 3xCH_2), 2.14 (s, 3H, CH_3), 1.71 (m, 2H, CH_2), 1.66 (m, 4H, 2xCH_2).

MS Impacto de electrones *m/z* 512 [M^+].

EJEMPLO 28 (DE LA TABLA 1)

(3-pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 4-Benzoil-5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 14.20 (s, 1H, N*H*), 11.14 (br s, 1H, N*H*), 8.03 (m, 1H, CON*H*CH_2), 7.75 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.38 (s, 1H, H-vinil), 7.08 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 3.34 (m, 2H, CH_2), 2.42-2.48

(79

(m, 6 H, 3xCH_2), 2.09 (s, 3H, CH_3), 1.70 (m, 2H, CH_2), 1.65 (m, 4H, 2xCH_2).

MS Impacto de electrones *m/z* 500 [M^+].

Ejemplo 29c (de la Tabla 1)

(3-dietilaminopropil)amida de ácido 4-Acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

5-Bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona se condensó con (3-dietilaminopropil)amida de ácido 4-acetil-5-formil-3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (preparado a partir de etiléster de ácido 4-acetil-5-formil-3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico por el método B luego C) para dar el compuesto del título.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 14.19 (s, 1H, N*H*), 11.19 (br s, 1H, N*H*), 8.15 (m, 1H, CON*H*CH_2), 8.11 (s, 1H, H-vinil), 7.72 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-4), 7.38 (dd, *J* = 1.8 & 8.2 Hz, 1H, H-6), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-7), 3.27 (m, 2H, CH_2), 2.57 (s, 3H, CH_3CO), 2.46 (m, 9 H, CH_3 & 3xCH_2), 1.64 (m, 2H, CH_2), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, N(CH_2CH_3)$_2$).

Ejemplo 30 (de la Tabla 1)

(3-pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 4-Acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.14 (m, 1H, CON*H*CH_2), 8.10 (s, 1H, H-vinil), 7.70 (d, 1H, H-4), 7.36 (dd, *J* = 1.6 & 8.1 Hz, 1H, H-6), 6.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-7), 3.32 (m, 2H, CH_2), 2.57 (s, 3H, CH_3CO), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.35-2.48 (m, 6H, 3xCH_3), 1.65-1.71 (m, 6H, 3xCH_2).

MS *m/z* 499 & 501 [M^+] & [M^++2].

Ejemplo 31 (de la Tabla 1)

(3-morfolin-4-ilpropil)amida de ácido 4-Acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 14.20 (s, 1H, N*H*), 11.26 (br s, 1H, N*H*), 8.09 (m, 2H, H-vinilo & CON*H*CH$_2$), 7.73 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-4), 7.38 (dd, *J* = 1.5 & 8.3 Hz, 1H, H-6), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-7), 3.55 (m, 4H, 2xC*H*$_2$), 3.26 (m, 2H, C*H*$_2$), 2.57 (s, 3H, C*H*$_3$CO), 2.44 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.35 (m, 6H, 3xC*H*$_3$), 1.68 (m, 2H, C*H*$_2$).

MS-EI *m/z* 514 & 516 [M$^+$-1] & [M$^+$+1].

Ejemplo 32 (de la Tabla 1)

(3-hidroxipropil)amida de ácido 4-Acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 14.17 (s, 1H, N*H*), 11.25 (br s, 1H, N*H*), 8.10 (s, 1H, H-vinil), 8.03 (m, 1H, CON*H*CH$_2$), 7.71 (br s, 1H, H-4), 7.37 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-6), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-7), 4.51 (br s, 1H, O*H*), 3.51 (br s, 2H, C*H*$_2$), 3.36 (m, 2H, C*H*$_2$), 2.57 (s, 3H, C*H*$_3$CO), 2.43 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.70 (m, 2H, C*H*$_2$).

MS-EI *m/z* 445 & 447 [M$^+$-1] & [M$^+$+1].

Ejemplo 34 (de la Tabla 1)

(2-morfolin-4-iletil)amida de ácido 4-Acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 14.19 (s, 1H, N*H*), 11.14 (br s, 1H, N*H*), 8.10 (s, 1H, H-vinil), 7.84 (m, 1H, CON*H*CH$_2$), 7.71 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-4), 7.38 (dd, *J* = 1.8 & 8.2 Hz, 1H, H-6), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-7), 3.58 (m, 4H, 2xC*H*$_2$), 3.40 (m, 2H, C*H*$_2$), 2.57 (s, 3H, C*H*$_3$CO), 2.49 (m, 4H, 2xC*H*$_2$), 2.45 (m, C*H*$_3$ & C*H*$_2$).

MS-EI *m/z* 500 & 502 [M$^+$-1] & [M$^+$+1].

Ejemplo 35 (de la Tabla 1)

(2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 4-Acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 14.17 (s, 1H, N*H*), 11.23 (s, 1H, N*H*), 8.11 (s, 1H, H-vinil), 7.91 (m, 1H, CON*H*CH_2), 7.73 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-4), 7.39 (dd, *J* = 1.9 & 8.3 Hz, 1H, H-6), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-7), 3.40 (m, 2H, C*H*$_2$), 2.62 (m, 2H, C*H*$_2$), 2.57 (s, 3H, C*H*$_3$CO), 2.49 (m, 4H, 2xC*H*$_2$), 2.44 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.69 (m, 4H, 2xC*H*$_2$).

Ejemplo 36 (de la Tabla 1)

[2-(4-hidroxifenil)etil]amida de ácido 4-Acetil-5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-3-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 14.21 (s, 1H, N*H*), 11.18 (s, 1H,O*H*), 9.09 (s, 1H, N*H*), 8.06-8.10 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.42 (m, 2H, C*H*$_2$), 2.72 (m, 2H, C*H*$_2$), 2.56 (s, 3H, C*H*$_3$CO), 2.37 (s, 3H, C*H*$_3$).

MS-EI *m/z* 507 & 509 [M^+-1] & [M^++1].

EJEMPLO 37 (DE LA TABLA 1)

(3-dietilaminopropil)amida de ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2-isopropil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Una mezcla de clorhidrato de 2-aminoacetofenona (1 equiv.), isobutirilacetato de etilo (1.2 equiv.) y acetato de sodio (2.4 equiv.) en H_2O se agitó a 100° C durante 18 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La capa acuosa se eliminó por decantación y el aceite se disolvió en acetato de etilo. A continuación se lavó con agua y solución salina y luego se secó para dar (93%) de etiléster de ácido 2-isopropil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico como un aceite marrón rojizo.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.21 (s, br, 1H, N*H*), 7.14-7.27 (m, 5H), 6.70 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.02 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OC*H*$_2$CH$_3$), 3.65 (m, 1H, C*H*(CH$_3$)$_2$), 1.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 6H, CH(C*H*$_3$)$_2$), 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH$_2$C*H*$_3$).

MS-EI *m/z* 257 [M$^+$].

El pirrol anerior se sometió a formilación usando el método **A** para dar (41%) etiléster de ácido 5-formil-2-isopropil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico como un sólido rojizo.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.35 (s, br, 1H, N*H*), 9.14 (s, 1H, CHO), 7.36 (s, 5H), 3.96 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OC*H*$_2$CH$_3$), 3.74 (m, 1H, C*H*(CH$_3$)$_2$), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH(C*H*$_3$)$_2$), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH$_2$C*H*$_3$).

MS-EI *m/z* 285 [M$^+$].

El éster de ácido pirrolcarboxílico se hidrolizó usando el método **B** para dar (57%) de ácido 5-formil-2-isopropil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico en forma de sólido beige.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.28 (s, br, 1H, CO*H*), 12.02 (s, br, 1H, N*H*), 9.10 (s, 1H, CHO), 7.35 (s, 5H), 3.81 (m, 1H, C*H*(CH$_3$)$_2$), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH(C*H*$_3$)$_2$).

MS-EI *m/z* 257 [M$^+$].

Se condensó 5-Bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (120 mg, 0.31 mmol) con (3-dietilaminopropil)amida de ácido 5-formil-2-isopropil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (preparado por el método **C**) para dar 120 mg (71%) del compuesto del título.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 14.23 (s, br, 1H, N*H*), 11.08 (s, br, 1H, N*H*), 7.38-7.55 (m, 7H, Ar-H & CON*H*CH$_2$), 7.30 (s, 1H, H-vinil), 7.26 (dd, *J* =

1.8 & 7.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.36 (m, 1H, C*H*$(CH_3)_2$), 3.07 (m, 2H, CH_2), 2.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, N($CH_2CH_3)_2$), 2.22 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH_2), 1.40 (m, 2H, CH_2), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH($CH_3)_2$), 0.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, N($CH_2CH_3)_2$).

MS *m/z* 565.1 [M^++1].

EJEMPLO 38 (DE LA TABLA 1)

(3-pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2-isopropil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó ácido 5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2-isopropil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (127 mg, 0.28 mmol) con 3-pirrolidin-1-il-propilamina (43 mg, 0.336 mmol) para dar 140 mg (66%) del compuesto del título.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 14.40 (s, br, 1H, N*H*), 7.38-7.47 (m, 7H), 7.23-7.27 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.36 (m, 1H, C*H*$(CH_3)_2$), 3.08 (m, 2H, CH_2), 2.30 (m, 4H, 2xCH_2), 2.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2), 1.62 (m, 4H, 2xCH_2), 1.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_2), 1.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH($CH_3)_2$).

MS-EI *m/z* 560 y 562 [M^+-1 y M^++1].

EJEMPLO 39 (DE LA TABLA 1)

(2-dietilaminoetil)amida de ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2-isopropil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 5-bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (57 ,g. 0.27 mmol) con (2-dietilaminoetil)amida de ácido 5-formil-2-isopropil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (120 mg) para dar 78 mg (53%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 14.23 (s, br, 1H, N*H*), 11.09 (s, br, 1H,

NH), 7.38-7.51 (m, 6H), 7.25-7.28 (m, 2H), 7.19 (t, 1H, CON*H*CH_2), 6.85 (d, *J* = 7.8 Hz,1H), 3.43 (m, 1H, C*H*$(CH_3)_2$), 3.11 (m, 2H, CH_2), 2.28-2.39 (m, 6H, N($C*H_2*CH_3)_2$ & $C*H_2$, 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, CH($C*H_3*)_2$), 0.85 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, N($CH_2C*H_3*)_2$.

MS-EI *m/z* 548 y 550 [M^+ -1 y M^++1].

EJEMPLO 40 (DE LA TABLA 1)

[3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amida de ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2-isopropil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 5-Bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (53 mg, 0.25 mmol) con [3-(4-metilpiperazin-1-il)propil]amida de ácido 5-formil-2-isopropil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (300 mg) para dar 65 mg del compuesto del título.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 14.22 (s, br, 1H, N*H*), 11.08 (s, br, 1H, N*H*), 7.23-7.50 (m, 9H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.37 (m, 1H, C*H*$(CH_3)_2$), 3.05 (m, 2H, $C*H_2*$), 2.24 (m, 8H, 4x$C*H_2*$), 2.11 (m, 5H, $C*H_2$ & $C*H_3*$),1.42 (m, 2H, $C*H_2*$), 1.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH($C*H_3*)_2$).

MS-EI m/z 589 y 591 [M^+ -1 y M^++1].

EJEMPLO 41 (DE LA TABLA 1)

ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2-isopropil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 5-Bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (170 mg, 0.8 mmol) con ácido 5-formil-2-isopropil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (205 mg) usando el método **D** para dar 210 mg (58%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 14.31 (s, br, 1H, N*H*), 11.16 (s, br, 1H, N*H*), 7.26-7.44 (m, 7H), 7.11 (s, 1H, H-vinil), 6.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.78 (m,

1H, C*H*$(CH_3)_2$), 1.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH(C*H*$_3)_2$).

MS-EI *m/z* 452 [M^++1].

EJEMPLO 42 (DE LA TABLA 1)

(2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 5-Bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (44 mg, 0.21 mmol) con (2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-formil-2-metil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (70 mg, preparado en la misma forma que el isopropilo análogo anterior) para dar 0.03 g (27%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.87 (s, br, 1H, N*H*), 11.11 (s, br, 1H, N*H*), 7.36-7.51 (m, 6H), 7.26 (dd, *J* = 1.8 & 8.1 Hz, 1H), 7.2 (s, 1H, H-vinil), 7.09 (m, 1H, CON*H*CH_2), 6.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.17 (m, 2H, NC*H*$_2$), 2.48 (m, C*H*$_3$), 2.29-2.35 (m, 6H, 3xNC*H*$_2$), 1.59 (m, 4H, 2xC*H*$_2$).

MS-EI *m/z* 518 y 520 [M^+ -1 y M^++1].

EJEMPLO 43 (DE LA TABLA 1)

(2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-[6-(2-Metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2-metil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 6-(2-Metoxifenil)-1,3-dihidroindol-2-ona (50 mg, 0.21 mmol) con (2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-formil-2-metil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (70 mg) para dar 0.04 g (35%) del compuesto del título como sólido amarillo-anaranjado.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.82 (s, br, 1H, N*H*), 11.02 (s, br, 1H, N*H*), 7.48 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.16 (s, 1H, H-vinil), 7.08 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 3.74 (s, 3H, OC*H*$_3$), 3.19 (m, 2H, NC*H*$_2$), 2.49 (m, C*H*$_3$), 2.32-2.38 (m, 6H, 3xNC*H*$_2$), 1.59 (m, 4H,

2xCH_2).

MS-EI *m/z* 546 [M^+].

EJEMPLO 44 (DE LA TABLA 1)

(2-dimetilaminoetil)amida de ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 5-Bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (46 mg, 0.22 mmol) con (2-dimetilaminoetil)amida de ácido 5-formil-2-metil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (65 mg) para dar 60 mg (55%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.86 (s, br, 1H, N*H*), 11.09 (s, br, 1H, N*H*), 7.47-7.49 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 4H), 7.26 (dd, *J* = 2.2 & 8.3 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H, H-vinil), 7.04 (m, 1H, CON*H*CH_2), 6.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.15 (m, 2H, NCH_2), 2.48 (m, CH_3), 2.16 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, 3xNCH_2), 2.02 (s, 6H, 2xNCH_3).

MS *m/z* 493 y 494.8 [M^+ y M^++2].

EJEMPLO 45 (DE LA TABLA 1)

(2-dimetilaminoetil)amida de ácido 5-[6-(2-Metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2-metil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 6-(2-Metoxifenil)-1,3-dihidroindol-2-ona (53 mg, 0.22 mmol) con (2-dimetilaminoetil)amida de ácido 5-formil-2-metil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (65 mg) para dar 0.05 g (44%) del compuesto del título como una goma anaranjada.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.82 (s, br, 1H, N*H*), 11.02 (s, br, 1H, N*H*), 7.37-7.52 (m, 5H), 7.32 (m, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.15 (m, 2H, NCH_2), 2.49 (m, CH_3), 2.16 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, NCH_2), 2.02 (s, 6H, 2xNCH_3).

MS *m/z* 521 [M^++1].

EJEMPLO 46 (DE LA TABLA 1)

<u>etiléster de ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico</u>

Se condensó 5-Bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (60 mg, 0.29 mmol) con etiléster de ácido 5-formil-2-metil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (75 mg) para dar 78 mg (60%) del compuesto del título como un sólido anaranjado.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 14.01 (s, br, 1H, N*H*), 11.13 (s, br, 1H, N*H*), 7.42-7.46 (m, 3H), 7.27-7.34 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 2.2 & 8.3 Hz, 1H), 3.99-4.03 (m, 2H, OC*H*$_2$CH$_3$), 2.61 (s, 3H, C*H*$_3$), 0.98-1.03 (m, 3H, OCH$_2$C*H*$_3$).

MS-EI *m/z* 450 y 452 [M$^+$-1 y M$^+$+1].

EJEMPLO 47 (DE LA TABLA 1)

<u>(3-dietilaminopropil)amida de ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2-metil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico</u>

Se condensó 5-bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (0.47 g, 2.2 mmol) con (3-dietilaminopropil)amida de ácido 5-formil-2-metil-4-fenil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (0.75 g) para dar 0.11 g (42%) del compuesto del título como un sólido anaranjado.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.86 (s, br, 1H, NH), 7.42-7.46 (m, 3H), 7.37-7.50 (m, 7H), 7.24-7.28 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.09 (m, 2H, NC*H*$_2$), 2.45 (s, 3H, CH$_3$), 2.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, 2xNC*H*$_2$CH$_3$), 2.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, NC*H*$_2$), 1.42 (m, 2H, NC*H*$_2$), 0.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, 2xNCH$_2$C*H*$_3$).

MS-EI *m/z* 535.0 y 537 [M$^+$ y M$^+$+2].

Ejemplo 48 (de la Tabla 1)

<u>(2-dimetilamino-etil)amida de ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-</u>

ilidenmetil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se agitó una mezcla de *tert*-butilo 3-oxobutirato y nitrito de sodio (1 equiv.) en ácido acético a temperatura ambiente para dar *tert*-butil-2-hidroximino-3-oxobutirato.

Se agitaron etil-3-oxobutirato (1 equiv.), polvo de zinc (3.8 equiv.) y el *tert*-butil-2-hidroximino-3-oxobutirato crudo en ácido acético a 60° C durante 1 hr. La mezcla de reacción se virtió en H_2O y el filtrado se recolectó para dar (65%) 2-*tert*-butiloxicarbonil-3,5-dimetil-4-etoxicarbonilpirrol.

Una mezcla de 2-*tert*-butiloxicarbonil-3,5-dimetil-4-etoxicarbonilpirrol y ortoformato de trietilo (1.5 equiv.) en ácido trifluoroacético se agitó a 15°C durante 1 hora. La reacción se concentró y el residuo se purificó para dar (64%) 2,4-dimetil-3-etoxicarbonil-5-formilpirrol como agujas amarillas.

Se hidrolizó 2,4-Dimetil-3-etoxicarbonil-5-formilpirrol usando el método B para dar (90%) ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico.

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 12 (br s, 2H, N*H* y CO_2H), 9.58 (s, 1H, CHO), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3).

MS *m/z* 267 [M^+].

Se condensó 5-Bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (0.17 g, 0.8 mmol) con (2-dimetilaminoetil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (0.2 g, preparado por el método C) usando el método B para dar 0.3 g (83%) de el compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.60 (s, br, 1H, N*H*), 10.94 (s, br, 1H, N*H*), 8.07 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-4), 7.75 (s, 1H, H-vinil), 7.44 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, CON*H*CH_2), 7.24 (dd, *J* = 1.8 & 8.4 Hz, 1H, H-6), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-7), 3.26-3.33 (m, 2H, NCH_2), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.38 (t, *J* = 6.7

Hz, 2H, NCH_2), 2.18 (s, 6H, N(CH_3)$_2$).

MS-EI *m/z* 430 y 432 [M^+-1 y M^++1].

Ejemplo 49 (de la Tabla 1)

(2-dimetilaminoetil)amida de ácido 2,4-Dimetil-5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 6-Fenil-1,3-dihidroindol-2-ona (0.17 g, 0.8 mmol) con (2-dimetilaminoetil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (0.2 g) para dar 0.13 g (36%) del compuesto del título como sólido amarillo-anaranjado.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.59 (s, br, 1H, N*H*), 10.93 (, br, 1H, N*H*), 7.85 (d, *J* = 7.92 Hz, 1H, H-4), 7.63-7.65 (m, 3H), 7.40-7.47 (m, 3H,), 7.32-7.36 (m, 1H, Ar-*H*), 7.30 (dd, *J* = 1.6 & 7.9 Hz, 1H, H-5), 7.11 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-7), 3.28-3.34 (m, 2H, NCH_2), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.38 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, NCH_2), 2.18 (s, 6H, N(CH_3)$_2$).

MS-EI *m/z* 428 [M^+].

Ejemplo 50 (de la Tabla 1)

(2-dimetilamino-etil)amida de ácido 5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 5-Cloro-1,3-dihidroindol-2-ona (0.1 g, 0.6 mmol) con (2-dimetilaminoetil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (0.15 g) para dar 0.22 g (90%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.61 (s, br, 1H, N*H*), 10.98 (, br, 1H, N*H*), 7.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-4), 7.75 (s, 1H, H-vinil), 7.50 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, CON*H*CH$_2$), 7.12 (dd, *J* = 2.0 & 8.3 Hz, 1H, H-6), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-7), 3.26-3.31 (m, 2H, NCH_2), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, *CH*$_3$), 2.36 (t, *J* = 6.6

Hz, 2H, NCH_2), 2.17 (s, 6H, N(CH_3)$_2$).

MS-EI *m/z* 386 [M$^+$].

Ejemplo 51 (de la Tabla 1)

(2-dietilamino-etil)amida de ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 5-Bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (0.17 g, 0.8 mmol) con ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (2-dietilaminoetil)amida (0.2 g) para dar 0.09 g (26%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.61 (s, br, 1H, N*H*), 10.98 (, br, 1H, N*H*), 8.09 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-4), 7.76 (s, 1H, H-vinil), 7.42 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, CON*H*CH$_2$), 7.24 (dd, *J* = 1.7 & 8.0 Hz, 1H, H-6), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-7), 3.23-3.32 (m, 2H, NCH_2), 2.46-2.55 (m, 6H, 3xNCH_2), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.42 (s, 3H, CH_3), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, 2xNCH$_2$CH_3).

MS-EI *m/z* 458 y 460 [M$^+$-1 y M$^+$+1].

Ejemplo 52 (de la Tabla 1)

(2-pirrolidin-1-il-etil)amida de ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 5-Bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (0.09 g, 0.4 mmol) con (2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (0.1 g) para dar 0.14 g (81%) del compuesto del título como sólido amarillo-anaranjado.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.61 (s, br, 1H, N*H*), 10.98 (, br, 1H, N*H*), 8.09 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-4), 7.76 (s, 1H, H-vinil), 7.53 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, CON*H*CH$_2$), 7.24 (dd, *J* = 1.9 & 8.5 Hz, 1H, H-6), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-7), 3.29-3.35 (m, 2H, NCH_2), 2.54 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, NCH_2), 2.47 (m, bajo DMSO),

2.42 (s, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3), 1.66-1.69 (m, 4H, 2xCH_2).

MS-El *m/z* 456 y 458 [M^+-1 y M^++1].

Ejemplo 53 (de la Tabla 1)

(3-imidazol-1-il-propil)amida de ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 5-Bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (0.09 g, 0.4 mmol) con (3-imidazol-1-ilpropil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (0.1 g) para dar 0.1 g (59%) del compuesto del título como un sólido anaranjado.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.63 (s, br, 1H, N*H*), 10.99 (, br, 1H, N*H*), 8.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-4), 7.77 (s, 1H, H-vinil), 7.71 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, CON*H*CH_2), 7.65 (s, 1H, Ar-H), 7.25 (dd, *J* = 2.2 & 8.4 Hz, 1H, H-6), 7.20 (s, 1H, Ar-H), 6.89 (s, 1H, Ar-H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-7), 4.02 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, NCH_2), 3.18 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, NCH_2), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.41 (s, 3H, CH_3), 1.93 (m, 2H, CH_2).

MS-El *m/z* 467 y 469 [M^+-1 y M^++1].

Ejemplo 54 (de la Tabla 1)

(2-dimetilaminoetil)amida de ácido 5-[6-(2-Metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 6-(2-Metoxifenil)-1,3-dihidroindol-2-ona (30 mg, 0.13 mmol) con (2-dimetilaminoetil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (30 mg) para dar 0.06 g (100%) del compuesto del título como una goma amarillo-anaranjada.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.60 (s, br, 1H, N*H*), 10.89 (s, br, 1H, N*H*), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H, H-vinil), 7.46 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H,

CONHCH$_2$), 7.28-7.35 (m, 2H), 6.99-7.11 (m, 4H), 3.76 (s, 3H, OCH$_3$), 3.27-3.31 (m, 2H, NCH$_2$), 2.43 (s, 3H, CH$_3$), 2.39 (s, 3H, CH$_3$), 2.37 (m, 2H, NCH$_2$), 2.18 (s, 6H, N(CH$_3$)$_2$).

MS-EI *m/z* 458 [M$^+$].

Ejemplo 55 (de la Tabla 1)

(2-dimetilaminoetil)amida de ácido 5-[6-(3-Metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 6-(3-Metoxifenil)-1,3-dihidroindol-2-ona (30 mg, 0.13 mmol) con (2-dimetilaminoetil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (30 mg) para dar 8 mg (14%) del compuesto del título como sólido amarillo-anaranjado.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.59 (s, br, 1H, NH), 10.92 (s, br, 1H, NH), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H, H-vinil), 7.42 (m, 1H, CONHCH$_2$), 7.36 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 1.6 & 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 2.8 & 7.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H, OCH$_3$), 3.21-3.33 (m, 2H, NCH$_2$), 2.43 (s, 3H, CH$_3$), 2.40 (s, 3H, CH$_3$), 2.36-2.40 (m, 2H, NCH$_2$), 2.18 (s, 6H, N(CH$_3$)$_2$).

MS-EI *m/z* 458 [M$^+$].

Ejemplo 56 (de la Tabla 1)

(2-dietilaminoetil)amida de ácido 2,4-Dimetil-5-(2-oxo-5-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 5-Fenil-1,3-dihidroindol-2-ona (80 mg, 0.4 mmol) con (2-dietilaminoetil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (0.1 g) usando el método B para dar 79 mg (46%) del compuesto del título.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.66 (s, br, 1H, NH), 10.95 (, br, 1H,

N*H*), 8.15 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H, H-vinil), 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40-7.47 (m, 4H), 7.31 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.2-3.31 (m, 2H, NCH_2), 2.46-2.55 (m, 6H, 3xNCH_2), 2.44 (s, 6H, 2xCH_3), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, 2xNCH$_2$CH_3).

MS-EI *m/z* 456 [M$^+$].

Ejemplo 57 (de la Tabla 1)

(2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 2,4-Dimetil-5-(2-oxo-5-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 5-Fenil-1,3-dihidroindol-2-ona (0.04 g, 0.2 mmol) con (2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (0.04 g) para dar el compuesto del título como sólido amarillo-anaranjado.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.65 (s, br, 1H, N*H*), 10.96 (, br, 1H, N*H*), 8.15 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H, H-vinil), 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, CON*H*CH$_2$), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.31 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.08 (m, 4H, 2x NCH_2), 3.32 (m, 2H, NCH_2), 2.55 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, NCH_2), 2.47 (m, bajo DMSO), 2.43 (s, 6H, 2xCH_3), 1.66 (m, 4H, 2xCH_2).

MS-EI *m/z* 454 [M$^+$].

Ejemplo 58 (de la Tabla 1)

(3-imidazol-1-ilpropil)amida de ácido 2,4-Dimetil-5-(2-oxo-5-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 5-Fenil-1,3-dihidroindol-2-ona (8 mg, 0.04 mmol) con (3-imidazol-1-ilpropil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (10 mg) para dar 10 mg (59%) del compuesto del título como un sólido anaranjado.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.67 (s, br, 1H, N*H*), 10.96 (, br, 1H, N*H*), 8.16 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H, H-vinil), 7.65-7.72 (m, 4H), 7.44 (m,

3H), 7.31 (m, 1H, CON*H*CH_2), 7.21 (s, 1H, Ar-H), 4.02 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, NCH_2), 3.19 (q, *J* = 6.5 Hz, 2H, CONHCH_2), 2.44 (s, 6H, 2xCH_3), 1.93 (m, 2H, CH_2CH_2 CH_2).

MS-EI *m/z* 465 [M^+].

Ejemplo 59 (de la Tabla 1)

(2-dietilaminoetil)amida de ácido 2,4-Dimetil-5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 6-Fenil-1,3-dihidroindol-2-ona (0.08 g, 0.4 mmol) con (2-dietilaminoetil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (0.1 g) para dar 65 mg (38%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.61 (s, br, 1H, N*H*), 10.99 (, br, 1H, N*H*), 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62-7.66 (m, 3H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.26 (m, 2H, NCH_2), 2.46-2.55 (m, 6H, 3xNCH_2), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.41 (s, 3H, CH_3), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, 2xNCH_2CH_3).

MS-EI *m/z* 456 [M^+].

Ejemplo 60 (de la Tabla 1)

(2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 2,4-Dimetil-5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 6-Fenil-1,3-dihidroindol-2-ona (30 mg, 0.15 mmol) con (2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (40 mg) para dar 5.9 mg (8.5%) del compuesto del título como sólido amarillo-anaranjado.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.60 (s, br, 1H, N*H*), 10.99 (, br, 1H, N*H*), 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.63-7.66 (m, 3H), 7.51 (m, 1H, CON*H*CH_2), 7.45

(m, 2H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.31 (m, 6H, 3xNC*H*$_2$), 2.55 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, NC*H*$_2$), 2.43 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.40 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.67 (m, 4H, 2xC*H*$_2$).

MS-EI *m/z* 454 [M$^+$].

Ejemplo 61 (de la Tabla 1)

(3-imidazol-1-ilpropil)amida de ácido 2,4-Dimetil-5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 6-Fenil-1,3-dihidroindol-2-ona (8 mg, 0.04 mmol) con (3-imidazol-1-ilpropil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (10 mg) para dar 7.3 mg (43%) del compuesto del título como un sólido anaranjado.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.62 (s, br, 1H, N*H*), 10.99 (, br, 1H, N*H*), 7.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.62-7.70 (m, 5H), 7.45 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.30 (dd, *J* = 1.4 & 8.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, C*H*$_2$), 3.19 (m, 2H, NCH$_2$ C*H*$_2$), 2.43 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.41 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.93 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, NC*H*$_2$).

MS-EI *m/z* 465 [M$^+$].

Ejemplo 62 (de la Tabla 1)

(2-dietilaminoetil)amida de ácido 5-[6-(3,5-Diclorofenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 6-(3,5-Diclorofenil)-1,3-dihidroindol-2-ona (64 mg, 0.23 mmol) con ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (60 mg) para dar 53 mg (44%) del compuesto del título como un sólido marrón claro.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.62 (s, br, 1H, N*H*), 10.99 (s, 1H, N*H*), 7.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-4), 7.69-7.71 (m, 3H), 7.55 (m, 1H, CON*H*CH$_2$), 7.37 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-7), 3.27 (m, 2H, NC*H*$_2$), 2.48-2.58 (m, 6H,

3xNCH_2), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.42 (s, 3H, CH_3), 0.97 (t, J = 6.8 Hz, 6H, 3xNCH$_2$CH_3).

MS m/z 526.9 [M^++1].

Ejemplo 63 (de la Tabla 1)

(2-dietilaminoetil)amida de ácido 2,4-Dimetil-5-(2-oxo-6-piridin-3-il-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 6-Piridin-3-il-1,3-dihidroindol-2-ona (40 mg, 0.19 mmol) con (2-dietilaminoetil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (50 mg) para dar 29 mg (33%) del compuesto del título como un sólido anaranjado claro.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.62 (s, br, 1H, N*H*), 11.05 (s, br, 1H, N*H*), 8.86 (s, br, 1H), 8.53 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H, H-vinil), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.26 (m, 2H, NCH_2), 2.48-2.55 (m, 3xNCH_2), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 0.96 (t, J = 6.9 Hz, 6H, 2xNCH$_2$CH_3).

MS-EI m/z 457 [M^+].

Ejemplo 64 (de la Tabla 1)

(2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 2,4-Dimetil-5-(2-oxo-6-piridin-3-il-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 6-Piridin-3-il-1,3-dihidroindol-2-ona (60 mg, 0.28 mmol) con (2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (75 mg) para dar 90 mg (71%) del compuesto del título como un sólido anaranjado claro.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.61 (s, br, 1H, N*H*), 11.05 (s, br, 1H, N*H*), 8.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 1.5 & 4.8 Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.91

(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H, H-vinil), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.36 (dd, *J* = 1.5 & 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.33 (m, 2H, NC*H*$_2$), 2.47-2.57 (m, 6H, 3xNC*H*$_2$), 2.43 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.41 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.67 (m, 4H, 2xC*H*$_2$).

MS-EI *m/z* 455 [M$^+$].

Ejemplo 65 (de la Tabla 1)

(3-dimetilaminopropil)amida de ácido 2,4-Dimetil-5-(2-oxo-6-piridin-3-il-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 6-Piridin-3-il-1,3-dihidroindol-2-ona (42 mg, 0.2 mmol) con (3-dimetilaminopropil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (50 mg) para dar 67 mg (75%) del compuesto del título como un sólido amarillo-amarronado.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.61 (s, br, 1H, N*H*), 11.00 (s, br, 1H, N*H*), 8.86 (s, br, 1H), 8.54 (s, br, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H, H-vinil), 7.63 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.35 (dd, *J* = 1.7 & 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.21-3.27 (m, 2H, NC*H*$_2$), 2.43 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.41 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.28 (m, 2H, NC*H*$_2$), 2.14 (s, 6H, 2xNC*H*$_3$), 1.64 (m, 2H, C*H*$_2$).

MS-EI *m/z* 443 [M$^+$].

Ejemplo 66 (de la Tabla 1)

(3-dimetilaminopropil)amida de ácido 2,4-Dimetil-5-(2-oxo-5-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 5-Fenil-1,3-dihidroindol-2-ona (67 mg, 0.32 mmol) con (3-dimetilaminopropil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (81 mg) para dar 40 mg (28%) del compuesto del título como un sólido anaranjado.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.66 (s, br, 1H, NH), 10.92 (s, br, 1H,

NH), 8.14 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 3.33 (m, 2H, NC*H*$_2$), 2.43 (s, 6H, 2xC*H*$_3$), 2.27 (m, 2H, NC*H*$_2$), 2.13 (s, 6H, 2xNC*H*$_3$), 1.63 (m, 2H, C*H*$_2$).

MS-EI *m/z* 442 [M$^+$].

Ejemplo 67 (de la Tabla 1)

(3-dietilaminopropil)amida de ácido 2,4-Dimetil-5-(2-oxo-5-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 5-Fenil-1,3-dihidroindol-2-ona (1.5 g, 7.16 mmol) con (3-dietilaminopropil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (2 g) para dar 1.3 g (40%) del compuesto del título como sólido amarillo-anaranjado.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.64 (s, 1H, NH), 10.91 (s, 1H, NH), 8.14 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, Ar*H*), 7.8 (s, 1H, Ar*H*), 7.7 (dd, *J* = 1.2 y 8.5 Hz, 2H, Ar*H*), 7.6 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, CON*H*CH$_2$), 7.4 (m, 3H, Ar*H*), 7.3 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ar*H*), 6.9 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar*H*), 3.2 (m, 2H, CONHC*H*$_2$), 2.5 (m, 12H, 3xNC*H*$_2$ y 2xC*H*$_3$), 1.61 (m, 2H, CH$_2$C*H*$_2$CH$_2$), 0.93 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H, NCH$_2$C*H*$_3$).

MS-EI *m/z* 470 [M$^+$].

Ejemplo 68 (de la Tabla 1)

(3-dietilaminopropil)amida de ácido 2,4-Dimetil-5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 6-Fenil-1,3-dihidroindol-2-ona (1.5 g, 7.16 mmol) con (3-dietilaminopropil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (2 g) para dar 1.9 g (57%) del compuesto del título como un sólido anaranjado.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.58 (s, 1H, NH), 10.94 (s, 1H, NH), 7.8 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ar*H*), 7.6 (m, 4H, Ar*H*), 7.4 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ar*H*), 7.3 (m,

2H), 7.1 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, Ar*H*), 3.2 (m, 2H, CONHC*H*$_2$), 2.5 (m, 12H, 3xNC*H*$_2$ y 2xC*H*$_3$), 1.61 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 0.93 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H, NCH_2CH_3).

MS-EI *m/z* 470 [M^+].

Ejemplo 69 (de la Tabla 1)

(3-cloro-4-metoxifenil)amida de ácido 3-[4-(3-Dietilaminopropilcarbamoil)-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-ilmetilene]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-carboxílico

Se condensó (3-cloro-4-metoxifenil)amida de ácido 2-Oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-carboxílico (1 g, 3.16 mmol) con (3-dietilaminopropil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (1 g, 3.58 mmol) para dar 1.7 g (85%) del compuesto del título como sólido amarillo-anaranjado.

MS-EI *m/z* 578.2 [M^+].

Ejemplo 70 (de la Tabla 1)

(3-dietilamino-propil)amida de ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 5-Bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (0.5 g, 2.36 mmol) con (3-dietilaminopropil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (0.51 g) para dar 0.84 g del compuesto del título como un sólido rojo-anaranjado.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.61 (s, 1H, NH), 10.99 (s, 1H, NH), 8.09 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, Ar*H*), 7.7 (m, 4H), 7.2 (dd, *J* = 1.8 y 8.3 Hz, 2H, Ar*H*), 6.8 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar*H*), 3.3 (br s, 4H, 2xNC*H*$_2$), 3.2 (m, 2H, CONHC*H*$_2$), 2.6 (br s, 2H, NC*H*$_2$ y 2xC*H*$_3$), 2.4 (s, 6H, 2xC*H*$_3$), 1.66 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2$), 0.98 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, NCH_2CH_3).

MS-EI *m/z* 472 y 474 [M^+-1 y M^++1].

Ejemplo 71 (de la Tabla 1)

200

(2-dietilamino-etil)amida de ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-diisopropil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 5-Bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (100 mg, 0.47 mmol) con (2-dietilaminoetil)amida de ácido 5-formil-2,4-diisopropil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (150 mg) para dar 0.15 g (62%) del compuesto del título como sólido amarillo-anaranjado.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.97 (s, 1H, NH), 10.95 (s, 1H, NH), 8.09 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, Ar*H*), 7.84 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.23 (dd, *J* = 1.3 y 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 6.8 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 3.5 (m, 1H, C*H*), 3.3 (m, 3H, C*H* y NHCH_2), 2.5 (br m, 6H, 3xNCH_2), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, 2xCH_3), 1.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, 2xCH_3), 0.96 (m, 6H, 2xCH$_2$CH_3).

MS-EI *m/z* 514 y 516 [M$^+$-1 y M$^+$+1].

Ejemplo 72 (de la Tabla 1)

(3-dietilamino-propil)amida de ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-diisopropil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 5-Bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (90 mg, 0.42 mmol) con (3-dietilaminopropil)amida de ácido 5-formil-2,4-diisopropil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (140 mg) para dar 54 mg (25%) del compuesto del título como sólido rojo-amarronado.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.98 (s, 1H, NH), 10.96 (s, 1H, NH), 8.09 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H, H-vinil), 7.23 (dd, *J* = 1.7 y 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 6.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Ar*H*), 3.5 (m, 1H, C*H*), 3.25 (m, 2H, NHCH_2), 3.15 (m, 1H, C*H*), 2.7 (br s, 6H, 3xNCH_2), 1.7 (br m, 2H, CH$_2$CH_2CH$_2$), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, 2xCH_3), 1.24 (d, *J* = 5.9 Hz, 6H, 2xCH_3), 1.06 (m, 6H, 2xCH$_2$CH_3).

MS-EI *m/z* 528 y 530 [M$^+$-1 y M$^+$+1].

201

Ejemplo 73 (de la Tabla 1)

(3-pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-diisopropil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 5-Bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (130 mg, 0.6 mmol) con (3-pirrolidin-1-ilpropil)amida de ácido 5-formil-2,4-diisopropil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (150 mg, 0.45 mmol) para dar 36 mg (15%) del compuesto del título como sólido tostado-anaranjado.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.98 (s, 1H, NH), 10.97 (s, 1H, NH), 8.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H, H-vinil), 7.23 (dd, *J* = 1.6 y 7.6 Hz, 1H, Ar*H*), 6.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar*H*), 3.5 (m, 1H, C*H*), 3.25 (m, 2H, NHCH_2), 3.15 (m, 1H, C*H*), 2.7 (br s, 6H, 3xNCH_2), 1.7 (br m, 6H, 3xNCH$_2$CH_2), 1.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H, 2xCH_3), 1.24 (d, *J* = 5.7 Hz, 6H, 2xCH_3).

MS-EI *m/z* 526 y 528 [M^+-1 y M^++1].

Ejemplo 74 (de la Tabla 1)

(piridin-4-ilmetil)-amida de ácido 5-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 5-Bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (170 mg, 0.8 mmol) con (piridin-4-ilmetil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (200 mg) para dar 14 mg (4%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.67 (s, 1H, NH), 11.01 (s, br, 1H, NH), 8.51 (dd, *J* = 1.6 & 4.3 Hz, 2H), 8.23 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, CON*H*CH$_2$), 8.11 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H, H-vinil), 7.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.25 (dd, *J* = 1.9 & 8.1 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, NCH_2), 2.46 (s, 6H, 2xCH$_3$).

MS-EI *m/z* 450 y 452 [M^+-1 y M^++1].

Ejemplo 75 (de la Tabla 1)

(2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-[6-(4-Butilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 5-[6-(4-Butilfenil)]-1,3-dihidroindol-2-ona (50 mg, 0.19 mmol) con (2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (50 mg) para dar 74 mg (76%) del compuesto del título como un sólido anaranjado.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.58 (s, 1H, NH), 10.93 (s, br, 1H, NH), 7.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H, H-vinil), 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.46 (m, 1H, CONH), 7.26 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 3.30 (m, 2H, CH_2), 2.52-2.63 (m, 4H, 2xCH_2), 2.49 (m, 4H, 2xCH_2), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3), 1.68 (m, 4H, 2xCH_2), 1.58 (m, 2H, CH_2), 1.34 (m, 2H, CH_2), 0.91 (t, *J*= 7.2 Hz, 3H, CH_2CH_3).

MS-EI *m/z* 510 [M^+].

Ejemplo 76 (de la Tabla 1)

(2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-[6-(5-Isopropil-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 6-(5-Isopropil-2-metoxifenil)-1,3-dihidroindol-2-ona (50 mg, 0.17 mmol) con (2-pirrolidin-1-il-etil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (45 mg) para dar 67 mg (75%) del compuesto del título como un sólido anaranjado.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.60 (s, 1H, NH), 10.82 (s, br, 1H, NH), 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H, H-vinil), 7.45 (m, 1H, CONH), 7.0-7.19 (m, 5H), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.32 (m, 2H, CH_2), 2.87 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 2.56 (m, 2H, CH_2), 2.48 (m, 4H, 2xCH_2), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3), 1.68 (m, 4H, 2xCH_2), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$).

MS *m/z* 527.2 [M^++1].

Ejemplo 77 (de la Tabla 1)

(2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-[6-(4-Etilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 6-(4-Etilfenil)-1,3-dihidroindol-2-ona (45 mg, 0.19 mmol) (2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (50 mg) para dar 60 mg (65%) del compuesto del título como sólido amarillo-anaranjado.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.59 (s, 1H, NH), 10.96 (s, br, 1H, NH), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H, H-vinil), 7.51-7.56 (m, 3H), 7.25-7.30 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 3.31 (m, 2H, CH_2), 2.63 (m, 2H, CH_2CH$_3$), 2.55 (m, 2H, CH_2), 2.49 (m, 4H, 2xCH_2), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3), 1.67 (m, 4H, 2xCH_2), 1.20 (t, *J*= 7.5 Hz, 3H, CH$_2$CH_3).

MS-EI *m/z* 482 [M^+].

Ejemplo 78 (de la Tabla 1)

(2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-[6-(2,4-Dimetoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 6-(2,4-Dimetoxifenil)-1,3-dihidroindol-2-ona (51 mg, 0.19 mmol) con (2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (50 mg) para dar 30 mg (31%) del compuesto del título como un sólido anaranjado.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.59 (s, 1H, NH), 10.86 (s, br, 1H, NH), 7.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H, H-vinil), 749 (m, 1H, CON*H*), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.58-6.65 (m, 2H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.33 (m, 2H, CH_2), 2.55 (m, 2H, CH_2), 2.50 (m, 4H, 2xCH_2),

2.42 (s, 3H, CH_3), 2.39 (s, 3H, CH_3), 1.67 (m, 4H, 2xCH_2).

MS-EI *m/z* 514 [M^+].

Ejemplo 79 (de la Tabla 1)

(2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-[6-(3-Isopropilfenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 6-(3-Isopropilfenil)-1,3-dihidroindol-2-ona (48 mg, 0.19 mmol) con (2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (50 mg) para dar 59 mg (63%) del compuesto del título como un sólido anaranjado.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.63 (s, 1H, N*H*), 10.97 (s, br, 1H, N*H*), 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H, H-vinil), 7.24-7.55 (m, 6H), 7.13 (s, 1H), 3.34 (m, 2H, CH_2), 3.30 (m, 1H, C*H*(CH_3)$_2$), 2.60 (m, 2H, CH_2), 2.50 (m, 4H, 2xCH_2), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3), 1.70 (m, 4H, 2xCH_2), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH(CH_3)$_2$).

MS-EI *m/z* 496 [M^+].

Ejemplo 80 (de la Tabla 1)

(2-dietilamino-etil)amida de ácido 5-(5-Fluoro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó 5-Fluoro-1,3-dihidroindol-2-ona (0.54 g, 3.8 mmol) con (2-dietilaminoetil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico para dar 0.83 g (55%) del compuesto del título como un sólido amarillo verdoso.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.66 (s, 1H, N*H*), 10.83 (s, br, 1H, N*H*), 7.73 (dd, *J* = 2.5 & 9.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H, H-vinil), 7.37 (t, 1H, CON*H*CH_2CH_2), 6.91 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 3.27 (m, 2H, CH_2), 2.51 (m, 6H, 3xCH_2), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.41 (s, 3H, CH_3), 0.96 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H,

$N(CH_2CH_3)_2$).

MS-EI *m/z* 398 [M^+].

Ejemplo 81 (de la Tabla 1)

ácido 3-[4-(2-Dietilaminoetilcarbamoil)-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-ilmetilene]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-carboxílico

Se condensó ácido 2-Oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-carboxílico (80 mg, 0.45 mmol) con (2-dietilaminoetil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico para dar 210 mg (92%) del compuesto del título como un sólido amarillo-anaranjado.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.6 (s, 1H, N*H*), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H, H-vinil), 7.57 (dd, *J* = 1.5 & 8.0 Hz, 1H), 7.40-7.42 (m, 2H), 3.28 (m, 2H, CH_2), 2.88 (m, H-piperidine), 2.54 (m, 6H, 3xCH_2), 2.44 (s, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3), 1.56 (m, H-piperidine), 0.97 (t, *J* = 6.98 Hz, 6H, $N(CH_2CH_3)_2$).

MS *m/z* 424 [M^+].

Ejemplo 82 (de la Tabla 1)

(2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-(5-Dimetilsulfamoil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó dimetilamida de ácido 2-Oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sulfónico (90 mg, 0.38 mmol) con ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-iletil)amida (100 mg) para dar 100 mg (54%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.65 (s, 1H, N*H*), 11.30 (s, br, 1H, N*H*), 8.25 (d, 1H), 7.92 (s, 1H, H-vinil), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.33 (m, 2H, CH_2), 2.61 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 2.56 (t, 2H, CH_2), 2.49 (m, 4H,

2xCH$_2$), 2.45 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.44 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.67 (m, 4H, 2xC*H*$_2$).

MS-EI *m/z* 485 [M$^+$].

Ejemplo 83 (de la Tabla 1)

(2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-[5-(3-Clorofenilsulfamoil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó (3-cloro-fenil)amida de ácido 2-Oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sulfónico (120 mg, 0.38 mmol) con (2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (100 mg) para dar 150 mg (69%) del compuesto del título como un sólido amarillo-anaranjado.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.55 (s, 1H, N*H*), 11.26 (br s, 1H, N*H*), 10.30 (br s,1H, N*H*), 8.26 (d, 1H), 7.79 (s, 1H, H-vinil), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 3.44 (m, 2H, C*H*$_2$), 2.57 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, C*H*$_2$), 2.49 (m, 4H, 2xCH$_2$), 2.44 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.43 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.68 (m, 4H, 2xC*H*$_2$).

MS *m/z* 568 [M$^+$].

Ejemplo 84 (de la Tabla 1)

(2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 2,4-Dimetil-5-[2-oxo-5-(piridin-3-ilsulfamoil)-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó piridin-3-ilamida de ácido 2-Oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sulfónico (110 mg, 0.38 mmol) con (2-pirrolidin-1-iletil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (100 mg) para dar 150 mg (74%) del compuesto del título como un sólido anaranjado.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.58 (s, 1H, N*H*), 8.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 8.04 (m, 1H), 7.76 (s, 1H, H-vinil), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.33 (m, 2H, C*H*$_2$), 2.56 (t, *J* = 7.06 Hz, 2H,

C*H*$_2$), 2.49 (m, 4H, 2xCH$_2$), 2.43 (s, 6H, 2xC*H*$_3$), 1.68 (m, 4H, 2xC*H*$_2$).

MS *m/z* 535 [M$^+$].

Ejemplo 85 (de la Tabla 1)

3-[3,5-Dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-ilmetilene]-4-(2-hidroxietil)-1,3-dihidroindol-2-ona

Se condensó 4-(2-Hidroxietil)-1,3-dihidroindol-2-ona (71 mg, 0.4 mmol) con 3,5-dimetil-4-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-carbaldehido para dar 90 mg (55%) del compuesto del título como un sólido anaranjado.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 14.25(s, 1H, N*H*), 10.88 (s, 1H, N*H*), 7.57 (s, 1H, H-vinil), 7.03 (m, 1H), 6.75-6.82 (m, 2H), 4.86 (m, 1H, O*H*), 3.70 (m, 2H, C*H*$_2$), 3.04 (m, 2H, C*H*$_2$), 2.48 (m, 4H, 2xC*H*$_2$), 2.28 (br s, 7H), 2.19 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.18 (s, 3H, C*H*$_3$).

MS *m/z* (+ve) 4.09.3 [M$^+$].

Ejemplo 86 (de la Tabla 1)

Fenilamida de ácido 3-[3,5-Dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-ilmetilene]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sulfónico

Se condensó fenilamida de ácido 2-Oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sulfónico (110 mg, 0.4 mmol) con 3,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)-1*H*-pirrol-2-carbaldehido (100 mg) para dar 50 mg (24%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.52(s, 1H, N*H*), 11.26 (s, 1H, N*H*), 10.08 (s, 1H, N*H*), 8.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H, H-vinil), 7.50 (dd, *J* = 1.6 & 8.3 Hz, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 2.49 (m, 4H, 2xC*H*$_2$), 2.28 (m, 10H, 2xC*H*$_3$ & 2xC*H*$_2$), 2.18 (s, 3H, C*H*$_3$).

MS-EI *m/z* 519 [M$^+$].

Ejemplo 87 (de la Tabla 1)

(2-dietilaminoetil)amida de ácido 5-(5-Dimetilsulfamoil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó dimetilamida de ácido 2-Oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sulfónico (90 mg, 0.38 mmol) con (2-dietilaminoetil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (100 mg) para dar 80 mg (43%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.30 (s, 1H, N*H*), 8.27 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H, H-vinil), 7.49 (dd, *J* = 1.7 & 8.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H, CON*H*CH_2CH_2), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.26 (m, 2H, C*H*$_2$), 2.60 (s, 6H, N(C*H*$_3$)$_2$), 2.53 (m, 2H, C*H*$_2$), 2.45-2.50 (m, 10H, 2xCH_3 & N(C*H*$_2$$CH_3$)$_2$, 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, N(CH_2C*H*$_3$)$_2$).

MS-EI *m/z* 487 [M$^+$].

Ejemplo 88 (de la Tabla 1)

(2-dietilaminoetil)amida de ácido 5-[5-(3-Clorofenilsulfamoil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

Se condensó (3-cloro-fenil)amida de ácido 2-Oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-sulfónico (120 mg, 3.8 mmol) con (2-dietilaminoetil)amida de ácido 5-formil-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (100 mg) para dar 80 mg (37%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.55 (s, 1H, N*H*), 11.24 (s, 1H, N*H*), 10.29 (s, 1H, N*H*), 8.25 (d, *J* = 1.87 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H, H-vinil), 7.52 (dd, *J* = 1.87 & 8.3 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H, CON*H*CH_2CH_2), 7.22 (t, *J* = 8.02 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 3.27 (m, 2H, C*H*$_2$), 2.48-2.57 (m, 6H, 3xC*H*$_2$), 2.45 (s, 3H, CH_3), 2.44 (s, 3H, CH_3), 0.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H,

$N(CH_2CH_3)_2$).

MS *m/z* 570.1 [M^+].

EJEMPLO 95 (DE LA TABLA 1)

Etiléster de ácido 3-(2-Oxo-5-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1-carboxílico

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.74 (s, 1H, NH), 11.00 (s, 1H, NH), 8.13 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H, H-vinil), 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.49 (dd, *J* = 1.7 & 8.0 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.32 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 2.79 (m, 2H, CH_2), 2.72 (m, 2H, CH_2), 1.73 (m, 4H, 2xCH_2), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH_2CH_3).

MS-EI *m/z* 412 [M^+].

EJEMPLO 99 (DE LA TABLA 1)

Etiléster de ácido 3-(2-Oxo-5-fenilsulfamoil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1-carboxílico

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.64 (s, 1H, NH), 11.33 (s, 1H, NH), 10.07 (s, 1H, NH), 8.24 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H, H-vinil), 7.57 (dd, *J* = 1.8 & 8.0 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.27 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 2.80 (m, 2H, CH_2), 2.73 (m, 2H, CH_2), 1.73 (m, 4H, 2xCH_2), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH_2CH_3).

MS-EI *m/z* 491 [M^+].

EJEMPLO 109 (DE LA TABLA 1)

Ácido 3-[3-(Morfolin-4-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-carboxílico

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.60 (s, 1H, NH), 12.75 (br s, 1H,

COH), 11.08 (s, 1H, NH), 7.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H, H-vinil), 7.62 (dd, *J* = 1.4 & 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.65 (m, 4H, 2xCH_2), 3.55 (m, 4H, 2xCH_2), 2.81 (m, 2H, CH_2), 2.54 (m, 2H, CH_2).1.73 (m, 4H, 2xCH_2).

MS-EI *m/z* 421 [M^+].

EJEMPLO 112 (DE LA TABLA 1)

5-Bromo-3-[3-(pirrolidine-1-carbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-2H-isoindol-1-ilmetilen]-1,3-dihidro-indol-2-ona

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.56 (s, 1H, NH), 11.00 (s, 1H, NH), 8.05 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H, H-vinil), 7.28 (dd, *J* = 1.3 & 8.3 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.57 (m, 4H, 2xCH_2), 2.79 (m, 2H, CH_2), 2.65 (m, 2H, CH_2), 1.88 (m, 4H, 2xCH_2), 1.71 (m, 4H, 2xCH_2).

MS-EI *m/z* 439 & 441 [M^+-1] & [M^++1].

EJEMPLO 114 (DE LA TABLA 1)

Ácido 3-(3-Dimetilcarbamoil-4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-isoindol-1-ilmetilen)-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-6-carboxílico

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.60 (s, 1H, NH), 12.72 (br s, 1H, COH), 11.05 (s, 1H, NH), 7.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H, H-vinil), 7.62 (dd, *J* = 1.3 & 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 3.03 (s, 6H, N(CH_3)$_2$), 2.81 (m, 2H, CH_2), 2.55 (m, 2H, CH_2), 1.73 (m, 4H, 2xCH_2).

MS-EI *m/z* 379 [M^+].

EJEMPLO 115 (DE LA TABLA 1)

Ácido 4-Metil-5-(5-metilsulfamoil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) □ 13.56 (br s, 1H, NH), 8.24 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H, H-vinil), 7.74 (d, *J* = 2.96 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 1.5 & 8.1

211

Hz, 1H), 7.20 (br m, 1H, N*H*CH_3), 7.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.41 (s, 3H, C*H*$_3$).

MS-EI *m/z* 361 [M^+].

EJEMPLO 116 (DE LA TABLA 1)

Etiléster de ácido {[4-Metil-5-(4-metil-5-metilsulfamoil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino}- acético

Se sometió a formilación etiléster de ácido 4-Metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (lit. ref. D.O. Cheng, T. L. Bowman y E. LeGoff; J. Heterocíclico Chem.; 1976; 13; 1145-1147) usando el método A, se hidrolizó usando el método B seguido por amidación (método C) para dar etiléster de ácido [(5-formil-4-metil-1*H*-pirrol-3-carbonil)-amino]- acético.

Se condensó 4-Metil-5-metilaminosulfonil-2-oxindol (50 mg, 0.21 mmol) con etiléster de ácido [(5-formil-4-metil-1*H*-pirrol-3-carbonil)-amino]- acético (100 mg, 0.42 mmol) y piperidina (0.1 mL) en etanol (2 mL) para dar 50 mg (52%) del compuesto del título.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.59 (s, 1H, NH), 11.29 (v.br. s, 1H, N*H*-CO), 8.33 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, CON*H*CH_2), 7.83 (d, *J* = 3.11 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H, H-vinil), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (br m, 1H, N*H*CH_3), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OC*H*$_2$$CH_3$), 3.92 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, Glic*H*$_2$), 2.86 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.48 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.42 (d, *J* = 4.71 Hz, 3H, HNC*H*$_3$), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH_2C*H*$_3$).

MS-EI *m/z* 460 [M^+].

EJEMPLO 117 (DE LA TABLA 1)

Etiléster de ácido {[4-Metil-5-(5-metilsulfamoil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino}- acético

212

Una mezcla de 5-metilaminosulfonil-2-oxindol (0.06 g, 0.22 mmol), etiléster de ácido [(5-formil-4-metil-1*H*-pirrol-3-carbonil)-amino]- acético (0.075 g, 0.27 mmol) y piperidina (2 gotas) en etanol (5 mL) se calentó en un tubo sellado a 90° C durante 12 hrs. Después de enfriar, el precipitado se recolectó por filtrado al vacío, se lavó con etanol, se trituró con diclorometano/éter y se secó para dar 0.035 g (36%) del compuesto del título como un sólido marrón amarillento.

^{1}H NMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.6 (s, 1H, NH), 11 (v.br. s, 1H, NH-CO), 8.30 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, CON*H*CH_2), 8.25 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H, H-vinil), 7.84 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 1.9 & 8.5 Hz, 1H), 7.14 (br m, 1H, N*H*CH_3), 7.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.92 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H, GlicH_2), 2.55 (s, 3H, CH_3), 2.41 (m, 3H, NCH_3), 1.20 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, OCH_2CH_3).

MS *m/z* 446 [M^+].

EJEMPLO 118 (DE LA TABLA 1)

Ácido {[4-Metil-5-(5-metilsulfamoil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-carbonil]-amino}-acético

Una mezcla de etiléster de ácido [(5-formil-4-metil-1*H*-pirrol-3-carbonil)-amino]- acético (0.142 g, 0.59 mmol) y NaOH 1N (1.2 mL) en metanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La reacción se concentró y el residuo se condensó con 5-metilaminosulfonil-2-oxindol (0.13 g, 0.48 mmol) y piperidina (0.12 mL) en etanol (12 mL) para dar 0.11 g (52%) del compuesto del título.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.98 (br s, 1H, NH), 8.17 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 3.1Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 2 & 8.2 Hz, 1H), 7.21 (m on br s,

213

2H), 6.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H, C*H*$_2$NH), 2.54 (s, 3H, pirrol-C*H*$_3$), 2.39 (s, 3H, ArC*H*$_3$).

MS *m/z* 417 $[M-1]^+$.

EJEMPLO 120 (DE LA TABLA 1)

Ácido 5-Metil-2-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.77 (br s, 1H, NH), 12.49 (s, 1H, COH), 11.07 (s, 1H, NH), 8.39 (s, 1H, H-vinil), 7.43 (d, *J* = 7.47 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.47 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.47 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.47 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 1.53 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H, C*H*$_3$).

MS *m/z* 269 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 121 (DE LA TABLA 1)

Etiléster de ácido 5-Metil-2-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-carboxílico

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.79 (s, 1H, NH), 11.08 (s, 1H, NH), 8.31 (s, 1H, H-vinil), 7.45 (d, *J* = 7.52 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.52 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.52 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.52 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OC*H*$_2$CH$_3$), 2.33 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, OCH$_2$C*H*$_3$).

MS *m/z* 297.1 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 122 (DE LA TABLA 1)

Etiléster de ácido 2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.72(s, 1H, NH), 11.16 (s, 1H, NH), 8.29 (s, 1H, H-vinil), 7.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 2.0 & 8.05 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 8.05 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.28 (q, *J* = 7.03 Hz, 2H, OC*H*$_2$CH$_3$), 2.35 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.33 (t, *J* = 7.03 Hz, 3H, OCH$_2$C*H*$_3$).

214

MS *m/z* 375 & 377 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 123 (DE LA TABLA 1)

Ácido 2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.72(s, 1H, NH), 12.57 (s, 1H, COH), 11.19 (s, 1H, NH), 8.36 (s, 1H, H-vinil), 7.51 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 1.4 & 8.17 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 8.17 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H, CH_3).

MS *m/z* 347 & 349 $[M+H]^+$.

Ejemplo 124 (de la Tabla 1)

(2-pirrolidin-1-iletil)-amida de ácido 2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

A una solución de ácido 2-formil-5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (250 mg, 1.63 mmol) en dimetilformamida (3 mL) se agregó 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (376 mg, 1.2 equiv.), 1-hidroxibenzotriazol (265 mg, 1.2 equiv.), trietilamina (0.45 mL, 2 equiv.) y 1-(2-aminoetil)pirrolidina (0.23 mL. 1.1 equiv.). Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y solución salina (con sal adicional) y se extrajo con 10% metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 130 mg de (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida de ácido 2-formil-5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico.

Una mezcla de 5-bromo-2-oxindol (106 mg, 0.5 mmol), (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida de ácido 2-formil-5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (125 mg, 1 equiv.) y piperidina (0.2 mL) en etanol (2 mL) se calentó en un tubo sellado a 80°C

durante 1 hr y luego se enfrió. El precipitado que se formó se recolectó por filtrado al vacío, se lavó con etanol y acetato de etilo y se secó para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.62 (s, 1H, N*H*), 11.06 (br s, 1H, N*H*), 8.56 (s, 1H, H-vinil), 8.15 (m, 1H, CON*H*CH_2), 7.48 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 1.8 & 7.9 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.35 (m, 2H, HNC$H_2$$CH_2$), 2.56 (t, *J* = 6.91 Hz, 2H, HNCH_2CH_2), 2.35 (s, 3H, CH_3), 1.67 (m, 4H, 2xCH_2).

MS *m/z* 443/ 445 [M^+ y M^++2].

Ejemplo 125 (de la Tabla 1)

(2-dietilaminoetil)-amida de ácido 2-(5-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

A una solución de ácido 2-formil-5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (320 mg, 2.1 mmol) en dimetilformamida (3 mL) se agregó 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (483 mg, 1.2 equiv.), 1-hidroxibenzotriazol (340 mg, 1.2 equiv.), trietilamina (0.59 mL, 2 equiv.) y N,N-dietiletilenediamina (0.32 mL, 1.1 equiv.). Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y solución salina (con sal adicional) y se extrajo con 10% metanol en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar (2-dietilaminoetil)-amida de ácido 2-formil-5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico.

Una mezcla de 5-bromo-2-oxindol (106 mg, 0.5 mmol), (2-dietilamino-etil)-amida de ácido 2-formil-5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico (126 mg, 1 equiv.) y piperidina (0.2 mL) en etanol (2 mL) se calentó en un tubo sellado a 80°C

durante 1 hr y luego se enfrió. El precipitado se recolectó por filtrado al vacío, se lavó con etanol y acetato de etilo y se secó para dar el compuesto del título como un sólido anaranjado.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.62 (s, 1H, N*H*), 11.11 (br s, 1H, N*H*), 8.54 (s, 1H, H-vinil), 8.1 (m, 1H, CON*H*CH_2), 7.49 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 2.2 & 8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.24 Hz, 1H), 3.31 (m, 2H, HNC$H_2$$CH_2$), 2.59 (m, 6H, 3xC$H_2$), 2.36 (s, 3H, C$H_3$), 0.99 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H, N(CH_2CH_3)$_2$).

MS *m/z* 445/ 447 [M^+ y M^++2].

Ejemplo 1 (de la Tabla 3)

Ácido 3-[5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se calentaron 4-(2-Carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol (4.5 g), 4.2 g de 5-cloro-2-oxindol, y 2.9 mL de piperidina en 50 mL de etanol a 95 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en acetona y el precipitado amarillo se filtró, se lavó con etanol frío, ácido clorhídrico acuoso 2 N y agua a pH 6 luego se secó en un horno de vacío durante la noche para dar 7.2 g del compuesto del título (86%) como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.31 (s, br, 1H, NH-1'), 12.06 (s, br, 1H, COH), 10.88 (s, br, 1H, NH-1), 7.93 (d, *J* = 1.88Hz, 1H, H-4), 7.75 (s, 1H, H-vinil), 7.19 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-2'), 7.1 (dd, b, *J* = 1.88,8.40 Hz, 1H, H-6), 6.84 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H, H-7), 2.65 (t, *J* = 7.44 Hz, 2H, CH_2CH_2COH), 2.46 (t, *J* = 7.44 Hz, 2H, CH_2CH_2COH), 2.28 (s, 3H, CH_3).

Ejemplo 2 (de la Tabla 3)

217

Ácido 3-[5-(6-Metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se calentaron 4-(2-Carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol (190 mg), 163 mg de 6-metoxi-2-oxindol, y 2 gotas de piperidina en 2 mL de etanol a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en un horno de vacío para dar 140 mg del compuesto del título (43%) como un sólido marrón.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.1 (s, br, 1H, NH-1'), 12.04 (s, br, 1H, COH), 10.76 (s, br, 1H, NH-1), 7.63 (d, *J* = 8.29Hz, 1H, H-4), 7.46 (s, 1H, H-vinil), 7.07 (d, *J* = 3.03 Hz, 1H, H-2'), 6.55 (dd, *J* = 2.32, 8.29Hz, 1H, H-5), 6.43 (d, *J* = 2.32 Hz, 1H, H-7), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 2.63 (t, *J* = 7.31 Hz, 2H, CH_2CH_2COH), 2.45 (t, *J* = 7.31 Hz, 2H, CH_2CH_2COH), 2.23 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 327 ($[M+1]^+$, 100).

Ejemplo 3 (de la Tabla 3)

Ácido 3-[5-(5-Cloro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se calentaron 3-(2-Carboxietil)-2,4-dimetil-5-formilpirrol (220 mg), 147 mg de 5-cloro-2-oxindol, y 2 gotas de piperidina en 2 mL de etanol a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso. 6N El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en un horno de vacío para dar 172 mg del compuesto del título (50%) como un sólido marrón.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.42 (s, br, 1H, NH-1'), 12.03 (s, br, 1H, COH), 10.80 (s, br, 1H, NH-1), 7.87 (d, *J* = 2.06Hz, 1H, H-4), 7.67 (s, 1H,

H-vinil), 7.06 (dd, *J* = 2.06, 8.3Hz, 1H, H-6), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-7), 2.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH_2CH_2COH), 2.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH_2CH_2COH), 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.27 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 345 ($[M+1]^+$, 64).

Ejemplo 4 (de la Tabla 3)

Ácido 3-[4-Metil-5-(2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se colocó metal de sodio (1.5 g) en un balón de tres picos de 3 l equipado con un termómetro, condensador de reflujo y agitación mecánica y se colocó en un baño de aceite. Se agregó etanol absoluto (1 L) con agitación. Cuando el sodio se hubo disuelto, se agregaron 350 g de pentan-2,4-diona toda de una vez y luego 310 g de acrilato de etilo se añadieron durante 30 minutos. La mezcla se sometió a reflujo durante 2.5 horas y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó ácido acético glacial (3 mL) y el solvente se eliminó por evaporación giratoria. El residuo se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomea y se destiló en un destilador con película húmeda a 0.1 mm. El destilado se volvió a destilar usando una columna de vacío encamisada de 10 pulgadas Vigreux para dar 518 g de 5-acetil-4-oxohexanoate de etilo, BP 84 - 92 °C a 0.2 - 0.7 mm.

A un balón de tres picos de 5 L equipado con un termómetro y un agitador mecánico y calentado en un baño de vapor se agregron 350 g 5-acetil-4-oxohexanoate de etilo, 329 g de clorhidrato de aminomalonato de etilo 133 g acetato de sodio y 1.2 L de ácido acético . La mezcla se calentó a 99 °C durante 37 minutos. A los 62 °C, la evolución de dióxidode carbono ya era rápida. Después de un total de 35 minutos a 99 °C la evolución del gas, CO_2 ya se había desacelerado notablemente. Después de otra hora, la mezcla se

210

enfrió, el cloruro de sodio se eliminó por filtrado al vacío, y el solvente se evaporó. El residuo se mezcló con 1 L de agua fría. El precipitado se recolectó por filtrado al vacío, se lavó con 400 mL de agua, y se disolvió en 1 L de etanol. caliente al 95 % La solución se trató con 20 g de Darco G-60, se filtró en caliente, y se enfrió a temperatura ambiente. El sólido cristalino se recolectó por filtrado al vacío, se lavó dos veces en el filtro con 200 mL de 50 % etanol y se secó bajo vacío a 70 °C para dar 285 g (64 % de rendimiento) de 2-etoxicarbonil-4-(2-etoxicarboniletil)-3,5-dimetilpirrol. El filtrado se refrigeró durante la noche para dar otros 53.1 g (11.9 % de rendimiento) de producto con un rendimiento total de 75.9 %).

Se colocaron 2-Etoxicarbonil-4-(2-etoxicarboniletil)-3,5-dimetilpirrol (285 g) y 3500 mL de etiléter en un matraz con 3 picos de 5 L equipado con un agitador mecánico, un condensador de reflujo y un embudo de adición y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó cloruro de sulfurilo (435 g) por goteo durante145 minutos. A medida que se efectuaba la adición la mezcla se tornó turbia y verdosa, luego se hizo límpida. Al final de la adición la mezcla era límpida y ligeramente amarilla. La mezcla se agitó durante 1 hora más y luego se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se evaporó en un evaporador giratorio, se diluyó con 1500 mL de éter, y se evaporó nuevamente. La dilución y evaporación se repitieron nuevamente. El residuo se agregó a 8 L de agua con 802 g de ácido acético y 535 g de hidróxido de sodio. La mezcla se calentó brevemente a 85 °C y luego se dejó enfriar durante la noche con agitación. La capa acuosa, que contenía sólidos, se separó y se extrajo con 800 mL de éter. Los sólidos y la capa etérica se añadieron a 2.5 L de agua con 300 g de carbonato de sodio, se agitó durante 1 hora y se filtró para eliminar

una pequeña cantidad (~ 7 g) de sólido. Se agregó Ácido sulfuroso (137 g) a la mezcla y el precipitado resultante se lavó dos veces con 250 mL de agua y se secó bajo vacío para dar 56.4 g de producto. Se agregó ácido sulfuroso (92 g) al filtrado y el precipitado resultante se lavó dos veces con 0.5 L de agua y se secó bajo vacío para dar 220 g de producto para dar un total de 276.4 g (86.8 % de rendimiento) de 2-carboxi-5-etoxicarbonil-3-(2-etoxicarboniletil)-4-metilpirrol.

Se calentaron 2-Carboxi-5-etoxicarbonil-3-(2-etoxicarboniletil)-4-metilpirrol (50.5 g) y 400 ml solución de hidróxido de sodio al 10 % a 180 °C en un autoclave Parr durante 90 minutos. Este proceso se repitió 4 veces más hasta que se hubo tratado un total de 252.5 g de 2-carboxi-5-etoxicarbonil-3-(2-etoxicarboniletil)-4-metilpirrol. Las cinco soluciones se combinaron y se evaporaron hasta obtener un volumen de aproximadamente 1.8 L de un residuo negro espeso. La mezcla se enfrió a 10 °C en un baño de agua y se añadió lentamente ácido sulfúrico al 50 % de modo de mantener la temperatura a < 20 °C hasta que el pH era de 2. Se agregó etiléter (1400 mL), la mezcla se filtró y el precipitado se separó. El precipitado se extrajo en un extractor Soxhlet con 500 mL de éter. La capas de éter combinadas se lavaron con 250 mL de agua seguido por 150 mL de agua. Las capas de agua combinadas se volvieron a extraer con 150 mL de éter. Todas las capas de éter se evaporaron y el residuo se secó para dar 123.5 g de 3-(2-carboxietil)-4-metilpirrol.

Se mezcló 3-(2-Carboxietil)-4-metilpirrol (123 g) con 1500 mL de etiléter y 250 mL de metanol en en un matraz receptor agitado magnéticamente. Se equipó otro balón de 3 picos de 3 L con agitación magnética, un cabezal de destilación y un condensador que desemboca en la entrada del matraz receptor,

121

y se calentó en un baño de agua . en el balón de 3 L se colocaron 240 g de Diazald disueltos en 1800 mL de etiléter y una solución de73 g de hidróxido de potasio disuelto en 360 mL de 95 % etanol y 112 mL de agua. El balón de 3 L se agitó y se calentó a 65 - 75 °C en un baño de agua y la mezcla de diazometan-éter se destiló en el matraz receptor en agitación durante aproximadamente 2.5 horas. Se agregó etiléter (200 mL) al balón de 3 L y la destilación continuó hasta finalizarse. El martaz receptor se agitó durante otros 30 minutos y luego se agregaron 10 mL de ácido acético. La mezcla se extrajo dos veces con 500 mL de agua, luego dos veces con 200 mL de bicarbonato de sodio saturado. La capa etérica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se destiló para dar un residuo fluido oscuro. El residuo se destiló dos veces a través de una columna Vigreux de 4 pulgadas y una vez a través de una columna encamisada de vacio Vigreux de 10 pulgadas para dar 108 g (80.6 % de rendimiento) de 3-(2-etoxicarboniletil)-4-metilpirrol. P.E. 108 - 113 °C a 0.5 mm.

Se cargó dimetilformamida en un balón con 3 picos de 500 mL equipado con agitación mecánica, un termómetro y un embudo y se mantuvo bajo un atmósfera de nitrógeno. El recipiente se enfrió a 0 °C y se agregarpm 58.4 mL de oxicloruro de fósforo por goteo durante 80 minutos. Se agregó dicloroetano (280 mL) y la mezcla se dejó tomar la tempertura ambiente y luego se enfrió a -10 °C. Se agregó 3-(2-metoxicarbonil-etil)-4-metilpirrol (55.7 g) disuelto en 80 mL en dicloroetano por goteo durante 1 hora y la mezcla se agitó durante otros 35 minutos. La mezcla se evaporó a < 30 °C. El residuo fluido se virtió en 2700 mL de solución de hidróxido de sodio 2N enfriada con hielo. La solución resultante se calentó a 88 °C durante 20 minutos y luego se mantuvo a esta

temperatua durante otros 30 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con 200 mL de etiléter. La solución acuosa se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 3.5 por añadido lento de aproximadamente 1350 mL de ácido clorhídrico 5N . El precipitado amarillo se recolectó por filtrado al vacío, se lavó cuatro veces con 100 mL de agua, y se secó en un horno de vacío a temperatura ambiente para dar 54.4 g (90.2 % de rendimiento) de 4-(2-carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol crudo.

El material crudo se colocó en una mezcla a reflujo de 425 mL de etanol y 700 mL de etiléter y se filtró en caliente para eliminar un residuo insoluble, que se retuvo. El filtrado se colocó en el freezer y el precipitado resultante se recolectó por filtración al vacío y se lavó con 50 mL de éter. El filtrado se utilizó para extraer nuevamente el residuo insoluble, se filtró en caliente y se guardó en el freezer. El precipitado resultante y el primer precipitado se combinaron para dar 26.1 g de 4-(2-carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol en forma de polvo marrón, PF 149.0 - 150.3 °C. El filtrado se combinó con el filtrado de una preparación previa y se concentró para dar 43 g de un sólido marrón. El sólido se introdujo en una mezcla a reflujo de 500 ml éter y 100 mL etanol, se filtró. El filtrado se trató con Norit a reflujo y se filtró en caliente nuevamente. El filtrado se guardó en el freezer para dar 3 cosechas adicionales de 4-(2-carboxietil)-2-formil-3-etilpirrol, 7.7 g, PF 148 - 151 °C, 3.2 g PF 128 - 134 °C y 4.1 g, PF 148.2 - 150.0 °C.

Se calentaron 4-(2-Carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol (9.0 g) y 6.0 g de 2-oxindol en 50 mL de etanol a 70 °C en un matraz con 3 picos de 250 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y agitación magnética. Cuando aún más de los sólidos se habían disuelto, se añadieron lentamente

4.5 g de piperidina y la mezcla se sometió a reflujo durante 4 horas. Se añadió lentamente ácido acético (12 mL) resultando en un precipitado copioso. La mezcla se sometió a reflujo durante 5 minutos, se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se recolectó por filtración al vacío y se lavó con 30 mL de etanol. El precipitado se lavó en forma de lechada a reflujo en 30 mL de etanol, se enfrió a temperatura ambiente, se recolectó por filtrado al vacío, se lavó con 20 mL de etanol y se secó bajo vacío para dar 11.9 g (80 % de rendimiento) de 3-[4-(2-carboxietil)-3-metilpirrol-2-metilidenil]-2-indolinona, SU6663, como un sólido anaranjado.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.29 (s, br, 1H, NH-1'), 12.05 (s, br, 1H, COH), 10.78 (s, br, 1H, NH-1), 7.73 (d, *J* = 7.43Hz, 1H, H-4), 7.61 (s, 1H, H-vinil), 7.13 (d, *J* = 2.75 Hz, 1H, H-2'), 7.10 (t, *J* = 7.43 Hz, 1H, H-6), 6.97 (t, *J* = 7.43 Hz, 1H, H-5), 6.85 (d, *J* = 7.43 Hz, 1H, H-7), 2.64 (t, *J* = 7.38 Hz, 2H, CH_2CH_2COH), 2.46 (t, *J* = 7.38 Hz, 2H, CH_2CH_2COH), 2.25 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 297 ($[M+1]^+$, 100).

Ejemplo 5 (de la Tabla 3)

Ácido 3-[2,4-Dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se agitaron mecánicamente 2,4-Dimetil-5-etoxicarbonil-3-(2-etoxicarboniletil)-pirrol (1.07 kg) y 3.2 L de hidróxido de sodio 5 N en un balón con 3 picos de 12 L equipado con a condensador de reflujo y an un embudo de adición y se calentó en un baño de aceite. La mezcla se sometió a reflujo durante 3 horas después de las cuales la temperatura interna era de 96 °C, todos los sólidos se disolvieron y la cromatografía en capa delgada indicó que la hidrólisis había finalizado. El baño caliente se eliminó y la mezcla se enfrió a

124

50 °C en en un baño de agua. se añadió lentamente ácido 1clorhídrico 2N (~1.3 L). Después de que se agregó aproximadamente 50% del ácido comenzó la evolución del gas y la temperatura alcanzó los 60 °C. A medida que se añadía más ácido, la evolución del gas aumentaba y se formó un precipitado amarillo. El pH final se ajustó a 3.5 con ácido clorhídrico. La mezcla se enfrió en un baño de hielo a 8 °C. Los sólidos se recolectaron por filtrado al vacío, se lavó dos veces con 0.5 L de agua destilada y se secó durante 48 horas en un horno de vacío a 55-60 °C para dar 677 g (101% de rendimiento) de 3-(2-carboxietil)-2,4-dimetilpirrol.

^{1}HNMR (d_6-DMSO) δ 11.9(s, 1H, COH), 9.9(s, 1H, NH), 6.2(s, 1H, aromatic), 2.5 (t, 2H, CH_2), 2.2 (t, 2H, CH_2), 2.0(s, 3H, CH_3), 1.9(s, 3H, CH_3); MP 134-136 °C.

Se enfrió dimetilformamida (28.5 g) en 250 mL de diclorometano en un balón de 3 picos de 1 L equipado con agitación magnética, un termómetro y un embudo dosificador en un baño de hielo y sal a -1 °C. Se colocó Oxicloruro de fósforo (59.3 g) en el embudo dosificador y se agregó lentamente a la mezcla de reacción. El embudo se enjuagó con 25 mL de diclorometano para asegurar que se eliminara todo el oxicloruro de fósforo. La temperatura máxima alcanzada por la mezcla fue de 5 °C. La mezcla se agitó durante 15 minutos durante los cuales la temperatura era de -3 °C. Se agregó en porciones 3-(2-Carboxietil)-2,4-dimetilpirrol sólido (32.6 g) a lo largo de 15 minutos. La temperatura máxima alcanzada por la mezcla fue de 7 °C. La mezcla rojiza-negra se agitó durante 30 minutos más y luego se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 15 °C y se agregaron 300 mL de agua para producir una reacción vigorosa durante la cual aumentó la temperatura. La

mezcla se agitó y se enfrió a 22 °C y las capas se separaron y se guardaron. La capa orgánica se extrajo con 100 mL de agua y las capas acuosas se combinarony se lavó con 50 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se descartaron. La capa acuosa se ajustó a pH 11 con ~180 mL de hidróxido de sodio 10 N . La temperatura se aumentó a 40 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos durante los cuales la temperatura era de 27 °C. La mezcla se acidificó a pH 2 con ~120 mL de ácido clorhídrico 10 N que aumentó la temperatura a 30 °C. Se agregó acetato de etilo (150 mL) y la mezcla se agitó para extraer el producto. Durante la agitación apareció una cantidad considerable de sólido negro en la superficie de la capa acuosa. La capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa y los sólidos se extrajeron dos veces con 100 mL de acetato de etilo. El sólido aún presente se recolectó por filtrado al vacío, se lavó a fondo con agua y se secó bajo vacío a 40 °C para dar 12 g (31 % de rendimiento) de 3-(2-carboxietil)-2,4-dimetil-5-formilpirrol como un sólido negro amarronado. La cromatografía en capa delgada (diclorometano:ácido acético , 95:5, gel de sílice) presentaba una mancha a Rf 0.7 y una mancha coloreada en el origen. Las capas de acetato de etilo se combinaron, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporaron para dar un sólido negro-amarronado que se secó bajo vacío a 40 °C para dar 21 g (55 % de rendimiento, rendimiento total 86 %) de 3-(2-carboxietil)-2,4-dimetil-5-formilpirrol, idéntico en apariencia al sólido anterior por cromatografía en capa delgada.

Como alternativa, se enfrió dimetilformamida (124 mL) en 750 mL de diclorometano en un balón de tres bocas de 5 L equipado con agitación mecánica, un termómetro y un embudo dosificador sobre baño de hielo y sal a -

9 °C. Se agregó rápidamente oxicloruro de fósforo (114 mL) por el embudo dosificador que se enjuagó en la mezcla de reacción con 50 mL de diclorometano. La temperatura máxima alcanzada por la mezcla fue de -4 °C. Se agregó, en porciones, 3-(2-carboxietil)-2,4-dimetilpirrol (133.6 g) sólido sobre un período de 20 minutos. La temperatura máxima alcanzada por la mezcla fue de 3 °C. La mezcla rojiza oscura se calentó a reflujo durante 1 minuto y luego se enfrió a -1°C. La mezcla se enfrió hasta 1 °C y se agregaron rápidamente 800 mL de agua helada. La temperatura máxima alcanzada fue de 15 °C. La capa orgánica se separó y se descartó. El pH de la capa acuosa se ajustó lentamente en un valor de 12 - 13 con ~800 mL de hidróxido de potasio 10 N, con adición de hielo para controlar la temperatura. La temperatura se elevó a 37 °C. La mezcla se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente, en cuyo momento la cromatografía en capa delgada demostró que solamente había trazas de un material de color claro que se originaba con el producto a Rf 0.3. La mezcla se enfrió a 0 °C. La mezcla se acidificó hasta pH 3 con ~600 mL de ácido clorhídrico 10 N, con adición de hielo para controlar la temperatura. La temperatura máxima alcanzada fue de 10 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora sobre frío. El sólido se recolectó por filtrado al vacío, se lavó 4 veces con 100 mL de agua y se secó bajo vacío a 50 - 60 °C para dar 140.6 g (90 % de rendimiento) de 3-(2-carboxietil)-2,4-dimetil-5-formilpirrol como un sólido marrón.

^{1}HNMR (d_6-DMSO): δ 12.0(s, 1H, COOH), 11.3(s, 1H, NH), 9.4(s, 1H, CHO), 2.6 (t, 2H, CH_2), 2.3 (t, 2H, CH_2), 2.2(s, 3H, CH_3), 2.1(s, 3H, CH_3). MP 145-147 °C.

Se disolvió 3-(2-carboxietil)-2,4-dimetil-5-formilpirrol (18.2 g) y 11.7 g de

227

2-oxindol en 100 mL de etanol por calentamiento en un balón de 250 mL equipado con a agitador magnético y un condensador de reflujo sobre un baño de aceite. Se agregó pirrolidina (7.0 g) y la mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 2 horas en cuyo momento se observó la presencia de una gran cantidad de un sólido marrón-negro. La cromatografía en capa delgada (acetato de etilo:etanol:ácido acético 96:2:2, gel de sílice) demostró la ausencia del material inicial oxindol. Se agregaron ocho mL de ácido acético y la mezcla fue sometida a reflujo durante 15 minutos. La mezcla espesa se diluyó con 50 mL de etanol y se enfrió a 10 °C. El sólido se recolectó por filtración al vacío y se lavó con 50 mL de etanol. El sólido se agitó en 125 ml de etanol a reflujo durante 10 minutos, se enfrió a 10 °C, se recogió por filtración al vacío y se lavó con 50 mL de etanol. El producto se secó durante toda la noche a 45 °C bajo vacío para dar 25.5 g (88 % de rendimiento) de 3-[2,4-dimetil-3-(2-carboxietil) pirrol-5-metilidenil]-2-indolinona como un sólido anaranjado.

Como alternativa, se agitó una mezcla de ácido 3-(5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-il)-propiónico (10 g, 51 mmol), 2-oxindol (6.5 g, 49 mmol) e hidróxido de sodio (40 g, 58 mmol) disuelto en 50 ml de agua, a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se acidificó hasta pH 3 con ácido clorhídrico 12 N. El sólido que precipitó se recolectó por filtrado al vacío, se lavó con 10 ml de agua y se secó bajo vacío durante la noche. La lechada sólida cruda se lavó dos veces con etanol caliente. El sólido se recogió luego por filtrado al vacío, se lavó con 10 ml de etanol y se secó bajo vacío para dar 13.8 g (91%) de ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.38 (s, br, 1H, NH-1'), 12.05 (s, br,

228

1H, COOH), 10.70 (s, br, 1H, NH-1), 7.69 (d, *J* = 7.39 Hz, 1H, H-4), 7.53 (s, 1H, H-vinilo), 7.06 (t, *J* = 7.39 Hz, 1H, H-6), 6.95 (t, *J* = 7.39 Hz, 1H, H-5), 6.85 (d, *J* = 7.39 Hz, 1H, H-7), 2.63 (t, *J* = 7.45 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.34 (t, *J* = 7.45 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.28 (s, 3H, CH_3), 2.24 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 311 ($[M+1]^+$, 100).

Ejemplo 6 (de la Tabla 3)

Ácido 3-[5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se suspendió 2-oxindol (53.3 g) en 640 mL de acetonitrilo y la mezcla se enfrió a 7 °C sobre baño de hielo con agitación mecánica. Se agregó N-bromosuccinimida (74.8 g) sólida en porciones sobre un período de 20 minutos. Después de agregar aproximadamente un tercio de la N-bromosuccinimida (sobre un período de 5 minutos), la temperatura había aumentado a 12 °C. La adición se detuvo hasta que la temperatura de la mezcla había caído en 10 °C. Se restableció la adición manteniendo la temperatura debajo de 12 °C. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora a 10 °C y luego durante 1 hora adicional al tiempo que se dejaba que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente. El precipitado se recolectó por filtrado al vacío, se lavó con 80 mL de etanol y luego se secó durante 20 minutos en el embudo de filtración para obtener un producto que contenía 2-oxindol 6.4 % determinado por HPLC. El sólido se suspendió en 1440 mL de etanol desnaturalizado y la lechada se lavó con agitación y a reflujo durante 5 minutos en cuyo momento se había disuelto una mayor cantidad de sólido had. La mezcla se enfrió sobre un baño de hielo hasta 13 °C. El producto sólido se recolectó por filtrado al vacío, se lavó con 80 mL de etanol y se secó bajo vacío para dar 57.7 g (68.0

%) de 5-bromo-2-oxindol que contenía 2-oxindol 1.13 % determinado por HPLC. El lavado de la lechada con un 30 % menos de etanol permitió obtener un mejor rendimiento (88 %) pero contenía más 2-oxindol (1.76 %).

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 10.44 (s, br, 1H, NH-1), 7.32-7.36 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.50 Hz, 1H, H-7), 3.5 (s, 2H, CH_2); MS *m/z* 212.1/ 214.1 (M^+ / $[M+2]^+$).

Se calentó 4-(2-carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol (90 mg), 106 mg de 5-bromo-2-oxindol, y 75 µL de piperidina en 2 mL de etanol se calentaron a 95 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 2 N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en horno de vacío para obtener 120 mg (64%) del compuesto del título como un sólido marrón.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.31 (s, br, 1H, NH-1'), 12.06 (s, br, 1H, COOH), 10.90 (s, br, 1H, NH-1), 8.06 (s, br, 1H, H-4), 7.75 (s, 1H, H-vinilo), 7.23 (d, br, *J* = 8.50 Hz, 1H, H-6), 7.19 (d, *J* = 2.84 Hz, 1H, H-2'), 6.80 (d, br, *J* = 8.50 Hz, 1H, H-7), 2.65 (t, *J* = 7.65 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.46 (t, *J* = 7.65 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.28 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* 375.1/ 377.2 (M^+ / $[M+2]^+$).

Ejemplo 7 (de la Tabla 3)

Ácido 3-[5-(5-iodo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se suspendió 2-oxindol (82.9 g) en 630 mL de ácido acético y la mezcla se agitó mecánicamente y se enfrió a 10 °C sobre baño de hielo. Se agregó N-iodosuccinimida (175 g) sólida en porciones sobre un período de 10 minutos. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora a 10 °C. En este momento el sólido en suspensión, que siempre estaba presente, se volvió

muy espeso. El sólido se recolectó por filtrado al vacío, se lavó con 100 mL de ácido acético 50 % en agua y luego con 200 mL de agua y se secó durante 20 minutos en el embudo de filtración. El producto se secó bajo vacío para dar 93.5 g (36 %) de 5-iodo-2-oxindol que contenía aproximadamente 2-oxindol 5 % determinado por NMR de protones.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 10.45 (s, 1H, NH-1), 7.49 (s, 1H, H-4), 7.48 (d, *J* = 8.10 Hz, 1H, H-6), 6.64 (d, *J* = 8.10 Hz, 1H, H-7), y 3.46 (s, 2H, CH_2-3); MS *m/z* 258 $[M-1]^+$.

Se calentó 4-(2-carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol (90 mg), 130 mg de 5-iodo-2-oxindol, y 75 µL de piperidina en 2 mL de etanol a 95 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 2 N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en horno de vacío para dar 162 mg (77%) del compuesto del título como un sólido marrón.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.30 (s, br, 1H, NH-1'), 12.06 (s, br, 1H, COOH), 10.88 (s, br, 1H, NH-1), 8.18 (s, br, 1H, H-4), 7.73 (s, 1H, H-vinilo), 7.40 (d, br, *J* = 8.03 Hz, 1H, H-6), 7.19 (d, *J* = 2.94 Hz, 1H, H-2'), 6.69 (d, br, *J* = 8.03 Hz, 1H, H-7), 2.65 (t, *J* = 7.40 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.46 (t, *J* = 7.40 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.28 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* 423 $[M+1]^+$.

Ejemplo 8 (de la Tabla 3)

Ácido 3-[4-metil-5-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se agregó oxalato de dietilo (30 mL) en 20 mL de éter seco bajo agitación a 19 g de etóxido de potasio suspendido en 50 mL de éter seco. La mezcla se enfrió sobre baño de hielo y se agregaron lentamente 20 mL de 3-

nitro-o-xileno en 20 mL de éter seco. La mezcla roja oscura espesa se calentó a reflujo durante 0.5 hs, se concentró hasta obtener un sólido rojo oscuro y se trató con hidróxido de sodio 10 % hasta disolver aún más el sólido. La mezcla roja oscura se trató con peróxido de hidrógeno 30 % hasta que el color rojo cambió a amarillo. Como alternativa, la mezcla se trató con hidróxido de sodio 10% y peróxido de hidrógeno 30% hasta que ya no se observaba el color rojo oscuro. El sólido se filtró y el filtrado se acidificó con ácido clorhídrico 6 N. El precipitado resultante se recolectó por filtrado al vacío, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar 9.8 g (45 % de rendimiento) de ácido 2-metil-6-nitrofenilacético como un sólido blancuzco. El sólido se hidrogenó en metanol sobre paladio sobre carbón 10 % para dar 9.04 g de 4-metil-2-oxindol como un sólido blanco.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 10.27 (s, br, 1H, NH-1), 7.06 (t, *J* = 7.71 Hz, 1H, H-6), 6.74 (d, *J* = 7.73 Hz, H-5), 6.63 (d, *J* = 7.73 Hz, 1H, H-7), 3.36 (s, 2H, CH_2), 2.18 (s, 3H, CH_3).

Se calentó 4-(2-carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol (90 mg), 74 mg de 4-metil-2-oxindol y 75 μL de piperidina en 2 mL de etanol a 95 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en horno de vacío para dar 80 mg (52%) del compuesto del título como un sólido marrón.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.33 (s, br, 1H, NH-1'), 10.84 (s, br, 1H, NH-1), 7.54 (s, 1H, H-vinilo), 7.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-2'), 7.01 (t, *J* = 7.75 Hz, 1H, H-6), 6.79 (d, *J* = 7.75 Hz, H-5), 6.74 (d, *J* = 7.75 Hz, 1H, H-7), 2.64 (t, *J* = 7.65 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.57 (s, 3H, CH_3), 2.42 (t, *J* = 7.65 Hz, 2H,

CH_2CH_2COOH), 2.19 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 311 ($[M+1]^+$, 100).

Ejemplo 9 (de la Tabla 3)

Ácido 3-[4-metil-5-(5-metil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se calentó 5-metilisatina (15.0 g) y 60 mL de hidrazina hidrato a 140 - 160 °C durante 4 horas. La cromatografía en capa delgada (acetato de etilo:hexano 1:2, gel de sílice) mostró que no quedaba material inicial. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en 300 mL de agua helada y se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 6 N. Después de dejar en reposo a temperatura ambiente durante 2 días, el precipitado se recolectó por filtrado al vacío, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar 6.5 g (47 % de rendimiento) de 5-metil-2-oxindol.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 10.20 (s, br, 1H, NH-1), 6.99 (s, 1H, H-4), 6.94 (d, *J* = 8.11 Hz, 1H, H-6), 6.68 (d, *J* = 8.11 Hz, 1H, H-7), 3.39 (s, 2H, CH_2-3), y 2.22 (s, 3H, CH_3-5).

Se calentó 4-(2-carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol (90 mg), 74 mg de 5-metil-2-oxindol y 75 µL de piperidina en 2 mL de etanol a 95 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en horno de vacío para dar 65 mg (42%) del compuesto del título como un sólido marrón.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.30 (s, br, 1H, NH-1'), 12.05 (s, br, 1 H, COOH), 10.67 (s, br, 1H, NH-1), 7.57 (s, 2H, H-vinilo, H-4), 7.12 (d, *J* = 2.65 Hz, 1H, H-2'), 6.91 (d, *J* = 7.82 Hz, 1H, H-6), 6.74 (d, *J* = 7.82 Hz, 1H, H-7),

2.65 (t, *J* = 6.94 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.46 (t, *J* = 6.94 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.30 (s, 3H, CH_3), 2.25 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 311 ($[M+1]^+$, 100).

Ejemplo 10 (de la Tabla 3)

Ácido 3-[5-(5,6-dimetoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se calentó 4-(2-carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol (90 mg), 97 mg de 5,6-dimetoxi-2-oxindol y 75 µL de piperidina en 2 mL de etanol a 95 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en horno de vacío para dar 104 mg (58%) del compuesto del título como un sólido marrón.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.19 (s, br, 1H, NH-1'), 12.05 (s, br, 1 H, COOH), 10.53 (s, br, 1H, NH-1), 7.46 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.02 (s, 1H, H-2'), 6.45 (s, 1H), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 2.59 (t, *J* = 7.43 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.44 (t, *J* = 7.43 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.22 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* 357 $[M+1]^+$.

Ejemplo 11 (de la Tabla 3)

Ácido 3-[5-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se calentó 4(2-carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol (200 mg), 167.6 mg de 6-cloro-2-oxindol y 166 µL de piperidina en 2 mL de etanol a 95 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en horno de vacío para dar 246 mg (74%) del compuesto del título

como un sólido marrón.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.22 (s, br, 1H, NH-1'), 12.09 (s, br, 1 H, COOH), 10.95 (s, br, 1H, NH-1), 7.78 (d, *J* = 7.95 Hz, 1H, H-4), 7.66 (s, 1H, H-vinilo), 7.18 (d, *J* = 2.64 Hz, 1H, H-2'), 7.01 (dd, *J* = 1.90, 7.95 Hz, 1H, H-5), 6.86 (d, *J* = 1.90 Hz, 1H, H-7), 2.65 (t, *J* = 7.14 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.45 (t, *J* = 7.14 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.26 (s, 3H, CH_3).

Ejemplo 12 (de la Tabla 3)

Ácido 3-[4-(2-carboxietil)-3-metil-1*H*-pirrol-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-carboxílico, metiléster

El compuesto 5-iodo-2-oxindol (17 g) fue sometido a reflujo con 2 g de diacetato de paladio, 18.2 de trietilamina, 150 mL de metanol, 15 mL de dimetilsulfóxido y 2.6 g de DPPP bajo atmósfera saturada con monóxido de carbono. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador y se concentró el filtrado. El concentrado fue sometido a cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo 30% en hexano. Las fracciones que contenían producto fueron concentradas y se dejaron en reposo. El producto precipitó y se recogió por filtración al vacío para dar 0.8 g (7%) de 5-metoxicarbonil-2-oxindol como un sólido blancuzco.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 10.70 (s, br, 1H, NH-1), 7.83 (dd, *J* = 1.77, 8.29 Hz, 1H, H-6), 7.77 (s, br, 1H, H-4), 6.89 (d, *J* = 8.29 (Hz, 1H, H-7), 3.80 (s, 3H, $COOCH_3$-5), 3.51 (s, 2H, CH_2-3).

Se calentó 4-(2-carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol (90.6 mg), 88.6 mg de 5-metoxicarbonil-2-oxindol y 75 μL de piperidina en 2 mL de etanol a 95 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6 N. El precipitado se filtró, se lavó con

agua a pH 6 y se secó en horno de vacío para dar 123 mg (69%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.27 (s, br, 1H, NH-1'), 12.0 (s, vbr, 1H, COOH), 11.16 (s, br, 1H, NH-1), 8.36 (s, br, 1H, H-4), 7.80 (s, 1H, H-vinilo), 7.40 (dd, *J* = 1.80, 8.14 Hz, 1H, H-6), 7.20 (d, *J* = 2.91 Hz, 1H, H-5'), 6.96 (d, *J* = 8.14 Hz, 1H, H-7), 3.84 (s, 3H, $COOCH_3$), 2.66 (t, *J* = 7.55 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.46 (t, *J* = 7.55 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.30 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 355 ($[M+1]^+$, 100).

Ejemplo 13 (de la Tabla 3)

Ácido 3-[4-(2-carboxi-etil)-3-metil-1*H*-pirrol-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-carboxílico

Se agregó 2-oxindol (6.7 g) a una suspensión agitada de 23 g de cloruro de aluminio en 30 mL de dicloroetano sobre baño de hielo. Se añadió lentamente cloruro de cloroacetilo (11.3 g) y se observó desarrollo de cloruro de hidrógeno gaseoso. Después de 10 minutos de agitación, la reacción se calentó hasta 40-50 °C durante 1.5 horas. La cromatografía en capa delgada (acetato de etilo, gel de sílice) mostró que no quedaba material inicial. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua helada. El precipitado se recolectó por filtrado al vacío, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar 10.3 g (98 %) de 5-cloroacetil-2-oxindol como un sólido blancuzco.

Se agitó una suspensión de 9.3 g de 5-cloroacetil-2-oxindol en 90 mL de piridina a 80 - 90 °C durante 3 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recolectó por filtración al vacío y se lavó con 20 mL de etanol. El sólido se disolvió en 90 mL de hidróxido de sodio 2.5 N y se agitó a 70 - 80

°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico 0.5N. El precipitado se recolectó por filtración al vacío y se lavó cuidadosamente con agua para dar el 5-carboxi-2-oxindol crudo como un sólido marrón oscuro. Después de dejar en reposo durante la noche, el filtrado dio 2 g de 5-carboxi-2-oxindol como un sólido amarillo. El producto marrón oscuro crudo se disolvió en metanol caliente, el material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para dar 5.6 g de 5-carboxi-2-oxindol como un sólido marrón. El rendimiento combinado fue del 97 %.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 12.56 (s, br, 1H, COOH-5), 10.70 (s, 1H, NH-1), 7.82 (dd, *J* = 1.57, 7.79 Hz, 1H, H-6), 7.74 (s, br, 1H, H-4), 6.87 (d, *J* = 7.79 Hz, 1H, H-7), y 3.53 (s, 2H, CH_2-3). MS *m/z* (intensidad relativa, %) 178 ($[M+1]^+$, 100).

Se calentó 4-(2-carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol (90.6 mg), 88.6 mg de 5-carboxi-2-oxindol y 75 μL de piperidina en 2 mL de etanol a 95 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en horno de vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo-hexano-ácido acético como eluyente para dar 51 mg (30%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.27 (s, br, 1H, NH-1), 12.28 (s, vbr, 2H, 2xCOOH), 11.11 (s, br, 1H, NH-1), 8.34 (d, *J* = 1.36 Hz, 1H, H-4), 7.78 (s, 1H, H-vinilo), 7.40 (dd, *J* = 1.36, 8.20 Hz, 1H, H-6), 7.19 (d, *J* = 3.07 Hz, 1H, H-5'), 6.93 (d, *J* = 8.20 Hz, 1H, H-7), 2.65 (t, *J* = 7.56 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.46 (t, *J* =

7.56 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.29 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* 341.0 $[M+1]^+$.

Ejemplo 14 (de la Tabla 3)

Ácido 3-[4-metil-5-(2-oxo-5-sulfamoil-1,2-dihidroindol-3-iliden-metil)-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

A un balón de 100 mL cargado con 27 mL de ácido clorosulfónico se agregó lentamente 13.3 g de 2-oxindol. La temperatura de reacción se mantuvo debajo de 30 °C durante la adición. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 hs, se calentó a 68 °C durante 1 hs, se enfrió y se vertió en agua. El precipitado se lavó con agua y se secó en horno de vacío para dar 11.0 g de 5-clorosulfonil-2-oxindol (50% de rendimiento) que se utilizó sin purificación adicional.

Se agregó 5-clorosulfonil-2-oxindol (2.1 g) a 10 mL de hidróxido de amonio en 10 mL de etanol y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el sólido se recogió por filtración al vacío para dar 0.4 g (20 % de rendimiento) de 5-aminosulfonil-2-oxindol como un sólido blancuzco.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6); δ 10.67 (s, 1H, NH-1), 7.63 - 7.66 (m, 2H, H-4,6), 7.13 (s, 2H, 5-SO_2NH_2), 6.91 (d, *J* = 8.04 Hz, 1H, H-7), y 3.56 (s, 2H, CH_2-3); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 211 ($[M-1]^+$, 100).

Se calentó 4-(2-carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol (90.6 mg), 106 mg de 5-aminosulfonil-2-oxindol y 75 µL de piperidina en 2 mL de etanol a 95 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en horno de vacío para dar 132 mg (70%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6); δ 13.28 (s, br, 1H, NH-1'), 12.0 (s, vbr, 1H, COOH), 11.15 (s, br, 1H, NH-1), 8.20 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H, H-4), 7.73 (s, 1H, H-vinilo), 7.59 (dd, *J* = 1.60, 8.17 Hz, 1H, H-6), 7.22 (d, *J* = 2.85 Hz, 1H, H-2'), 7.10 (s, 2H, NH_2), 6.98 (d, *J* = 8.17 Hz, 1H, H-7), 2.67 (t, *J* = 7.41 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.46 (t, *J* = 7.41 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), y 2.29 (s, 3H, CH_3).

Ejemplo 15 (de la Tabla 3)

Ácido 3-[4-metil-5-(5-metilsulfamoil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se agitó una suspensión de 3.38 g de 5-clorosulfonil-2-oxindol en 10 mL de metilamina 2 M en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 4 horas, en cuyo momento se observó un sólido blanco. El precipitado se recolectó por filtrado al vacío, se lavó dos veces con 5 mL de agua y se secó bajo vacío a 40 °C durante la noche para dar 3.0 g (88 % de rendimiento) de 5-metilaminosulfonil-2-oxindol.

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 10.87 (s, br, 1H, NH-1), 7.86 (s, br, 1H, 5-SO_2NHCH_3), 7.61 (d, *J* = 7.80 Hz 1H, H-6), 7.32 (d, *J* = 4.67 Hz, 1H, H-4), 6.97 (d, *J*= 7.80 Hz, 1H, H-7), 2.53 (s, 2H, CH_2-3), y 2.36 (s, 3H, 5-SO_2NHCH_3); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 226 (M^+, 100).

Se calentó 4-(2-carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol (90.6 mg), 113 mg de 5-metilaminosulfonil-2-oxindol y 75 µL de piperidina en 2 mL de etanol a 95 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en horno de vacío para dar 163 mg (83%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.30 (s, br, 1H, NH-1'), 12.0 (s, vbr,

1H, COOH), 11.19 (s, br, 1H, NH-1), 8.18 (d, *J* = 1.64 Hz, 1H, H-4), 7.80 (s, 1H, H-vinilo), 7.53 (dd, *J* = 1.64, 8.17 Hz, 1H, H-6), 7.23 (d, *J* = 2.80 Hz, 1H, H-2'), 7.13 (q, *J* = 5.15 Hz, 1H, N*H*CH_3), 7.02 (d, *J* = 8.17 Hz, 1H, H-7), 3.84 (s, 3H, $COOCH_3$), 2.66 (t, *J* = 7.54 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.47 (t, *J* = 7.54 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.41 (d, *J* = 5.15 Hz, 3H, NCH_3), 2.30 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* 390 $[M+1]^+$.

Ejemplo 16 (de la Tabla 3)

Ácido 3-[3-[4-(2-carboxi-etil)-3-metil-1*H*-pirrol-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il]-propiónico

Se trató 5-cloroacetil-2-oxindol (4.18 g) en 30 mL de ácido trifluoroacético sobre baño de hielo con 4.65 g de trietilsilano y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en 150 mL de agua y el precipitado se recogió por filtrado al vacío, se lavó con 50 mL de agua y se secó para dar 2.53 g (65 % de rendimiento) de 5-(2-cloroetil)-2-oxindol como un sólido marrón rojizo.

Se agregó cianuro de potasio (2.0 g) a 15 mL de dimetilsulfóxido y se calentó a 90 °C. Se agregó 5-cloroetil-2-oxindol (3.0 g) disuelto en 5 mL de dimetilsulfóxido, lentamente y bajo agitación y la reacción se calentó a 150 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió, se vertió en agua helada y el precipitado se recogió por filtrado al vacío, se lavó con agua y se secó para dar el producto crudo. El material crudo fue sometido a cromatografía sobre gel de sílice utilizando metanol 5% en cloroformo para dar 1.2 g (42% de rendimiento) del compuesto del título.

El compuesto 5-cianoetil-2-oxindol (4.02 g) en 10 mL de agua que contenía 25 mL de ácido clorhídrico concentrado fue sometido a reflujo durante

240

4 horas. La mezcla se enfrió, se agregó agua y el sólido resultante se recogió por filtrado al vacío, se lavó con agua y se secó para dar 1.9 g (44 % de rendimiento) de 5-carboxietil-2-oxindol como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 12.00 (s, br, 1H, 5-CH_2CH_2COOH), 10.21 (s, 1H, NH-1), 7.05 (s, 1H, H-4), 6.99 (d, *J* = 8.68 Hz, 1H, H-6), 6.69 (d, *J* = 8.68 Hz, 1H, H-7), 3.40 (s, 2H, CH_2-3), 2.74 (t, *J* = 7.44 Hz, 2H, 5-CH_2CH_2COOH), y 2.46 (t, *J* = 7.44 Hz, 2H, -CH_2CH_2COOH).

Se calentó 4-(2-carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol (90.6 mg), 102.6 mg de 5-carboxietil-2-oxindol y 75 µL de piperidina en 2 mL de etanol a 95 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en horno de vacío durante la noche. El sólido crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano-ácido acético para dar 121 mg (66%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.30 (d, *J* = 2.38 Hz, 1H, NH-1'), 12.0 3 (s, vbr, 2H, 2xCOOH), 10.68 (s, br, 1H, NH-1), 7.63 (s, 1H, H-4), 7.59 (s, 1H, H-vinilo), 7.12 (d, *J* = 2.64 Hz, 1H, H-2'), 6.96 (dd, *J* = 1.22, 7.93 Hz, 1H, H-6), 6.75 (d, *J* = 7.93 Hz, 1H, H-7), 2.81 (t, *J* = 7.75 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.65 (t, *J* = 7.75 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.55 (t, *J* = 7.75 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.46 (t, *J* = 7.42 Hz, CH_2CH_2COOH), y 2.26 (s, 3H, CH_3).

Ejemplo 17 (de la Tabla 3)

Ácido 3-[5-(5-etil-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-4-metil-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se suspendió 2-oxindol (3 g) en 1,2-dicloroetano y se trató lentamente

con 3.2 mL de cloruro de acetilo. La suspensión resultante se calentó a 50 °C durante 5 horas, se enfrió y se vertió en agua. El precipitado resultante se recolectó por filtrado al vacío, se lavó copiosamente con agua y se secó bajo vacío para dar 2.9 g (73 % de rendimiento) de 5-acetil-2-oxindol como un sólido marrón.

El compuesto 5-acetil-2-oxindol (2 g) en 15 mL de ácido trifluoroacético sobre baño de hielo fue tratado lentamente con 1.8 g de trietilsilano y luego se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó un mL de trietilsilano y se continuó con la agitación durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y el precipitado resultante se recogió por filtrado al vacío, se lavó copiosamente con agua y se secó bajo vacío para dar 1.3 g (71 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 10.25 (s, br, NH-1), 7.03 (s, 1H, H-4), 6.97 (d, *J* = 8.05 Hz, 1H, H-6), 6.69 (d, *J* = 8.05 Hz, 1H, H-7), 3.40 (s, 2H, CH_2-3), 2.51 (q, *J* = 7.69 Hz, 2H, CH_2CH_3-5), y 1.12 (t, *J* = 7.42 Hz, 3H, CH_2CH_3-5).

Se calentó 4-(2-carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol (90.6 mg), 80.5 mg de 5-etil-2-oxindol y 75 µL de piperidina en 2 mL de etanol a 95 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6 N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en horno de vacío durante la noche. El sólido crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano-ácido acético para dar 52 mg (32%) del compuesto del título.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.31 (s, br, 1H, NH-1'), 12.0 4 (s, vbr, 1H, COOH), 10.66 (s, 1H, NH-1), 7.59 (s, 2H, H-4 y H-vinilo), 7.11 (d, *J* = 3.29 Hz, 1H, H-2'), 6.94 (d, *J* = 7.85 Hz, 1H, H-6), 6.75 (d, *J* = 7.85 Hz, 1H, H-7),

242

2.65 (t, J = 7.66 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.57 (q, J = 7.83 Hz, 2H, CH_3CH_2), 2.46 (t, J = 7.66 Hz, CH_2CH_2COOH), 1.20 (t, J = 7.83, 3H, CH_3CH_2), 2.26 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* 325 $[M+1]^+$.

Ejemplo 18 (de la Tabla 3)

Ácido 3-[5-(5-metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se disolvió hidrato de cloral (9.6 g) en 200 mL agua que contenía 83 g de sulfato de sodio. La solución se calentó hasta 60 °C, se agregó una solución de 11.4 g de clorhidrato de hidroxilamina en 50 mL agua y la mezcla se mantuvo a 60 °C. En un frasco separado, se calentaron 6.4 g de 4-anisidina y 4.3 mL de ácido clorhídrico concentrado en 80 mL de agua a 80 °C. La primera solución se agregó a la segunda y la mezcla resultante fue sometida a reflujo durante 2 minutos, se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente y luego se enfrió sobre baño de hielo. El precipitado color tostado te se recolectó por filtrado al vacío, se lavó con agua y se secó bajo vacío para dar 8.6 g (85% de rendimiento) de N-(2-hidroximinoacetil)anisidina.

Se calentó ácido sulfúrico concentrado (45 mL) que contenía 5 mL de agua a 60 °C y se agregaron 8.6 g de N-(2-hidroximinoacetil)anisidina en una porción. La mezcla agitada se calentó a 93 °C durante 10 minutos y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre 500 g de hielo y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar 5.1 g (65 % de rendimiento) de 5-metoxiisatina como un sólido rojo oscuro.

Se calentó 5-metoxiisatina (5.0 g) y 30 mL de hidrazina hidrato a reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura

ambiente y se agregaron 50 mL de agua. La mezcla se extrajo 3 veces con 25 mL de acetato de etilo, las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar un sólido amarillo. El sólido se agitó en acetato de etilo y se separaron 1.1 g de material insoluble por filtración al vacío y se guardaron. Se demostró que este material era 2-hidrazin-carbonilmetil-4-anisidina. El filtrado se concentró y fue sometido a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano 1:1 para dar 0.7 g de 5-metoxi-2-oxindol como un sólido amarillo sucio. Los 1.1 g de 2-hidrazincarbonilmetil-4-anisidina fueron sometidos a reflujo durante 1 hora en 20 mL de hidróxido de sodio 1 N. La mezcla se enfrió, se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo 3 veces con 25 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar 0.8 g de 5-metoxi-2-oxindol como un sólido amarillo sucio. El rendimiento combinado fue de 1.5 g o 33 %.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 10.13 (s, 1H, NH-1), 6.84 (s, 1H, H-4), 6.72 (d, *J* = 8.68 Hz, 1H, H-6), 6.69 (d, *J* = 8.68 Hz, 1H, H-7), 3.68 (s, 3H, OCH_3-5), 3.41 (s, 2H, CH_2-3). MS *m/z* (intensidad relativa, %) 163 ($[M+1]^+$, 100).

Se calentó 4-(2-carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol (90 mg), 82 mg de 5-metoxi-2-oxindol y 2 gotas de piperidina en 2 mL de etanol a 95 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en horno de vacío durante la noche para dar 110 mg (67%) del compuesto del título como un sólido marrón.

244

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.38 (s, br, 1H, NH-1'), 12.03 (s, vbr, 1H, COOH), 10.57 (s, 1H, NH-1), 7.63 (s, 1H, H-vinilo), 7.42 (d, *J* = 2.46 Hz, 1H, H-4), 7.12 (d, *J* = 3.08 Hz, 1H, H-2'), 6.74 (d, *J* = 8.26 Hz, 1H, H-6), 6.75 (dd, *J* = 2.46, 8.26 Hz, 1H, H-7), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 2.65 (t, *J* = 7.40 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.46 (t, *J* = 7.40 Hz, CH_2CH_2COOH), 2.27 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 327 ($[M+1]^+$, 100).

Ejemplo 19 (de la Tabla 3)

Ácido 3-[5-(5-bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se calentó 3-(2-carboxietil)-2,4-dimetil-5-formilpirrol (97.5 mg), 106 mg de 5-bromo-2-oxindol y 75 µL de piperidina en 3 mL de etanol a 95 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en horno de vacío durante la noche para dar 171 mg (88%) del compuesto del título como un sólido anaranjado.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 12.04 (s, vbr, 1H, COOH), 10.80 (s, br, 1H, NH-1), 8.0 (d, *J* = 2.06 Hz, 1H, H-4), 7.67 (s, 1H, H-vinilo), 7.19 (dd, *J* = 2.06, 8.40 Hz, 1H, H-6), 6.79 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H, H-7), 2.65 (t, *J* = 7.63 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.35 (t, *J* = 7.63 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.27 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 389 ($[M+1]^+$, 100).

Ácido 3-[5-(5-iodo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se calentó 3-(2-carboxietil)-2,4-dimetil-5-formilpirrol (97.5 mg), 130 mg de 5-iodo-2-oxindol y 75 µL de piperidina en 3 mL de etanol a 95 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió

en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en horno de vacío durante la noche para dar 155 mg (71%) del compuesto del título como un sólido anaranjado.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.41 (s, br, 1H, NH-1'), 12.03 (s, br, 1H, COOH), 10.79 (s, br, 1H, NH-1), 8.12 (d, *J* = 1.70 Hz, 1H, H-4), 7.65 (s, 1H, H-vinilo), 7.36 (dd, *J* = 1.70, 7.93 Hz, 1H, H-6), 6.79 (d, *J* = 7.93 Hz, 1H, H-7), 2.64 (t, *J* = 7.76 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.34 (t, *J* = 7.76 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.27 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 437 ([M+1]$^+$, 100).

Ejemplo 20 (de la Tabla 3)

Ácido 3-[5-(5-Iodo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se agitaron 3-(2-Carboxietil)-2,4-dimetil-5-formilpirrol (97.5 mg), 130 mg 5-iodo-2-oxindol, y 75 µL de piperidina en 3 mL de etanol a 95 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en un horno de vacío durante la noche para dar 155 mg del compuesto del título (71%) como un sólido anaranjado.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6) δ 13.41 (s, br, 1H, NH-1'), 12.03 (s, br, 1H, COOH), 10.79 (s, br, 1H, NH-1), 8.12 (d, *J* = 1.70 Hz, 1H, H-4), 7.65 (s, 1H, H-vinil), 7.36 (dd, *J* = 1.70, 7.93 Hz, 1H, H-6), 6.79 (d, *J* = 7.93 Hz, 1H, H-7), 2.64 (t, *J* = 7.76 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.34 (t, *J* = 7.76 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.27 (s, 3H, CH_3).

MS *m/z* (intensidad relativa, %) 437 ([M+1]$^+$, 100).

Ejemplo 21 (de la Tabla 3)

ácido 3-[2,4-Dimetil-5-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-iliden- metil)-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se calentaron 3-(2-Carboxietil)-2,4-dimetil-5-formilpirrol (97.5 mg), 74 mg 4-metil-2-oxindol,and 75 µL piperidina en 3 mL de etanol a 95 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en de ácido clorhídrico acuoso 6 N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en un horno de vacío durante la noche para dar 60 mg (37%) del compuesto del título como un sólido verde.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.41 (s, br, 1H, NH-1'), 12.03 (s, br, 1H, COOH), 10.72 (s, br, 1H, NH-1), 7.50 (s, 1H, H-vinil), 7.01 (t , *J* = 7.82 Hz, 1H, H-6), 6.79 (d, *J* = 7.82 Hz, H-5), 6.74 (d, *J* = 7.82 Hz, 1H, H-7), 2.64 (t, *J* = 7.76 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.56 (s, 3H, CH_3), 2.34 (t, *J* = 7.76 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.18 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 325 ($[M+1]^+$, 100).

Ejemplo 22 (de la Tabla 3)

ácido 3-[2,4-Dimetil-5-(5-metil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se calentaron 3-(2-Carboxietil)-2,4-dimetil-5-formilpirrol (97.5 mg), 74 mg 5-metil-2-oxindol, y 75 µL piperidina en 3 mL de etanol a 95 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en un horno de vacío durante la noche para dar 104 mg (64%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.38 (s, br, 1H, NH-1'), 12.02 (s, br, 1H, COOH), 10.57 (s, br, 1H, NH-1), 7.52 (s, br, 1H, H-4), 7.50 (s, 1H, H-vinil),

6.87 (d, *J* = 7.86 Hz, 1H, H-6), 6.73 (d, *J* = 7.86 Hz, 1H, H-7), 2.63 (t, *J* = 7.49 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.34 (t, *J* = 7.49 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.28 (s, 3H, CH_3), y 2.24 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 325 ($[M+1]^+$, 66).

Ejemplo 23 (de la Tabla 3)

ácido 3-[5-(6-Hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se enfriaron 3.26 g de 6-metoxi-2-oxindol en 60 mL diclorometano a -2 °C y se agregaron 40 mL 1 M de solución de tribromuro de boro en diclorometano por goteo. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se virtió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró , el precipitado que se formó se filtró y luego se secó en un horno de vacío durante la noche para dar 2.56 g del 6-hidroxi-2-oxindol (86% de rendimiento).

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 10.13 (s, 1H, NH-1), 9.22 (s, 1H, OH-6), 6.93 (d, *J* = 7.76 Hz, 1H, H-4), 6.27-6.31 (m, 2H, H-5,7), y 3.29 (s, 2H, CH_2-3); MS *m/z* 150 $[M+1]^+$.

Se calentaron 3-(2-carboxietil)-2,4-dimetil-5-formilpirrol (82 mg), 63 mg 6-hidroxi-2-oxindol, y 48 μL piperidina en 2 mL de etanol a 90 °C durante dos días. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró, y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano-ácido acético para dar 55 mg (40%) del compuesto del título como un sólido marrón oscuro.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.10 (s, br, 1H, NH-1'), 12.0 (s, vbr, 1H, COOH), 10.51 (s, br, 1H, NH-1), 9.41 (s, 1H, OH), 7.44 (d, *J* = 7.83, 1H, H-4), 7.29 (s, 1H, H-vinil), 6.37 (dd, *J* = 2.16, 7.83 Hz, 1H, H-5), 6.33 (d, *J* = 2.16 Hz, 1H, H-7), 2.62 (t, *J* = 7.75 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.32 (t, *J* = 7.75 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.25 (s, 3H, CH_3), 2.20 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* 325 $[M+1]^+$.

Ejemplo 24 (de la Tabla 3)

ácido 3-[5-(6-Metoxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se calentaron 3-(2-carboxietil)-2,4-dimetil-5-formilpirrol (97.5 mg), 82 mg 6-metoxi-2-oxindol y 2 gotas piperidina en 2 mL de etanol a 95 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 2 N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en un horno de vacío durante la noche para dar 130 mg (76%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.15 (s, br, 1H, NH-1'), 11.75 (s, vbr, 1H, COOH), 10.65 (s, br, 1H, NH-1), 7.58 (d, *J* = 8.27, 1H, H-4), 7.29 (s, 1H, H-vinil), 6.37 (dd, *J* = 2.26, 8.27 Hz, 1H, H-5), 6.33 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H, H-7), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 2.62 (t, *J* = 7.67 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.33 (t, *J* = 7.67 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.26 (s, 3H, CH_3), y 2.22 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 341 ($[M+1]^+$, 100).

Ejemplo 25 (de la Tabla 3)

ácido 3-[5-(6-Hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se calentaron 4-(2-carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol (543 mg), 450 mg 6-hidroxi-2-oxindol, y 450 µL piperidina en 10 mL de etanol a 90 °C durante la

noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 2 N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en un horno de vacío durante la noche para dar un sólido marrón.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.05 (s, br, 1H, NH-1'), 10.60 (s, br, 1H, NH-1), 9.4 (s, 1H, OH), 7.49 (d, *J* = 8.08, 1H, H-4), 7.35 (s, 1H, H-vinil), 7.02 (d, *J* = 3.22 Hz, 1H, H- 2'), 6.38 (dd, *J* = 2.28, 8.08 Hz, 1H, H-5), 6.32 (d, *J* = 2.28 Hz, 1H, H-7), 2.62 (t, *J* = 7.67 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.44 (t, *J* = 7.67 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), y 2.21 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 313 ($[M+1]^+$, 60).

Ejemplo 26 (de la Tabla 3)

3,5-dimetoxi-benciléster del ácido 3-[5-(6-Hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se calentaron a 90 °C durante la noche ácido 3-[5-(6-Hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico (100 mg), 56 mg 3,5-dimetoxi- bencilcloruro y 207 mg carbonato de potasio en 2 mL de dimetilformamida anhidra. La mezcla de reacción se enfrió, se virtió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano-ácido acético para dar 39 mg del compuesto del título como un sólido marrón.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.06 (s, br, 1H, NH-1'), 10.60 (s, br, 1H, NH-1), 9.4 (s, br, 1H, OH), 7.49 (d, *J* = 8.03, 1H, H-4), 7.35 (s, 1H, H-vinil), 7.01 (d, *J* = 3.08 Hz, 1H, H- 2'), 6.47 (d, *J* = 2.29Hz, 2H, aromatic), 6.42 (t, *J* = 2.29Hz,

1H, aromatic), 6.38 (dd, *J* = 2.15, 8.03 Hz, 1H, H-5), 6.33 (d, *J* = 2.15 Hz, 1H, H-7), 5.01 (s, 2H, CH_2-Ph), 3.70 (s, 6H, 2xOCH_3), 2.59-2.72 (m, 4H, CH_2CH_2COOH), y 2.20 (s, 3H, CH_3).

Ejemplo 27 (de la Tabla 3)

ácido 3-{5-[6-(3-Metoxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il}-propiónico

Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.7 g) a una mezcla de 5 g de 3- ácido metoxifenilborónico, 3.8 g 5-bromo-2-fluoronitrobenceno y 11 mL de solución 2M de carbonato de sodio en 100 mL de toleuno. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo se lavó con bicarbonato de sodio saturado y luego solución salina, se secó, y se concentró para darun sólido oleoso. El sólido se cromatografió en gel de sílice usando acetato de etilo:hexano (1:6) para dar 4.3 g (77 % de rendimiento) de 4-fluoro-3'-metoxi-3-nitrobifenilo.

Se agregó Malonato de dimetilo (9.7 mL) por goteo a 2.0 g de hidruro de sodio suspended en 50 mL de dimetilsulfóxido. La mezcla se calentó a 100 °C durante 35 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó 4-Fluoro-2'-metoxi-3-nitrobifenilo (4.2 g) en 50 mL dimetilsulfóxido y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se fraguó con 300 mL de solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavó con solución salina, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 3'-metoxi-3-nitrobifenil-4-malonato de dimetilo crudo como un sólido amarillo pálido.

Se calentó 3'-metoxi-3-nitro-bifenil-4-malonato de dimetilo a 110 °C en 45 mL de ácido clorhídrico 6 N durante 4 días y se enfrió. El precipitado se

recolectó por filtración, se lavó con agua y hexano, y se secó para dar 5.3 g de ácido 3'-metoxi-2-nitrobifenil-4- acético como un sólido tostado pálido.

Se disolvió ácido 3'-Metoxi-3-nitrobifenil-4- acético (5.2 g) en metanol y se hidrogenó sobre 0.8 g de paladio sobre carbón al 10 % durante 3 horas a temperatura ambiente. El catalizador se eliminó por filtración, se lavó con metanol y se combinaron y se concentró para dar un sólido marrón. El sólido se cromatografió sobre gel de sílice en acetato de etilo:hexano:ácido acético 33:66:1 para dar 3.0 g (75 % de rendimiento en base a 4-fluoro-3'-metoxi-3-nitrobifenil) de 6-(3-metoxifeny)-2-oxindol como un sólido rosado.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 10.39 (s, br, 1H, NH), 7.35 (t, *J* = 7.85Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.78Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 1.22, 7.8HZ, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.09-7.1 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 1.48Hz, 1H), 6.90-6.93 (m, 1H), 3.8 (s, 3H, OCH3), 3.49 (s, 2H, CH2); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 240.0 ($[M+1]^+$, 100).

Se calentaron 3-(2-carboxietil)-2,4-dimetil-5-formilpirrol (117 mg), 120 mg 6-(3-metoxifenil)-2-oxindol y 3 gotas piperidina en 3 mL de etanol a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en un horno de vacío durante la noche para dar 190 mg (91%) del compuesto del título como un sólido marrón.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.38 (s, br, 1H, NH-1'), 12.04 (s, br, 1H, COOH), 10.79 (s, br, 1H, NH-1), 7.77 (d, *J* = 8.05, 1H, H-4), 7.58 (s, 1H, H-vinil), 7.27 (dd, *J* = 1.49, 8.05 Hz, 1H, H-5), 7.09 (d, *J* = 1.49 Hz, 1H, H-7), 6.89-7.59 (m, 4H), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 2.65 (t, *J* = 7.62 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.35(t, *J* = 7.62 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.30 (s, 3H, CH_3), y 2.27 (s, 3H, CH_3);

MS *m/z* (intensidad relativa, %) 417 ([M+1]$^+$, 75).

Ejemplo 28 (de la Tabla 3)

ácido 3-[5-(6-Bromo-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se agregó malonato de dimetilo (13 mL) por goteo a 2.7 g de hidruro de sodio suspendido en 20 mL dimetilsulfóxido. La mezcla se calentó a 100 °C durante 10 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó 5-Bromo-2-fluoronitrobenceno (5.0 g) en 25 mL de dimetilsulfóxido y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se fraguó con 300 mL de solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavó con cloruro de amonio saturado, agua y solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 4-bromo-2-nitrofenilmalonato de dimetilo crudo como un aceite amarillo pálido.

Se calentó 4-bromo-2-nitrofenilmalonato de dimetilo a 110 °C en 40 mL de ácido clorhídrico 6 N durante 24 horas y se enfrió. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 5.3 g (89 % de rendimiento) de 4-bromo-2-nitrofenilácido acético como un sólidoblancuzco.

Se calentó ácido 4-Bromo-2-nitrofenil acético 0.26 g), 0.26 g polvo de zinc y 3 mL de ácido sulfúrico al 50 % en 5 mL etanol a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con una pequeña cantidad de ácido acético, se concentró para eliminar el etanol, se diluyó con agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con solución salina, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar 0.19 g (90 % de rendimiento) de 6-bromo-2-oxindol

como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 10.45 (s, br, 1H, NH-1), 7.14 (d, *J* = 7.89 Hz, 1H, H-4), 7.09 (dd, *J* = 1.53, 7.89 Hz, 1H, H-5), 6.93 (d, *J* = 1.53 Hz, 1H, H-7), y 3.43 (s, 2H, CH_2-3); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 210 ([M-2]$^+$, 100) y 212 (M^+, 100).

Se calentaron a 90 °C 4-(2-carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol (90 mg), 106 mg 6-bromo-2-oxindol, y 3 gotas de piperidina en 3 mL de etanol durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en un horno de vacío durante la noche para dar 172 mg (92%)of el compuesto del título como un sólido amarillo.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.22 (s, br, 1H, NH-1'), 12.04 (s, br, 1H, COOH), 10.92 (s, br, 1H, NH-1), 7.73 (d, *J* = 8.37, 1H, H-4), 7.67 (s, 1H, H-vinil), 7.18 (d, *J* = 3.22 Hz, 1H, H- 2'), 7.14 (dd, *J* = 1.33, 8.37 Hz, 1H, H-5), 6.99 (d, *J* = 1.33 Hz, 1H, H-7), 2.64 (t, *J* = 7.39 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.46 (t, *J* = 7.39 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.25 (s, 3H, CH_3); MS (APCI) *m/z* 375.0 $[M+1]^+$.

Ejemplo 29 (de la Tabla 3)

Ácido 3-[5-[6-(3-Metoxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-4-metil-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se calentaron a 90 °C durante la noche 4-(2-carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol (90.5 mg), 120 mg 6-(3-metoxifenil)-2-oxindol, y 3 gotas piperidina en 3 mL de etanol . La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en un horno de vacío durante la noche para dar 195 mg (97%) del compuesto del título como un sólido marrón.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.29 (s, br, 1H, NH-1'), 12.07 (s, br, 1H, COOH), 10.88 (s, br, 1H, NH-1), 7.82 (d, *J* = 7.77, 1H, H-4), 7.65 (s, 1H, H-vinil), 7.27 (dd, *J* = 1.41, 7.77 Hz, 1H, H-5), 7.09 (d, *J* = 1.41 Hz, 1H, H-7), 6.89-7.36 (m, 5H), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 2.65 (t, *J* = 7.55 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.47 (t, *J* = 7.55 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.27 (s, 3H, CH_3); MS (APCI) *m/z* 401 $[M-1]^+$.

Ejemplo 30 (de la Tabla 3)

Ácido 3-{5-[6-(3-Etoxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il}-propiónico

Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.8 g) a una mezcla de 4.2 g de ácido 3-etoxifenilborónico, 5.0 g de 5-bromo-2-fluoronitrobenceno y 22 mL de solución 2M de carbonato de sodio en 50 mL tolueno y 50 mL etanol. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas y luegose concentró. Se agregó agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con agua y solución salina, luego se secó y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando 5 % acetato de etilo en hexano para dar 5.3 g (90 % de rendimiento) de 4-fluoro-3'-etoxi-3-nitrobifenilo crudo como aceite amarillol.

Se agregó por goteo malonato de dimetilo (11.4 mL) a 4.0 g de hidruro de sodio suspendido en 20 mL dimetilsulfóxido. La mezcla se calentó a 100 °C durante 10 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó 4-fluoro-3'-etoxi-3-nitrobifenilo crudo (5.3 g) en 25 mL dimetilsulfóxido y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se fraguó con 300 mL de soluición saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavó con agua y solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 3'-etoxi-

3-nitrobifenil-4-malonato de dimetilo crudo como un aceite amarillo.

El 3'-etoxi-3-nitrobifenil-4-malonato dedimetilo crudo se calentó a 100 °C en 60 mL de ácido clorhídrico 6 N por un total de 4 días y se enfrió. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y hexano y se secó para dar 4.7 g (77 % de rendimiento en base a 5-bromo-2-fluoronitrobenceno) de ácido 3'-etoxi-3-nitrobifenil-4- acético crudo como un sólido tostado claro.

Se agregaron limaduras de hierro (2.4 g) en una porción a 4.6 g de ácido 3'-etoxi-3-nitrobifenil-4- acético en 40 mL de ácido acético glacial y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se trató repetidamente con acetato de etilo y se filtró para eliminar el material insoluble. El filtrado se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 N luego con solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 3.5 g (91 % de rendimiento) de 6-(3-etoxifenil)-2-oxindol como un sólido marrón claro.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 10.4 (s, br, 1H, NH), 7.33 (t, *J* = 8.4Hz, 1H, H-3'), 7.35 (d, *J* = 7.77Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 1.3, 7.66HZ, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.69Hz, 1H), 7.07-7.08 (m, 1H), 7.0 (s, br, 1H), 6.9 (dd, *J* = 2.82, 8.08Hz, 1H), 4.08 (q, *J* = 7Hz, 2H, OEt), 3.49 (s, 2H, CH2), 1.34 (t, *J* = 7Hz, 3H, OEt); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 254.2 ($[M+1]^+$, 100).

Se calentaron 3-(2-carboxietil)-2,4-dimetil-5-formilpirrol (97.6 mg), 127 mg 6-(3-etoxifenil)-2-oxindol, y 2 gotas piperidina en 2 mL de etanol a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en un horno de vacío durante la noche para dar 227 mg del compuesto del título (~100%) como un sólido marrón.

256

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.38 (s, br, 1H, NH-1'), 12.06 (s, br, 1H, COOH), 10.81 (s, br, 1H, NH-1), 7.77 (d, *J* = 7.97, 1H, H-4), 7.58 (s, 1H, H-vinil), 7.26 (dd, *J* = 1.35, 7.97 Hz, 1H, H-5), 7.08 (d, *J* = 1.35 Hz, 1H, H-7), 6.87-7.36 (m, 4H), 4.09 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, CH_3CH_2), 2.65 (t, *J* = 7.54 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.47 (t, *J* = 7.54 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.30 (s, 3H, CH_3), 2.26 (s, 3H, CH_3), 1.34 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH_3CH_2); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 431 ($[M+1]^+$, 21).

Ejemplo 31 (de la Tabla 3)

ácido 3-{5-[6-(3-Etoxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-4-metil-1*H*-pirrol-3-il}-propiónico

Se calentaron 4-(2-carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol (90.5 mg), 127 mg 6-(3-etoxifenil)-2-oxindol y 2 gotas piperidina en 2 mL de etanol a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en un horno de vacío durante la noche para dar 200 mg (96%) del compuesto del título como un sólido marrón.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.29 (s, br, 1H, NH-1'), 12.07 (s, vbr, 1H, COOH), 10.88 (s, br, 1H, NH-1), 7.82 (d, *J* = 7.97, 1H, H-4), 7.65 (s, 1H, H-vinil), 7.28 (dd, *J* = 1.20, 7.97 Hz, 1H, H-5), 7.08 (d, *J* = 1.20 Hz, 1H, H-7), 6.87-7.36 (m, 5H), 4.09 (q, *J* = 6.98Hz, 2H, CH_3CH_2), 2.65 (t, *J* = 7.47 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.47 (t, *J* = 7.47 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.27 (s, 3H, CH_3), 1.34 (t, *J* = 6.98Hz, 3H, CH_3CH_2).

Ejemplo 32 (de la Tabla 3)

Ácido 3-[2,4-Dimetil-5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.8 g) a una mezcla de 3.1 g de ácido bencenborónico, 5 g 5-bromo-2-fluoronitrobenceno y 22 mL de solución 2M de carbonato de sodio en 50 mL de tolueno y 50 mL de etanol. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas, se concentró, y el residuo se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y solución salina, se secó, y se concentró para dar un aceite amarillo. El aceite se cromatografió en gel de sílice usando 5% acetato de etilo en hexano para dar 4.75 g (96 % de rendimiento) de 4-fluoro-3-nitrobifenilo como un aceite amarillo.

Se agregó por goteo malonato de dimetilo (10 mL) en 25 mL de dimetilsulfóxido a 3.5 g de hidruro de sodio suspendido en 25 mL dimetilsulfóxido y la mezcla se calentó a 100 °C durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 4.7 g de 4-fluoro-3-nitrobifenilo en 25 mL de dimetilsulfóxido. La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 horas, se enfrió y se fraguó con 300 mL de solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución salina y se evaporaron para dar un aceite amarillo, el dimetil-3-nitrobifenil-4-malonato crudo.

El dimetil-3-nitrobifenil-4-malonato crudo se sometió a reflujo en 30 mL de ácido clorhídrico 6 N durante 24 horas. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó para dar 4.5 g (80 % en base a 4-fluoro-3-nitrobifenilo) de ácido 3-nitrobifenil-4- acético en forma de sólido color crema.

Se añadieron limaduras de hierro (2.6 g) todas de una vez a 4.5 g de ácido 3-nitrobifenil-4- acético en 40 mL de ácido acético. La mezcla se sometió

a reflujo durante 2 horas, se concentró a sequedad y se diluyó en acetato de etilo. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 N y solución salina y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El filtrado se concentró para dar 3.4 g (93 % de rendimiento) de 6-fenil-2-oxindol como un sólido marrón claro.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 10.4 (s, br, 1H, NH-1), 7.57-7.6 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.7, 1H, H-4), 7.19 (dd, *J* = 1.6, 7.7Hz, 1H, H-5), 7.01 (d, *J* = 1.6Hz, 1H, H-7), 3.49(s, 2H, CH_2); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 210 ([M+1]$^+$, 100).

Se calentaron 3-(2-carboxietil)-2,4-dimetil-5-formilpirrol (97.6 mg), 105 mg 6-fenil-2-oxindol y 2 gotas piperidina en 2 mL de etanol a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en un horno de vacío durante la noche para dar 138 mg (71%) del compuesto del título como un sólido marrón.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.38 (s, br, 1H, NH-1'), 12.05 (s, br, 1H, COOH), 10.81 (s, br, 1H, NH-1), 7.78 (d, *J* = 7.84, 1H, H-4), 7.58 (s, 1H, H-vinil), 7.25-7.63 (m, 6H), 7.09 (s, br, 1H, H-7), 2.64 (t, *J* = 7.71 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.35 (t, *J* = 7.71 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.30 (s, 3H, CH_3), y 2.26 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 387 ([M+1]$^+$, 100).

Ejemplo 33 (de la Tabla 3)

ácido 3-[4-Metil-5-(2-oxo-6-fenil-1,2-dihidro-indol3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

4-(2-Carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol (90.5 mg), 105 mg 6-fenil-2-oxindol y 2 gotas piperidina en 2 mL de etanol se calentaron a 90 °C durante la noche.

La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en un horno de vacío durante la noche para dar 146 mg (78%) del compuesto del título como un sólido marrón.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.29 (s, br, 1H, NH-1'), 12.01 (s, vbr, 1H, COOH), 10.89 (s, br, 1H, NH-1), 7.83 (d, *J* = 7.92, 1H, H-4), 7.65 (s, 1H, H-vinil), 7.30-7.65 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 2.83 Hz, 1H, H- 2'), 7.28 (dd, *J* = 1.58, 7.92 Hz, 1H, H-5), 7.09 (d, *J* = 1.58Hz, 1H, H-7), 2.66 (t, *J* = 7.76 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.45 (t, *J* = 7.76 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), y 2.27 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 373 ($[M+1]^+$, 100).

Ejemplo 34 (de la Tabla 3)

ácido 3-{5-[6-(4-Metoxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-4-metil-1*H*-pirrol-3-il}-propiónico

Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1 g) a una mezcla de 5 g de ácido 4-metoxifenilborónico, 6.6 g de 5-bromo-2-fluoronitrobenceno y 30 mL de solución 2M de carbonato de sodio en 50 mL de tolueno y 50 mL de etanol. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas, se concentró, y el residuo se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y solución salina, se secó, y se concentró para dar un sólido marrón oleoso. El sólido se cromatografió en gel de sílice usando 5 % acetato de etilo en hexano para dar 4-fluoro-4'-metoxi-3-nitrobifenilo crudo como un sólido amarillo pálido.

Se agregó malonato de dimetilo (10 mL) por goteo a 2.0 g de hidruro de sodio suspendido en 60 mL de dimetilsulfóxido. La mezcla se calentó a 100 °C durante 10 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó 4-fluoro-

2'-metoxi-3-nitrobifenilo (5.2 g) en 50 mL de dimetilsulfóxido y la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se fraguó con 300 mL de solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavó con cloruro de amonio saturado, agua y solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 4'-metoxi-3-nitrobifenil-4-malonato de dimetilo crudo como un aceite amarillo.

El 4'-metoxi-3-nitro-bifenil-4-malonato crudo se calentó a 100 °C en 60 mL ácido clorhídrico 6 N durante 15 horas y se enfrió. El precipitado que se formó se recolectó por filtración, se lavó con agua y hexano, y se secó para dar 7.2 g de ácido 4'-metoxi-3-nitrobifenil-4- acético crudo como un sólido tostado claro.

Se añadieron limaduras de hierro (3.6 g) en una porción a 7.2 g ácido 4'-metoxi-3-nitrobifenil-4- acético en 50 mL ácido acético glacial y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a sequedad, se sonicó en acetato de etilo y se filtró para eliminar los insolubles. El filtrado se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 N, luego con solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 2.7 g (54 % de rendimiento en base a 5-bromo-2-fluoronitrobenceno) de 6-(4-metoxifenil)-2-oxindol como un sólido color rosado.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 10.38 (s, br, 1H, NH-1), 7.52 (d, J = 9Hz, 2H,), 7.23 (d, J = 7.3Hz, 1H, H-4), 7.14 (d,d, J = 1.38, 7.3Hz, 1H, H-5), 7.0 (d, J = 9Hz, 2H), 6.96 (d, J = 1.38Hz, 1H, H-7), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.47 (s, 2H, CH_2); MS m/z (intensidad relativa, %) 214.0 ($[M+1]^+$, 100).

Se calentaron 4-(2-Carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol (90.5 mg), 120 mg

261

6-(4-metoxifenil)-2-oxindol y 3 gotas piperidina en 2 mL de etanol a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en un horno de vacío durante la noche para dar 118 mg (59%) del compuesto del título como un sólido marrón.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.26 (s, br, 1H, NH-1'), 10.83 (s, br, 1H, NH-1), 7.78 (d, *J* = 8.07 Hz, 1H, H-4), 7.61 (s, 1H, H-vinil), 7.56 (d, *J* = 8.97 Hz, 2H) ,7.22 (dd, *J* = 1.44, 8.07 Hz, 1H, H-5), 7.13 (d, *J* = 3.09 Hz, 1H, H- 2'), 7.04 (d, *J* = 1.44 Hz, 1H, H-7), 7.0 (d, *J* = 8.97 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.65 (t, *J* = 7.54 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.44 (t, *J* = 7.54 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), y 2.27 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 404 ($[M+1]^+$, 100).

Ejemplo 35 (de la Tabla 3)

Ácido 3-[5-[6-(4-Metoxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se calentaron 3-(2-Carboxietil)-2,4-dimetil-5-formilpirrol (98 mg), 120 mg 6-(4-metoxifenil)-2-oxindol y 3 gotas piperidina en 2 mL de etanol a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en un horno de vacío durante la noche para dar 118 mg (57%) del compuesto del título como un sólido marrón.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.35 (s, br, 1H, NH-1'), 12.02 (s, br, 1H, COOH), 10.75 (s, br, 1H, NH-1), 7.73 (d, *J* = 6.75Hz, 1H, H-4), 7.56 (d, *J* = 9.01Hz, 2H) , 7.54 (s, 1H, H-vinil) ,7.21 (dd, *J* = 1.59, 6.75 Hz, 1H, H-5), 7.04 (d, *J* = 1.59Hz, 1H, H-7), 7.01 (d, *J* = 9.01 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.65 (t,

J = 7.54 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.35 (t, J = 7.54 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.29 (s, 3H, CH_3), y 2.26 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 417 ($[M+1]^+$, 100).

Ejemplo 36 (de la Tabla 3)

Ácido 3-{5-[6-(2-Metoxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-4-metil-1*H*-pirrol-3-il}-propiónico

Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1 g) a una mezcla de 5 g de 2-metoxifenilborónico, 6.6 g 5-bromo-2-fluoronitrobenceno y 30 mL de solución 2M de carbonato de sodio en 50 mL tolueno y 50 mL etanol. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas, se concentró, y el residuo se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se lavaron con agua y solución salina, se secó, y se concentró para dar un aceite verde que se solidificó al estacionarse para dar 4-fluoro-2'-metoxi-3-nitrobifenilo crudo.

Se agregó por goteo malonato de dimetilo (14 mL) a 2.9 g de hidruro de sodio suspendido en 50 mL de dimetilsulfóxido. La mezcla se calentó a 100 °C durante 15 minutos y se enfrió a temperatura ambiente.

Se agregó 4-fluoro-2'-metoxi-3-nitrobifenilo crudo en 60 mL de dimetilsulfóxido y la mezcla se calentó a 100 °C por 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se fraguó con 300 mL de solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavó con cloruro de amonio saturado, agua, y solución salina, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 2'-metoxi-3-nitrobifenil-4-malonato de dimetilo crudo como un aceite amarillo.

Se calentó 2'-metoxi-3-nitrobifenil-4-malonato crudo a 100 °C en 50 mL

de ácido clorhídrico 6 N por 24 horas se enfrió. El precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua y hexano, y se secó para dar 9.8 de ácido 2'-metoxi-2-nitrobifenil-4- acético en forma de sólido tostado claro.

Se añadieron limaduras de hierro (5 g) en una porción a 9.8 g de ácido 2'-metoxi-3-nitrobifenil-4- acético en 50 mL de ácido acético glacial y la mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentróa sequedad, se sonicó en acetato de etilo y se filtró para eliminar los insolubles. El filtrado se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1N, agua y solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se cromatografió en gel de sílice usando acetato de etilo:hexano 1:2 para dar 5.4 g (69 % de rendimiento en base a 5-bromo-2-fluoronitrobenceno) de 6-(2-metoxifenil)-2-oxindol como un sólido color rosado.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 10.32 (s, br, 1H, NH), 7.29- 7.34 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 8Hz, 1H, H-4), 6.97-7.02 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 1.05Hz, 1H, H-7), 3.8 (s, 3H, OCH_3), 3.47 (s, 2H, CH_2); MS m/z (intensidad relativa, %) 239.8 (100, $[M+1]^+$).

Se calentaron 4-(2-Carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol (217 mg), 239 mg 6-(2-metoxifenil)-2-oxindol y 3 gotas de piperidina en 2 mL de etanol a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en un horno de vacío durante la noche para dar 348 mg (86%) del compuesto del título como un sólido marrón.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.29 (s, br, 1H, NH-1'), 11.59 (s, br, 1H, COOH), 10.78 (s, br, 1H, NH-1), 7.75 (d, *J* = 8.13Hz, 1H, H-4), 7.62 (s, 1H, H-vinil), 7.0-7.34 (m, 7H), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 2.66 (t, *J* = 7.46 Hz, 2H,

CH_2CH_2COOH), 2.46 (t, J = 7.46 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), y 2.27 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 401 ($[M+1]^+$, 100).

Ejemplo 37 (de la Tabla 3)

ácido 3-{5-[6-(2-Metoxi-fenil)-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil]-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il}-propiónico

Se calentaron 3-(2-Carboxietil)-2,4-dimetil-5-formilpirrol (234 mg), 239 mg de 6-(2-metoxifenil)-2-oxindol y 3 gotas piperidina en 2 mL de etanol a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en un horno de vacío durante la noche.
El sólido crudo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano 1:1 con ácido acético al 0.1% para dar 182 mg (44%) del compuesto del título como un sólido marrón.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.38 (s, br, 1H, NH-1'), 12.0 (s, br, 1H, COOH), 10.7 (s, br, 1H, NH-1), 7.71 (d, J = 7.74Hz, 1H, H-4), 7.55 (s, 1H, H-vinil), 7.0-7.33 (m, 6H), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.3 (s, 3H, CH_3), y 2.26 (s, 3H, CH_3); MS (APCI neg) *m/z* (intensidad relativa, %) 415 ([M-1], 100).

Ejemplo 38 (de la Tabla 3)

ácido 3-[2,4-Dimetil-5-(6-morfolin-4-il-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se agregó dihidrato de cloruro de estaño (225 g) a una solución de ácido 2,4-dinitrofenil acético (22.6 g) en etanol (450mL). La mezcla se calentó a 90 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se basificó a pH 11 con hidróxido de sodio 12M. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se

concentró. El residuo se trató con etanol (300 mL). Los insolubles se filtraron y se lavó con etanol (5x 60mL). Los lavados combinados con etanol se evaporaron y se secó bajo vacío para dar 15g de 6-amino-2-oxindol como un polvo marrón.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 10.03 (s, br, NH), 6.78 (d, *J* = 8.55Hz, 1H, H-4), 6.09-6.11 (m, 2H), 4.95 (s, br, 2H, NH_2), 3.22 (s, 2H, H-3); MS (+ APCI) *m/z* (intensidad relativa, %) 147 ($[M-1]^+$, 100).

6-Amino-2-oxindol (2.2 g), 4.0 g 2, 2'-dibromoetiléter y 7.9 g carbonato de sodio se sometieron a reflujo durante la noche en 20 ml de etanol, se concentraron y diluyeron con 50 ml de agua. La mezcla se extrajo tres veces con 50 ml acetato de etilo, los extractos orgánicos se combinaron, se lavó con 20 ml de solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentróa sequedad. El sólido se cromatografió en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano 1:1 con 0.7% ácido acético para dar 1.2 g (37 % de rendimiento) de 6-(morfolin-4-il)-2-oxindol en forma de sólido beige.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 10.2 (s, br, 1H, NH-1), 7.02 (d, *J* = 7.87Hz, 1H, H-4), 6.47 (dd, J = 2.11, 7.87Hz, 1H, H-5), 6.37 (d, J = 2.11Hz, 1H, H-7), 3.69-3.72 (m, 4H), 3.32 (s, 2H, CH_2), 3.01-3.04 (m, 4H); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 219 ($[M+1]^+$, 100).

Se calentaron 3-(2-Carboxietil)-2,4-dimetil-5-formilpirrol (3.3 g), 4 g de 6-(morfolin-4-il)-2-oxindol y 1.8 mL de piperidina en 60 mL de etanol a 90 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en un horno de vacío durante la noche. El sólido

resultante se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano-ácido acético para dar 2.78 g (38 % de rendimiento) del compuesto del título como un sólido marrón.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.13 (s, br, 1H, NH-1'), 12.02 (s, br, 1H, COOH), 10.57 (s, br, 1H, NH-1), 7.52 (d, *J* = 8.46Hz, 1H, H-4), 7.32 (s, 1H, H-vinil), 6.58 (dd, J = 1.99, 8.46Hz, 1H, H-5), 6.41 (d, J = 1.99Hz, 1H, H-7), 3.71-3.74 (m, 4H), 3.06-3.09 (m, 4H), 2.62 (t, *J* = 7.57 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.33 (t, *J* = 7.57Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.26 (s, 3H, CH_3), y 2.21 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 396 ($[M+1]^+$, 100).

Ejemplo 39 (de la Tabla 3)

ácido 3-[5-(5-Cloro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Se agitó una suspensión de 3.0 g 4-metil-2-oxindol en 50 mL de acetonitrilo a temperatura ambiente mientras se agragaban 3.3 g de N-cloro-succinimida en porciones. A continuación se agregó ácido trifluoroacético (1 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 días durante los cuales los sólidos siempre estuvieron presentes. El sólido blanco se recolectó por filtrado al vacío, se lavó con una pequeña cantidad de acetona fría y se secó durante la noche en un horno de vacío a 40 °C para dar 2.5 g (68 %) de 5-cloro-4-metil-2-oxindol.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 10.38 (s, br, 1H, NH), 7.19 (d, *J* = 8Hz, 1H, aromatic), 6.64 (d, *J* = 8Hz, 1H, aromatic), 3.46 (s, 2H, H-3), 2.19 (s, 3H, CH_3).

Se calentaron 3-(2-Carboxietil)-2,4-dimetil-5-formilpirrol (98 mg), 91 mg 5-cloro-4-metil-2-oxindol y 2 gotas piperidina en 2 mL de etanol a 90 °C durante

4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en un horno de vacío durante la noche para dar 100 mg del compuesto del título.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.47 (s, br, 1H, NH-1'), 12.03 (s, br, 1H, COOH), 10.83 (s, br, 1H, NH-1), 7.61 (s, 1H, H-vinil), 7.14 (d, *J* = 8.17 Hz, 1H, aromatic), 6.74 (d, *J* = 8.17 Hz, 1H, aromatic), 2.64 (s, 3H, CH_3), 2.64 (t, *J* = 7.62 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.34 (t, *J* = 7.62 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.3 (s, 3H, CH_3), y 2.20 (s, 3H, CH_3).

Ejemplo 40 (de la Tabla 3)

3-[5-(5-Cloro-4-metil-2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-4-metil-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico ácido

4-(2-Carboxietil)-2-formil-3-metilpirrol (91 mg), 91 mg 5-cloro-4-metil-2-oxindol y 2 gotas piperidina en 2 mL de etanol se calentaron a 90 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se suspendió en ácido clorhídrico acuoso 6N. El precipitado se filtró, se lavó con agua a pH 6 y se secó en un horno de vacío durante la noche para dar 95 mg del compuesto del título.

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.36 (s, br, 1H, NH-1'), 11.98 (s, br, 1H, COOH), 10.92 (s, br, 1H, NH-1), 7.68 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.14Hz, 1H, aromatic), 7.17 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.14 Hz, 1H, aromatic), 2.66 (s, 3H, CH_3-4), 2.66 (t, *J* = 7.51 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.45 (t, *J* = 7.51 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.21 (s, 3H, CH_3); MS *m/z* (intensidad relativa, %) 345 ($[M+1]^+$, 100).

Ejemplo 41 (de la Tabla 3)

sal sódica de ácido 3-[2,4-Dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico

Una suspension de 8 g de ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidroindol-3-ilidenmetil)-1*H*-pirrol-3-il]-propiónico en 60 mL de agua se agregó a 0.98 g de hidróxido de sodio en 10 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se congeló y liofilizó para dar 8 g del compuesto del título.

Como alternativa, se agregó una suspensión de 117g de 318-005 en 470 mL de agua a 16.47 g de hidróxido de sodio en 74 mL agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se filtró. El filtrado se agregó a 210 mL de etanol y el precipitado resultante que se formó se recolectó por filtrado por succión. Después de secar, se obtuvo un total de 106 g del compuesto del título .

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d6): δ 13.34 (s, br, 1H, NH-1'), 10.82 (s, br, 1H, NH-1), 7.65 (d, *J* = 7.52Hz, 1H, H-4), 7.5 (s, 1H, H-vinil), 7.04 (t, *J* = 7.52 Hz, 1H, H-6), 6.93 (t, *J* = 7.52 Hz, 1H, H-5), 6.85 (d, *J* = 7.52 Hz, 1H, H-7), 2.55 (t, *J* = 6.95 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH), 2.28 (s, 3H, CH_3), 2.24 (s, 3H, CH_3), y 1.99 (t, *J* = 6.95 Hz, 2H, CH_2CH_2COOH).

Ejemplo 42 (de la Tabla 3)

3-[3,5-Dimetil-4-(3-morfolin-4-ilpropil)-1H-pirrol-2-ilmetilen]-1,3-dihidroindol-2-ona

Paso 1: A una suspensión de ácido 3-(2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-propiónico (10 g, 60.8 mmol) en 60 ml de diclorometano se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (11.6 g, 71.8 mmol) seguido por morfolina (5.5 ml, 60.8 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (base de Hunig, 10 ml, 60.8 mmol). La mezcla

de reacción rojo oscuro se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se virtió en agua helada. La capa orgánica se lavó con solución salina hasta que el lavado tenía un pH de aproximadamente 6, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. El producto crudo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano-metanol (98:2) para dar 13.84 g (96%) de 3-(2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-1-morfolin-4-il-propan-1-ona.

Paso 2: A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (2.67 g, 70 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se agregó por goteo una solución de 3-(2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-1-morfolin-4-il-propan-1-ona (13.84 g, 59 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó hielo a la mezcla de reacción lentamente hasta que cesó la evolución del gas. Se agregaron unas pocas gotas hidróxido de sodio 2N y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción luego se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar 10.37 g (79%) de 4-[3-(2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)-propil]-morfolina como un aceite marrón claro que se utilizó sin purificación adicional.

Paso 3: A una solución helada de N,N-dimetilformamida (5.5 ml, 70 mmol) en diclorometano (30 ml) se agregó por goteo oxicloruro de fósforo (6.5 ml, 70 mmol). Cuando se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos después de lo cual se agregó una solución de 3,5-dimetil-4-(3-morfolin-4-il-propil)-1*H*-pirrol-2-carboxaldehido (10.37 g, 46.6 mmol) en diclorometano (20 ml) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción final se sometió a reflujo a 60 °C durante 4 horas y luego se enfrió en un baño de hielo. Se añadió hielo lentamente a la mezcla de reacción seguido

por hidróxido de sodio 2N hasta alcanzar un pH de 12 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. y luego se extrajpo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar producto crudo que se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano-metanol-hidróxido de amonio (9.5:0.5) para dar 4.57 g (39%) de 3,5-dimetil-4-(3-morfolin-4-il-propil)-1*H*-pirrol-2-carbaldehido como un aceite rojo oscuro:

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34 (s, br, 1H, NH-1), 9.40 (s, 1H, CHO-2), 3.55 (t, *J* = 4.68 Hz, 4H, $O(CH_2C\underline{H}_2)_2NCH_2CH_2CH_2$-4), 2.28-2.34 (m, 6H, $O(C\underline{H}_2CH_2)_2NCH_2CH_2C\underline{H}_2$-4), 2.21 (t, 2H, *J* = 7.10 Hz, 2H, $O(CH_2CH_2)_2NC\underline{H}_2CH_2CH_2$-4) CH_3-3), 2.19 (s, 3H, CH_3-5), 2.14 (s, 3H, CH_3-3), 1.51 (quint., *J* = 7.10 Hz, 2H, $O(CH_2CH_2)_2NCH_2C\underline{H}_2CH_2$-4),

MS *m/z* (intensidad relativa, %) 251 ($[M+1]^+$, 100).

Paso 4: Una mezcla de 1,3-dihidroindol-2-ona (133 mg, 1.0 mmol), 3,5-dimetil-4-(3-morfolin-4-il-propil)-1*H*-pirrol-2-carboxaldehido (250 mg,1.0 mmol) y 3 gotas pirrolidina en 2.0 ml de etanol se sometió a reflujo a 90 °C durante 4 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con etanol frío y hexano, y se secó en un horno de vacío durante la noche para dar 308.9 mg (85%) de 3-[3,5-dimetil-4-(3-morfolin-4-il-propil)-1*H*-pirrol-2-ilmetilen]-1,3-dihidroindol-2-ona como un sólido amarillo:

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.37 (s, 1H, NH-1'), 10.71 (s, 1H, NH-1), 7.68 (d, *J* = 7.47 Hz, 1H, H-4), 7.53 (s, 1H, H-vinil), 7.06 (dt, *J* = 7.47 Hz, 1H,H-6), 6.94 (dt, *J* = 7.74 Hz, 1H, H-5), 6.84 (d, *J* = 7.47 Hz, 1H, H-7), 3.55 (t, *J* = 4.37 Hz, 4H, $O(C\underline{H}_2CH_2)_2NCH_2CH_2CH_2$-4'), 2.40 (t, *J* = 7.31 Hz, 2H, $O(CH_2CH_2)_2NCH_2CH_2C\underline{H}_2$-4'), 2.31 (t, *J* = 4.37 Hz, 4H,

$O(CH_2C\underline{H_2})_2NCH_2CH_2CH_2$-4'), 2.28 (s, 3H, CH_3-3'), 2.23 (s, 3H, CH_3-5'), 2.23 (t, *J* = 7.31 Hz, 2H, $O(CH_2CH_2)_2NC\underline{H_2}CH_2CH_2$-4'), 1.56 (quint., *J* = 7.31 Hz, 2H, $O(CH_2CH_2)_2NCH_2C\underline{H_2}CH_2$-4'),

MS *m/e* (intensidad relativa, %) 365 ($M^{+\cdot}$, 100).

Ejemplo 43 (de la Tabla 3)

5-Bromo-3-[3,5-dimetil-4-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrol-2-ilmetilen]-1,3-dihidroindol-2-ona

Una mezcla de 5-bromo-1,3-dihidroindol-2-ona (212 mg, 1.0 mmol), 3,5-dimetil-4-(3-morfolin-4-il-propil)-1*H*-pirrol-2-carbaldehido (250 mg, 1.0 mmol) y 3 gotas de pirrolidina en 2.0 ml de etanol se sometió a reflujo a 90 °C durante 4 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con etanol frío y hexano y se secó en un horno de vacío durante la noche para dar 399.8 mg (90%) de 5-bromo-3-[3,5-dimetil-4-(3-morfolin-4-il-propil)-1*H*-pirrol-2-ilmetilen]-1,3-dihidroindol-2-ona como un sólido rojo:

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.43 (s, 1H, NH-1'), 10.81 (s, 1H, NH-1), 7.99 (d, *J* = 2.07 Hz, 1H, H-4), 7.66 (s, 1H, H-vinil), 7.18 (dd, *J* = 2.07, 7.58 Hz, 1H,H-6), 6.79 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H, H-7), 3.55 (t, *J* = 4.39 Hz, 4H, $O(C\underline{H_2}CH_2)_2NCH_2CH_2CH_2$-4'), 2.40 (t, *J* = 7.32 Hz, 2H, $O(CH_2CH_2)_2NCH_2CH_2C\underline{H_2}$-4'), 2.31 (t, *J* = 4.39 Hz, 4H, $O(CH_2C\underline{H_2})_2NCH_2CH_2CH_2$-4'), 2.29 (s, 3H, CH_3-3'), 2.26 (s, 3H, CH_3-5'), 2.23 (t, *J* = 7.32 Hz, 2H, $O(CH_2CH_2)_2NC\underline{H_2}CH_2CH_2$-4'), 1.56 (quint., *J* = 7.32 Hz, 2H, $O(CH_2CH_2)_2NCH_2C\underline{H_2}CH_2$-4'),

MS *m/e* (intensidad relativa, %) 443 ($M^{+\cdot}$, 100), 445 ($[M+2]^{+\cdot}$, 100).

Ejemplo 44 (de la Tabla 3)

3-[3,5-Dimetil-4-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrol-2-ilmetilen]-6-fenil-1,3-

dihidroindol-2-ona

Usando el procedimiento del Ejemplo 2, se obtufo un 88% de rendimiento del compuesto del título como un sólido amarillo:

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.37 (s, 1H, NH-1'), 10.81 (s, 1H, NH-1), 7.77 (d, J = 8.20 Hz, 1H, H-4), 7.62 (d, J = 7.39 Hz, 2H, H-2",6"), 7.58 (s, 1H, H-vinil), 7.44 (t, J = 7.39 Hz, 2H, H-3",5"), 7.32 (t, br, J = 7.39 Hz, 1H, H-4"), 7.26 (dd, J = 1.49, 8.29 Hz, 1H, H-5), 7.09 (d, J = 1.49 Hz, 1H, H-7), 3.56 (t, J = 4.48 Hz, 4H, $O(C\underline{H}_2CH_2)_2NCH_2CH_2CH_2$-4'), 2.41 (t, J = 7.18 Hz, 2H, $O(CH_2CH_2)_2NCH_2CH_2C\underline{H}_2$-4'), 2.31 (t, J = 4.48 Hz, 4H, $O(CH_2C\underline{H}_2)_2NCH_2CH_2CH_2$-4'), 2.29 (s, 3H, CH_3-3'), 2.26 (s, 3H, CH_3-5'), 2.24 (t, J = 7.18 Hz, 2H, $O(CH_2CH_2)_2NC\underline{H}_2CH_2CH_2$-4'), 1.56 (quint., J = 7.18 Hz, 2H, $O(CH_2CH_2)_2NCH_2C\underline{H}_2CH_2$-4'),

MS *m/e* (intensidad relativa, %) 441 ($M^{+\cdot}$, 100).

Ejemplo 45 (de la Tabla 3)

3-[3,5-Dimetil-4-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrol-2-ilmetilen]-6-(2-metoxifenil)-1,3-dihidroindol-2-ona

Usando el procedimiento del Ejemplo 2, se obtuvo un 86% de rendimiento del compuesto del título como un sólido amarillo:

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.37 (s, 1H, NH-1'), 10.72 (s, 1H, NH-1), 7.71 (d, J = 7.79 Hz, 1H, H-4), 7.55 (s, 1H, H-vinil), 7.27-7.34 (m, 2H), 6.98-7.10 (m, 4H), 3.76 (s, 3H, OCH_3-2"), 3.56 (t, J = 4.50 Hz, 4H, $O(C\underline{H}_2CH_2)_2NCH_2CH_2CH_2$-4'), 2.41 (t, J = 7.12 Hz, 2H, $O(CH_2CH_2)_2NCH_2CH_2C\underline{H}_2$-4'), 2.21-2.31 (m, 6H, $O(CH_2C\underline{H}_2)_2NC\underline{H}_2CH_2C\underline{H}_2$-4'), 2.29 (s, 3H, CH_3-3'), 2.25 (s, 3H, CH_3-5'), 1.57 (quint., J = 7.12 Hz, 2H, $O(CH_2CH_2)_2NCH_2C\underline{H}_2CH_2$-4'),

273

MS *m/e* (intensidad relativa, %) 471 ($M^{+\cdot}$, 100).

Ejemplo 46 (de la Tabla 3)

3-[3,5-Dimetil-4-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrol-2-ilmetilen]-6-(3-metoxifenil)-1,3-dihidroindol-2-ona

Usando el procedimiento del Ejemplo 2, se obtuvo un 87% de rendimiento del compuesto del título como un sólido amarillo:

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.38 (s, 1H, NH-1'), 10.80 (s, 1H, NH-1), 7.76 (d, J = 7.93 Hz, 1H, H-4), 7.57 (s, 1H, H-vinil), 7.35 (t, J = 8.08 Hz, 1H, H-5"), 7.26 (dd, J = 1.73, 7.93 Hz, 1H, H-5), 7.18 (d, br, J = 8.08 Hz, 1H, H-4"), 7.13 (t, br, J = 1.94 Hz, 1H, H-2"), 7.08 (d, J = 1.73 Hz, 1H, H-7), 6.90 (dd, J = 1.94, 8.08 Hz, 1H, H-6"), 3.81 (s, 3H, OCH_3-3"), 3.56 (t, J = 4.38 Hz, 4H, $O(C\underline{H}_2CH_2)_2NCH_2CH_2CH_2$-4'), 2.41 (t, J = 7.19 Hz, 2H, $O(CH_2CH_2)_2NCH_2CH_2C\underline{H}_2$-4'), 2.31 (t, J = 4.38 Hz, 4H, $O(CH_2C\underline{H}_2)_2NCH_2CH_2C\underline{H}_2$-4'), 2.29 (s, 3H, CH_3-3'), 2.26 (s, 3H, CH_3-5'), 2.24 (t, J = 7.19 Hz, 2H, $O(CH_2CH_2)_2NC\underline{H}_2CH_2CH_2$-4'), 1.56 (quint., J = 7.19 Hz, 2H, $O(CH_2CH_2)_2NCH_2C\underline{H}_2CH_2$-4'),

MS *m/e* (intensidad relativa, %) 471 ($M^{+\cdot}$, 100).

Ejemplo 47 (de la Tabla 3)

3-[3,5-Dimetil-4-(3-morfolin-4-il-propil)-1H-pirrol-2-ilmetilen]-6-(4-metoxifenil)-1,3-dihidroindol-2-ona

Usando el método del Ejemplo 2, se obtuvo un 52% de rendimiento del compuesto del título como un sólido amarillo:

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.35 (s, 1H, NH-1'), 10.77 (s, 1H, NH-1), 7.72 (d, J = 7.97 Hz, 1H, H-4), 7.55 (d, J = 8.57 Hz, 2H, H-2",6"), 7.54 (s, 1H, H-vinil), 7.20 (dd, J = 1.35, 7.97 Hz, 1H, H-5), 7.04 (d, J = 1.35 Hz, 1H, H-7),

6.99 (d, *J* = 8.57 Hz, 1H, H-3",5"), 3.78 (s, 3H, OCH_3-4"), 3.55 (t, *J* = 4.57 Hz, 4H, $O(C\underline{H}_2CH_2)_2NCH_2CH_2CH_2$-4'), 2.40 (t, *J* = 6.97 Hz, 2H, $O(CH_2CH_2)_2NCH_2CH_2C\underline{H}_2$-4'), 2.30 (t, *J* = 4.57 Hz, 4H, $O(CH_2C\underline{H}_2)_2NCH_2CH_2C\underline{H}_2$-4'), 2.28 (s, 3H, CH_3-3'), 2.24 (s, 3H, CH_3-5'), 2.23 (t, *J* = 6.97 Hz, 2H, $O(CH_2CH_2)_2NC\underline{H}_2CH_2CH_2$-4'), 1.55 (quint., *J* = 6.97 Hz, 2H, $O(CH_2CH_2)_2NCH_2C\underline{H}_2CH_2$-4'),

MS *m/e* (intensidad relativa, %) 471 ($M^{+\cdot}$, 100).

Ejemplo 48 (de la Tabla 3)

3-[4-(3-Dimetilaminopropil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen]-1,3-dihidroindol-2-ona

Usando los Pasos 1, 2, y 3 del Ejemplo 1, se obtuvo un 63% de rendimiento de 4-(3-dimetilaminopropil)-3,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxaldehido como un aceite rojo oscurol:

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d_6) δ 11.33 (s, br, 1H, NH-1), 9.40 (s, 1H, CHO-2), 2.30 (t, *J* = 7.42 Hz, 2H, $(CH_3)_2NCH_2CH_2C\underline{H}_2$-4), 2.18 (s, 3H, CH_3-3), 2.15 (t, *J* = 7.42 Hz, 2H, $(CH_3)_2NC\underline{H}_2CH_2CH_2$-4), 2.14 (s, 3H, CH_3-5), 2.10 (s, 6H, $(C\underline{H}_3)_2NCH_2CH_2CH_2$-4), 1.47 (quint., *J* = 7.42 Hz, 2H, $(CH_3)_2NCH_2C\underline{H}_2CH_2$-4),

MS *m/z* (intensidad relativa, %) 208 ($[M+1]^{+\cdot}$, 100).

Usando el paso 4 del Ejemplo 1, se obtuvo un 52% de rendimiento del compuesto del título como un sólido amarillo:

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d_6) δ 13.38 (s, 1H, NH-1'), 10.70 (s, 1H, NH-1), 7.68 (d, *J* = 7.54 Hz, 1H, H-4), 7.53 (s, 1H, H-vinil), 7.06 (t, *J* = 7.54 Hz, 1H, H-6), 6.94 (t, *J* = 7.54 Hz, 1H, H-5), 6.85 (d, *J* = 7.54 Hz, 1H, H-7), 2.38 (t, *J* = 7.25 Hz, 2H, $(CH_3)_2NCH_2CH_2C\underline{H}_2$-4'), 2.27 (s, 3H, CH_3-3'), 2.23 (s, 3H, CH_3-5'), 2.17 (t, *J* = 7.25 Hz, 2H, $(CH_3)_2NC\underline{H}_2CH_2CH_2$-4'), 2.11 (s, 6H,

225

$(CH_3)_2NCH_2CH_2C\underline{H_2}$-4'), 1.52 (quint., J = 7.25 Hz, 2H, $(CH_3)_2NCH_2C\underline{H_2}CH_2$-4'),

MS *m/z* (intensidad relativa, %) 323 ($M^{+\cdot}$, 100).

Ejemplo 49 (de la Tabla 3)

5-Bromo-3-[4-(3-dimetilaminopropil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen]-1,3-dihidroindol-2-ona

Usando el procedimiento del Ejemplo 2, a se obtuvo un 71% de rendimiento del compuesto del título como un sólido rojo:

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d_6) δ 13.42 (s, 1H, NH-1'), 10.81 (s, 1H, NH-1), 7.98 (d, J = 1.89 Hz, 1H, H-4), 7.66 (s, 1H, H-vinil), 7.17 (dd, J = 1.89, 8.23 Hz, 1H, H-6), 6.79 (d, J = 8.23 Hz, 1H, H-7), 2.38 (t, J = 7.23 Hz, 2H, $(CH_3)_2NCH_2CH_2C\underline{H_2}$-4'), 2.27 (s, 3H, CH_3-3'), 2.25 (s, 3H, CH_3-5'), 2.16 (t, J = 7.23 Hz, 2H, $(CH_3)_2NC\underline{H_2}CH_2CH_2$-4'), 2.10 (s, 6H, $(C\underline{H_3})_2NCH_2CH_2C\underline{H_2}$-4'), 1.51 (quint., J = 7.23 Hz, 2H, $(CH_3)_2NCH_2C\underline{H_2}CH_2$-4'),

MS *m/z* (intensidad relativa, %) 401 ($[M-1]^{+\cdot}$, 100) y 403 ($[M+1]^{+\cdot}$, 100).

Ejemplo 50 (de la Tabla 3)

3-[4-(3-Dimetilaminopropil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen]-6-fenil-1,3-dihidroindol-2-ona

Usando el procedimiento del Ejemplo 2, se obtuvo un 83% de rendimiento del compuesto del título como un sólido anaranjado:

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d_6) δ 13.38 (s, 1H, NH-1'), 10.81 (s, 1H, NH-1), 7.77 (d, J = 7.82 Hz, 1H, H-4), 7.62 (d, J = 7.59 Hz, 2H, H-2",6"), 7.58 (s, 1H, H-vinil), 7.44 (t, J = 7.59 Hz, 2H, H-3",5"), 7.32 (t, J = 7.59 Hz, 1H, H-4"), 7.27 (dd, J = 1.11, 7.82 Hz, 1H, H-5), 7.09 (d, J = 1.11 Hz, 1H, H-7), 2.39 (t, J = 7.18 Hz, 2H, $(CH_3)_2NCH_2CH_2C\underline{H_2}$-4'), 2.29 (s, 3H, CH_3-3'), 2.25 (s, 3H, CH_3-5'), 2.17 (t, J = 7.18 Hz, 2H, $(CH_3)_2NC\underline{H_2}CH_2CH_2$-4'), 2.11 (s, 6H, $(C\underline{H_3})_2NCH_2CH_2CH_2$-

4'), 1.53 (quint., J = 7.18 Hz, 2H, $(CH_3)_2NCH_2C\underline{H}_2CH_2$-4'),

MS *m/z* (intensidad relativa, %) 399 ($M^{+\cdot}$, 100).

Ejemplo 51 (de la Tabla 3)

3-[4-(3-Dimetilaminopropil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen]-6-(2-metoxifenil)-1,3-dihidroindol-2-ona

Usando el procedimiento del Ejemplo 2, se obtuvo un 83% de rendimiento del compuesto del título como un sólido amarillo:

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d_6) δ 13.38 (s, 1H, NH-1'), 10.72 (s, 1H, NH-1), 7.70 (d, J = 8.06 Hz, 1H, H-4), 7.55 (s, 1H, H-vinil), 7.28-7.36 (m, 2H, H-4",5"), 7.14 (d, J = 8.32 Hz, 1H, H-6"), 7.04 (dd, J = 1.21, 8.06 Hz, 1H, H-5), 6.99 (d, J = 7.42 Hz, 1H, H-3"), 6.99 (d, J = 1.21 Hz, 1H, H-7) 3.76 (s, 3H, OCH_3-2"), 2.39 (t, J = 7.24 Hz, 2H, $(CH_3)_2NCH_2CH_2C\underline{H}_2$-4'), 2.28 (s, 3H, CH_3-3'), 2.25 (s, 3H, CH_3-5'), 2.18 (t, J = 7.24 Hz, 2H, $(CH_3)_2NC\underline{H}_2CH_2CH_2$-4'), 2.11 (s, 6H, $(C\underline{H}_3)_2NCH_2CH_2CH_2$-4'), 1.53 (quint., J = 7.24 Hz, 2H, $(CH_3)_2NCH_2C\underline{H}_2CH_2$-4'),

MS *m/z* (intensidad relativa, %) 429 ($M^{+\cdot}$, 100).

Ejemplo 52 (de la Tabla 3)

3-[4-(3-Dimetilaminopropil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen]-6-(3-metoxifenil)-1,3-dihidroindol-2-ona

Usando el procedimiento del Ejemplo 2, se obtuvo un 83% de rendimiento del compuesto del título como un sólido rojo:

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d_6) δ 13.38 (s, 1H, NH-1'), 10.80 (s, 1H, NH-1), 7.60 (d, J = 8.06 Hz, 1H, H-4), 7.57 (s, 1H, H-vinil), 7.35 (t, J = 8.15 Hz, 1H, H-5"), 7.26 (dd, J = 1.39, 8.06 Hz, 1H, H-5), 7.19 (d, br, J = 8.15 Hz, H-6"), 7.13 (m, 1H, H-2"), 7.09 (d, J = 1.39 Hz, 1H, H-7), 6.90 (dd, J = 2.57, 8.15 Hz, 1H, H-

4"), 3.81 (s, 3H, OCH_3-3"), 2.39 (t, *J* = 7.17 Hz, 2H, $(CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2$-4'), 2.29 (s, 3H, CH_3-3'), 2.25 (s, 3H, CH_3-5'), 2.17 (t, *J* = 7.17 Hz, 2H, $(CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2$-4'), 2.11 (s, 6H, $(CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2$-4'), 1.53 (quint., *J* = 7.17 Hz, 2H, $(CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2$-4'),

MS *m/z* (intensidad relativa, %) 429 ($M^{+\cdot}$, 100).

Ejemplo 53 (de la Tabla 3)

3-[4-(3-Dimetilaminopropil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen]-6-(4-metoxifenil)-1,3-dihidroindol-2-ona

Usando el procedimiento del Ejemplo 2, se obtuvo un 83% de rendimiento del compuesto del título como un sólido marrón:

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d_6) δ 13.35 (s, 1H, NH-1'), 10.77 (s, 1H, NH-1), 7.73 (d, *J* = 7.82 Hz, 1H, H-4), 7.56 (d, *J* = 8.83 Hz, 2H, H-2",6"), 7.54 (s, 1H, H-vinil), 7.20 (dd, *J* = 1.64, 7.82 Hz, 1H, H-5), 7.04 (d, *J* = 1.64 Hz, H-7), 7.00 (d, *J* = 8.83 Hz, 2H, H-3",5), 3.78 (s, 3H, OCH_3-4"), 2.39 (t, *J* = 7.24 Hz, 2H, $(CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2$-4'), 2.28 (s, 3H, CH_3-3'), 2.25 (s, 3H, CH_3-5'), 2.17 (t, *J* = 7.24 Hz, 2H, $(CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2$-4'), 2.11 (s, 6H, $(CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2$-4'), 1.52 (quint., *J* = 7.24 Hz, 2H, $(CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2$-4'),

MS *m/z* (intensidad relativa, %) 429 ($M^{+\cdot}$, 100).

Ejemplo 54 (de la Tabla 3)

5-Cloro-3-[4-(3-dimetilaminopropil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen]-1,3-dihidroindol-2-ona

Usando el procedimiento del Ejemplo 2, se obtuvo un 53% de rendimiento del compuesto del título como un sólido marrón:

^{1}HNMR (360 MHz, DMSO-d_6) δ 13.43 (s, 1H, NH-1'), 10.84 (s, 1H, NH-1), 7.87 (d, *J* = 1.85 Hz, 1H, H-4), 7.66 (s, 1H, H-vinil), 7.05 (dd, *J* = 1.85, 8.15

Hz, 1H, H-6), 6.83 (d, J = 8.15 Hz, 1H, H-7), 2.36-2.45 (m, 4H, $(CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2$-4'), 2.30 (s, 6H, $(CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2$-4'), 2.28 (s, 3H, CH_3-3'), 2.26 (s, 3H, CH_3-5'), 1.58 (quint., J = 7.52 Hz, 2H, $(CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2$-4'),

MS *m/z* (intensidad relativa, %) 357 ($[M-1]^{+\cdot}$, 100).

Ejemplo 55 (de la Tabla 3)

6-Cloro-3-[4-(3-dimetilaminopropil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen]-1,3-dihidroindol-2-ona

Usando el procedimiento del Ejemplo 2, se obtuvo un 77% de rendimiento del compuesto del título:

MS EI 357 $[M-1]^+$.

Ejemplo 56 (de la Tabla 3)

3-[4-(3-Dimetilaminopropil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen]-5-metoxi-1,3-dihidroindol-2-ona

Usando el procedimiento del Ejemplo 2, se obtuvo un 77% de rendimiento del compuesto del título :

MS EI 353 $[M]^+$.

Ejemplo 57 (de la Tabla 3)

3-[4-(3-Dimetilaminopropil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen]-6-metoxi-1,3-dihidroindol-2-ona

Usando el procedimiento del Ejemplo 2, se obtuvo un 74% de rendimiento del compuesto del título.

Ejemplo 58 (de la Tabla 3)

3-[4-(3-Dimetilaminopropil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen]-5-metil-1,3-dihidroindol-2-ona

Usando el procedimiento del Ejemplo 2, se obtuvo un 45% de

279
279

rendimiento del compuesto del título:

MS EI 337 $[M]^+$.

Ejemplo 59 (de la Tabla 3)

3-[4-(3-Dimetilaminopropil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen]-4-metil-1,3-dihidroindol-2-ona

Usando el procedimiento del Ejemplo 2, se obtuvo un 99% de rendimiento del compuesto del título:

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.45 (s, br, 1H, NH), 10.78 (s, br, 1H, NH), 7.50 (s, 1H, H-vinil), 6.98 (t, J = 8.1 Hz, 1H, H-6), 6.76 (t, J = 8.1 Hz, 2H, H-5 & H-7), 2.88 (m, 2H, CH_2), 2.64 (s, 6H, 2xCH_3), 2.56 (s, 3H, CH_3), 2.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH_2), 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.19 (s, 3H, CH_3), 1.65-1.75 (m, 2H, CH_2),

MS EI 337 $[M]^+$.

Ejemplo 60 (de la Tabla 3)

3-[4-(3-Dimetilaminopropil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen]-4-(2-hidroxi-etil)-1,3-dihidroindol-2-ona

Usando el método del Ejemplo 2, se obtuvo 98% de rendimiento del compuesto del título.

Ejemplo 61 (de la Tabla 3)

Amida de ácido 3-[4-(3-Dimetilaminopropil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-sulfónico

Usando el procedimiento del Ejemplo 2, se obtuvo 59% de rendimiento del compuesto del título:

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.41 (s, 1H, NH-1'), 11.12 (s, 1H, NH-1), 8.16 (d, J = 1.78 Hz, 1H, H-4), 7.66 (s, 1H, H-vinil), 7.55 (dd, J = 1.78, 8.18

Hz, 1H, H-6), 7.11 (s, br, 2H, $\underline{H_2}NSO_2$-5), 6.98 (d, *J* = 8.18 Hz, 1H, H-7), 2.47-2.50 (m, 2H, $(CH_3)_2NCH_2CH_2C\underline{H_2}$-4'), 2.41 (t, *J* = 7.37 Hz, 2H, $(CH_3)_2NC\underline{H_2}CH_2CH_2$-4'), 2.36 (s, 6H, $(C\underline{H_3})_2NCH_2CH_2CH_2$-4'), 2.30 (s, 3H, CH_3-3'), 2.28 (s, 3H, CH_3-5'), 1.61 (quint., *J* = 7.37 Hz, 2H, $(CH_3)_2NCH_2C\underline{H_2}CH_2$-4').

Ejemplo 62 (de la Tabla 3)

Isopropilamida de ácido 3-[4-(3-Dimetilaminopropil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-sulfónico

Usando el método del Ejemplo 2, a se obtuvo un 64% de rendimiento del compuesto del título:

MS EI 444 $[M]^+$.

Ejemplo 63 (de la Tabla 3)

3-[4-(3-Dimetilaminopropil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen]-5-(morfoline-4-sulfonil)-1,3-dihidroindol-2-ona

Usando el procedimiento del Ejemplo 2, se obtuvo un 90% de rendimiento del compuesto del título.

MS EI 472 $[M]^+$.

Ejemplo 64 (de la Tabla 3)

Dimetilamida de ácido 3-[4-(3-Dimetilaminopropil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-sulfónico

Usando el método de la cláusula 2, se obtuvo un 92% de rendimiento del compuesto del título:

^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.5 (s, br, 1H, NH), 12.21 (s, br, 1H, NH), 8.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-4), 7.84 (s, 1H, H-vinil), 7.44 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H, H-6), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-7), 2.59 (s, 6H, 2xCH_3), 2.59-2.64 (m, 2H, CH_2), 2.44 (s, 6H, 2xCH_3), 2.38-2.44 (m, 2H, CH_2), 2.31 (s, 6H, 2xCH_3),

1.59-1.69 (m, 2H, CH_2),

MS EI 430 $[M]^+$.

EJEMPLOS DE EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Los ejemplos que se brindan a continuación no son limitantes, sino que son meramente representativos de varios aspectos y características de la presente invención. Los ejemplos demuestran formulaciones parenterales y orales, métodos para hacer tales formulaciones y usos de las formulaciones. El ácido libre ionizable, ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico, se usa como ejemplo representativo del género de ácidos libres y bases libres ionizables.

EJEMPLO 1:

Eficacia in vivo del ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico

Se evaluó la capacidad del ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico de inhibir el crecimiento subcutáneo (SC) de varios tipos de tumores en ratones sin timo.

Procedimientos Experimentales

Líneas de Células de Tumores

Se adquirieron las líneas celulares C6, SKOV3 y A431 en la Colección Americana de Tipos de Cultivo (Rockville, MD). Se obtuvieron las células SF763 y SF767 del Dr Michael Berens (Barrow Neurological Institute). SF763T, SF767T y SKOV3TP5 son sublíneas derivadas de tumores de células SF763, SF767 y SKOV3, respectivamente.

SF763T, SF767T y SKOV3TP5 derivaron por implantación de las células SC por vía parenteral en ratones BALB/c nu/nu. Se disecaron los tumores que

mostraron características deseables de crecimiento y se los homogeneizó finamente en una caja de Petri estéril.

Para las líneas celulares SF763T y SF767T, se agregaron dos a cinco ml de medio apropiado al jarabe y se separaron adicionalmente los trozos de tumores con medios mecánicos. Se colocó la suspensión resultante en frascos de cultivo de tejido y se la incubó con el medio de cultivo apropiado suplido con 100 unidades/ml de penicilina G sodio y 100 μg/ml de sulfato de estreptomicina (Gibco, Grand Island, NY). Se cambió el medio cada dos o tres días. Después de tres a cinco pasajes, se retiraron los suplementos de antibióticos y se mantuvieron las células en un medio libre de antibióticos.

Para las células SKOV3TP5, se inyectaron fragmentos de los tumores disecados SC en ratones con el fin de llevar a cabo un pasaje in vivo. Se repitió este procedimiento cinco veces antes de que las células se devolvieran al medio de cultivo como se describió previamente.

Cultivo de Células

Todos los reactivos y los medios para el cultivo de células se obtuvieron de Life Technologies, Inc (Gaithersburg, MD). Se cultivaron células C6 en un medio F10 de Ham suplido con un 5% de FBS y L – glutamina 2 mM. Se cultivaron células A375, A431 y EpH4-VEGF1 en un medio DMEM suplido con 10% de FBS y L – glutamina 2 mM. Las células SKOV3TP5 se cultivaron en un medio 5A de McCoy suplido con un 10% de FBS y L – glutamina 2 mM. Las células Calu-6, SF763T y SF767T se cultivaron en un medio MEM suplido con un 10% de FBS, L – glutamina 2 mM, piruvato de sodio 1 mM y MEM 0,1 mM con aminoácidos no esenciales. Todos los cultivos de células se mantuvieron a 37°C en una atmósfera humedecida con 5 a 10% de CO_2.

Modelos de Xenoinjertos Subcutáneos en Ratones Sin Timo

Se condujeron experimentos de acuerdo con las indicaciones del Comité Institucionalizado para el Cuidado y el Uso de Animales (IACUC), como se las indica bajo el protocolo SAF029. Se implantaron líneas de células de tumores (0,6 a 10 x 10^6 células/animal; n = 8 a 20 animales/grupo) SC en la región del flanco posterior de ratones hembra BALB/c nu/nu de 8 a 12 semanas de edad. Con la excepción de los experimentos en los cuales se evaluó la eficacia del ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico sobre tumores establecidos, el tratamiento fue con ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico o con vehículo, y comenzó un día después de la implantación.

Para la dosificación parenteral, los animales recibieron una inyección IP en bolo de 50 µl de ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico en DMSO o de DMSO solo por la cantidad indicada de días. En la mayor parte de los experimentos, se administró el compuesto diariamente. En los estudios de régimen de dosificación, el compuesto se administró de acuerdo con los horarios que se indican en la Tabla 2.

Para la administración oral, se administró ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico por medio de un suplemento oral (PO) a 200 mg/kg en un vehículo que contenía Labrasol®.

Se midió el crecimiento de los tumores usando calibres con vernier. Los volúmenes de los tumores se calcularon como el producto de largo x ancho x alto. El análisis estadístico se llevó a cabo usando la prueba de t de Student.

Resultados

Se observó una inhibición significativa del crecimiento de los tumores SC en células Calu-6 (carcinoma de pulmón humano) de ratones BALB/c nu/nu después de la administración IP de ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico a 75 y 100 mg/kg/día. Al final del experimento, (Día 25), la inhibición del crecimiento de los tumores fue de 79 a 86% en comparación con los animales control tratados con vehículo, y la mortalidad fue de 12,5% para ambas dosis.

En experimentos subsiguientes, se administró ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico IP a ratones que habían recibido implantes de xenoinjertos de tumores que representaban distintos orígenes tisulares. Se resumen los resultados de estos estudios en la Tabla 1.

Tabla 1

Efecto de la administración IP de ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico sobre el crecimiento SC de un panel de xenoinjertos de tumores en ratones BALB/c nu/nu

Número de Facilidad de Prueba	**Línea celular**	**Tipo de Tumor**	**Dosis de Compuesto (mg/kg/d)**	**% de Inhibición @ (día)**	**Valor de P**	**% de Mortalidad**
E01591	A375	Melanoma humano	75*	56 (29)	0,0386	0
E01592	C6	Glioma de	100	65 (18)	0,0004	12,5

		rata				
E01606	SF763T	Glioma humano	75	48 (21)	0,0037	12,5
E01607	SF767T	Glioma humano	75	46 (21)	0,0041	12,5
E01668	SKOV3T P5	Ovárico humano	75	9 (25)	ns	25
E01656	A431	Epidérmico humano	100	84 (24)	<0,0001	12,5
E01661	EpH4-VEGF1	Murino epitelial	75	34 (18)	0,0339	0

Tabla 1. La administración diaria (excepto cuando se indica con *, dosificado 3 veces por semana) en DMSO comenzó un día después de la implantación. Se calculó el porcentaje de inhibición en comparación con el grupo control tratado con vehículo para los días indicados después de la implantación. Los valores de P se calcularon comparando el tamaño medio de los tumores del grupo tratado con el tamaño medio de los tumores del grupo control tratado con vehículo usando la prueba de t de Student. Ns = no significativo (P > 0,05).

Incluyendo los datos de Calu-6 ilustrados en la Tabla 1, el ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico inhibió significativamente el crecimiento SC de 6 de las 7 líneas de tumores evaluadas, que representaban tumores de piel, cerebro y pulmón. Estos resultados indican que el ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico inhibe el crecimiento in vivo de varios tipos de tumores cuando se lo administra sistémicamente con un régimen

diario.

Los estudios descriptos anteriormente demuestran que el ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico fue eficaz para inhibir el crecimiento de varios tipos de tumores in vivo si la administración de la droga comenzaba un día después de la implantación. En el escenario clínico, esto podría simular una terapia sobre tumores que crecieran nuevamente después de su tamaño fuera reducido a causa de disección quirúrgica o de quimioterapia, o después de la metástasis de un cáncer.

Para evaluar la eficacia del ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico como terapia de primera línea, es decir, su efecto sobre tumores que ya están establecidos, se implantaron tumores y se los dejó crecer hasta un tamaño medible (aproximadamente 100 mm^3) antes del inicio de la administración de la droga.

Se implantaron células C6 SC en ratones sin timo en el día cero. Cuando se habían desarrollado tumores medibles en la mayoría de los animales (Día 7), se los dividió en 3 grupos. El grupo 1 recibió una administración IP diaria del compuesto (75 mg/kg/día) desde el Día 7 Hasta el Día 16; el grupo 2 recibió una administración IP diaria del compuesto (75 mg/kg/día) desde el Día 7 hasta el Día 22, y el grupo 3 recibió una administración IP diaria de DMSO desde el Día 7 hasta el Día 16. El Día 16, todos los animales del grupo 3 se sacrificaron en forma humanitaria debido a la carga de los tumores (el diámetro medio de los tumores era de aproximadamente 1300 mm^3), y se monitoreó el crecimiento de los tumores en los grupos 1 y 2 hasta que la carga media de los tumores de cada grupo alcanzó los 1300 mm^3.

Los resultados demuestran que el ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico fue eficaz, aún cuando se hubiera demorado el inicio de la administración hasta que se verificaran tumores medibles presentes. Más aún, hubo una ventana finita de eficacia (Días 7 a 21, grupo 1) que no fue prolongada significativamente por la dosificación continuada más allá de Día 16 (grupo 2).

Para ayudar en el desarrollo de un plan de dosificación clínica, se condujeron estudios de regímenes de dosificación para determinar se podía inhibirse el crecimiento de los tumores dosificando con menos frecuencia que una vez por día. Los resultados se resumen en la Tabla 2. Para comparaciones, se incluyen también los resultados con la dosis diaria.

Tabla 2

Estudios de regímenes de dosificación in vivo con ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo - 1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico administrado IP

Número de Facilidad de Prueba	Dosis (mg/kg)	Régimen de Dosificación	% de Inhibición (al día)	Valor de P
E01592	50	Diaria	27 (18)	Ns
E01592	75	Diaria	53 (18)	0,002
E01592	100	Diaria	65 (18)	0,004
E01590	25	Diaria X 5	1 (18)	Ns
E01590	50	Diaria X 5	68 (18)	0,0000
E01590	75	Diaria X 5	54 (18)	0,0004
E01590	50	Dos veces por semana	36 (19)	0,0175
E01590	75	Dos veces por semana	26 (19)	Ns
E01590	100	Dos veces por semana	38 (19)	0,0188
E01590	50	Tres veces por semana	25 (18)	Ns
E01590	75	Tres veces por semana	29 (18)	Ns
E01590	100	Tres veces por semana	40 (18)	0,0042
E01605	100	Diaria X 5 seguida	42 (15)	0,0327

		por una vez por semana		
E01605	150	Diaria X 5 seguida por una vez por semana	51 (15)	0,0128

Tabla 2. Se implantaron células C6 SC en ratones BALB/c nu/nu. Comenzando un día después de la implantación, los animales recibieron las dosis indicadas de los compuestos administradas IP de acuerdo con los horarios indicados. Los animales control se dosificaron con vehículo (DMSO) de acuerdo con los mismos horarios. Se midieron los volúmenes de los tumores y se calculó el porcentaje de inhibición como se describe en la leyenda de la Figura 1. n = 8 a 16 animales/grupo. ns = no significativo (P > 0,05).

Estos datos sugieren que el ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico puede administrarse usando un régimen de dosificación que es menos frecuente que la administración diaria. Por ejemplo, las dosis de 50 a 75 mg/kg administradas Diariamente X 5 brindaron una eficacia similar a aquella observada cuando se administraron 100 mg/kg Diariamente X 7. También, se administró una dosis de 100 mg/kg dos veces por semana o tres veces por semana y brindó una inhibición estadísticamente significativa del crecimiento del tumor de aproximadamente en 40%. Así, la administración diaria de ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico no resulta necesaria para lograr una eficacia significativa en modelos preclínicos.

Se examinó la eficacia del ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico por una vía oral de

administración en un modelo con células C6 (glioma de rata) de xenoinjerto SC en ratones sin timo. Comenzando un día después de la implantación, se administró el compuesto (200 mg/kg/día en solución en un vehículo que contenía Labrasol®) PO a ratones. Se midió el crecimiento de los tumores usando calibres con vernier y se calcularon los volúmenes de los tumores como el producto de largo x ancho x alto.

En este modelo de xenoinjerto SC, ocurrió una inhibición significativa del crecimiento de los tumores después del tratamiento oral de los ratones con ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico a 200 mg/kg/día. El Día 18 después de la implantación, el crecimiento de los tumores se vio inhibido en un 82% comparado con aquél en los animales tratados con vehículo, con una mortalidad de solamente el 10%. Estos datos demuestran que el ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico inhibió efectivamente el crecimiento de tumores al administrárselo PO.

EJEMPLO 2: Estudios de Preformulación

Los estudios de preformulación evalúan las propiedades fisicoquímicas del compuesto y permiten el desarrollo de formulaciones del compuesto.

Perfil de Solubilidad

Se determinó la solubilidad a temperatura ambiente agitando una cantidad en exceso de ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico en solvente por más de 24 horas. Se filtró la solución, se hicieron diluciones apropiadas y se analizó la concentración del compuesto en el sobrenadante por medio de un método de HPLC de fase inversa. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Solubilidad del ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico

Solvente	Solubilidad (mg/ml)
Agua*	0,03
HCl 0,1 N	<0,0001
NaOH* 0,1 N	20,8
buffer de pH 6 **	0,002
buffer de pH 7 **	0,009
buffer de pH 8 **	0,085
buffer de pH 9 **	1,60
PEG-300*	6,8
15% de PEG 300 en un buffer de pH 8,2 **	1,4
30% de PEG 300 en un buffer de pH 8,2 **	3,2
15% de PEG 300, 1% de alcohol bencílico en una buffer de pH 8,2 **	1,8
30% de PEG 300, 1% de alcohol bencílico en un buffer de pH 8,2 **	3,7
10% de propilenglicol en un buffer de pH 8,2 **	0,4
2% de Polisorbato – 80 acuoso	0,13
Etanol	1,2
Metanol	0,6
2% de Polisorbato – 80	0,13

* Solubilidad promedio de 3 lotes. ** Promedio de 2 lotes

El buffer de pH 6 a 8,2 es un buffer de fosfato 0,1 M; el buffer de pH 9 es

un buffer de borato 0,1 M.

Perfil de Solubilidad ante el pH

Se determinó la solubilidad de dos lotes de ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico a pH 6,0, 6,5, 7,0, 7,5 y 8,0 de buffer fosfato y a pH 9 de buffer borato. Los resultados se indican en la Tabla 4 y muestran que la solubilidad aumenta con el pH. La fuerza iónica de la solución y el efecto del ion común pueden afectar la solubilidad.

Tabla 4

Solubilidad del ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico en función del pH

pH del Buffer	PH Promedio en el Equilibrio	Solubilidad Promedio (mg/ml)
6,0	6,06	0,0024
6,5	6,52	0,004
7,0	6,96	0,009
7,4	7,39	0,019
8,0	8,06	0,085
8,2	n/t	0,13
9,0	8,79	1,6

El Buffer de pH 6 a 8,2 fue un buffer de fosfato 0,1 M; el buffer de pH 9 fue un buffer de borato 0,1 M. El "pH en el equilibrio" se midió después de 24 horas de equilibrado, justo antes del análisis. N/t = no evaluado.

Constante de Ionización, pKa, y Coeficiente de Partición, Log P

El ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -

1H- pirrol -3- il] – propiónico es un ácido hidrofóbico débil ionizable. El pKa es de 5,02. Log P y Log D (a pH 7,4) son 3,85 y 1,5, respectivamente. Se determinaron los valores de pKa, Log P y Log D mediante una titulación potenciométrica en los Laboratorios Robertson Microlit, Nueva Jersey. Se calculó el pKa usando el método de Seiler.

Tabla 5

Solubilidad in situ de una formación de sal de ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico

Sal	Solubilidad mg/ml	pH
Sodio	23,9	8,56
Amonio	3,85	9,2
Etilendiamina	7,1	9,3
Colina	6,5	8,2
Meglumina	7,9	9,3
Buffer de pH 8 (ácido libre)	0,085	8,06
Buffer de pH 8,8 (ácido libre)	1,6	8,8
Sal de sodio	17-25	8,6-8,9

Los estudios de preformulación indicaron que la solubilidad acuosa del compuesto podría mejorarse alrededor de 1000 veces mediante una formación de sal in situ (por ejemplo, la sal de sodio tiene una solubilidad de alrededor de 25 mg/ml en comparación con la del ácido libre, que es de alrededor de 30 µg/ml). Se usó esta estrategia en el desarrollo de la formulación.

EJEMPLO 3: Formulaciones Parenterales de Compuestos de Indolinona Sustituida Ionizable

Para usarse como una formulación parenteral, y especialmente como

una formulación intravenosa, resulta deseable una solubilidad elevada de la droga candidata. Se mejoró la solubilidad del ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo - 1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico varias veces mediante la formación de una sal. La sal de sodio del ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico tiene una solubilidad de 20 mg/ml en comparación con la de menos de 0,1 mg/ml del ácido libre. Se mejoró la solubilidad del ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico usando la sal de sodio del ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) - 1H- pirrol -3- il] – propiónico o mediante la formación de una sal in situ usando equivalentes ácidos de hidróxido de sodio durante la fabricación de la formulación.

Después de la formación de la sal, la formulación se tamponó con varias soluciones, incluyendo soluciones de glutamato, glicina, tris – fosfato e hidróxido de sodio, a un pH que iba de 8 a 9 con distintas fuerzas de buffer (0,01, 0,05 y 0,1 M). Se usaron algunos cosolventes miscibles en agua, como el PEG-300, en cantidades variables (de 0% a 40%) para mejorar la solubilidad y estabilizar la formulación. También se evaluó el agregado de otros solubilizadores, como el polisorbato 80.

Se brinda la composición de una formulación ejemplar en la Tabla 6 a continuación. La formulación, si no contuviera Cremophor® o polisorbato 80 debería diluirse 1 a 1 (una parte de formulación a 1 parte de fluido IV) con fluidos intravenosos tales como agua estéril para inyección, que contengan un 0,45% de cloruro de sodio, antes de la administración. La dilución es mucho mayor (entre 1 a 1 y 1 a 50) dependiendo de la concentración del Aceite

Polietoxilado de Castor 35 (Cremophor® EL) y de polisorbato 80. Estas formulaciones parenterales pueden administrarse también por vía oral.

Tabla 6

Formulación de Composición Parenteral

Componente	****Porcentaje de Concentración (peso en volumen)**	
	Fórmula 1	Fórmula 2
*Ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico	0,05-1,5	0,05-5,0
Polietilenglicol 300, NF	Más Preferido 30,0% Más preferiblemente 1,0-70,0% Preferiblemente 10-50	Más Preferido 45,0% Más preferiblemente 1,0-70,0% Preferiblemente 25-65%
Alcohol bencílico, USP/NF	Más Preferido 1,0% Más preferiblemente 0-3,0 % Preferiblemente 0,9-2,0 %	Más Preferido 1,0% Más preferiblemente 0-3,0 % Preferiblemente 0,9-2,0 %
Aceite Polietoxilado de Castor 35 (Cremophor® EL) o Polisorbato 80	Más Preferido 0% Más preferiblemente 0-50% Preferiblemente 0-10%	Más Preferido 31,5% Más preferiblemente 0-50% Preferiblemente 0-31,5 %

Fosfato de sodio Dibásico, anhidro, USP/NF	Más Preferido 0,47% Más preferiblemente 0-1,0% Preferiblemente 0,3-0,5 %	Más Preferido 0% Más preferiblemente 0-1,0% Preferiblemente 0,3-0,5 %
Fosfato de sodio Monobásico, monohidrato, USP/NF	Más Preferido 0,016% Más preferiblemente 0-0,25 % Preferiblemente 0,01-0,02 %	Más Preferido 0% Más preferiblemente 0-0,25 % Preferiblemente 0,01-0,02 %
Agua para inyección, USP	QS hasta 100%	QS hasta 1,0 ml
Ajuste de pH con NaOH o HCl	Más preferiblemente 7,5-10,0% Preferiblemente 9,0-9,5%	Más preferiblemente 7,5-10,0% Preferiblemente 9,0-9,5%

**Concentración de droga equivalente a 12 mg/ml de ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico. *Cuando se usa el ácido libre para fabricar la formulación, se agrega 1 a 1 equivalente molar de hidróxido de sodio para la formación in situ de la sal. Los valores en el primer nivel de paréntesis representan los rangos de concentración de acuerdo con realizaciones preferidas de la invención. El segundo nivel de paréntesis representa las realizaciones más preferidas de la invención.

EJEMPLO 4: Procedimientos de Formulación Parenteral

Tamaño de lote: 100 ml

Se preparan 100 ml, Buffer de fosfato 0,05 M, pH 8,0-9,0, preferiblemente, pH

8,2 usando fosfato de sodio monobásico (monohidrato) y fosfato de sodio dibásico (anhidro).

Se pesa la sal de sodio de ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico como ácido libre. Si se usa el ácido libre (ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico), se agrega un equivalente molar de hidróxido de sodio.

Se agregan 50 a 60 ml de Buffer de fosfato 0,05 M.

Se revuelve hasta disolver en un agitador magnético.

Se agrega PEG-300 a esta mezcla. Si la formulación contiene Cremophor o un agente tensioactivo, se lo agrega después del agregado del PEG-300.

Se revuelve hasta homogeneidad.

Se agrega Alcohol bencílico.

Se revuelve hasta homogeneidad.

Qs con buffer de fosfato, pH 8-9,0, preferiblemente pH 8,2

Se filtra a través de un filtro de nylon de 0,2 μm

(unidad descartable de filtro Nalgene).

Preparación del Buffer de fosfato 0,05 M pH 8,2:

Se prepara la solución de fosfato de sodio monobásico 0,05 M (monohidrato) para obtener la solución 1.

Se prepara la solución de fosfato de sodio dibásico 0,05 M (anhidro) para obtener la solución 2.

Se mezcla la solución 1 con la solución 2 (0,034 a 1) para obtener un buffer de fosfato de pH 8,2. Se verifica el pH y se lo ajusta hasta 8,2 con solución 1 o solución 2.

Ejemplo 5 – Suspensión en Aceite para Administración Oral

La formulación que se describe a continuación mejora la biodisponibilidad oral del COMPUESTO IV en perros beagle, un modelo de absorción preclínica. A mayores dosis en condiciones de ayuno, los estudios de disponibilidad en perros beagle indicaron que el COMPUESTO IV podría tener una biodisponibilidad baja debido a su escasa solubilidad.

Se desarrollaron y se evaluaron dos suspensiones en aceite de formulaciones orales del COMPUESTO IV (50mg/g de formulación F_3 y 250 mg/g) en perros por su biodisponibilidad oral. Ambas formulaciones contienen 50 mg/g de Pluronic F-68. La formulación a 50 mg/g del COMPUESTO IV contiene 900 mg de aceite de sésamo y la que contiene 250 mg/g de COMPUESTO IV contiene 700 mg de aceite de sésamo.

Se desarrolló otra formulación compuesta de hasta 750 mg/g de carga de droga de COMPUESTO IV (formulación F_4) usando una granulación húmeda. La formulación contiene 200 mg de aceite de sésamo. Se preparó una emulsión de aceite en agua con 50 mg/g de PLURONIC™ F68 como agente emulsionante y se la usó como líquido de granulación.

Ejemplo de Composición. (50 mg/g a 750 mg/g)

Composición	**Formulación F_3**	**Formulación F_4**
COMPUESTO IV	50 mg	750 mg
Pluronic	50 mg	50 mg
Aceite de sésamo	900 mg	200 mg

	AUC (en ayunas) (mcg*min/ml)	medio
		sd
Tableta (granulación húmeda)	471	478
Suspensión en aceite (50mg/g)	919	230
Suspensión en aceite de alta carga (250mg/g)	927	308

AUC se refiere al área bajo la curva de la curva de concentración en plasma versus tiempo y representa la biodisponibilidad oral (BA). Mayores valores de AUC indican una mayor BA. La tabla indica que las suspensiones en aceite proveen una mayor BA que una tableta resultante de una granulación húmeda.

EJEMPLO 6: Desarrollo de Formulaciones Preferidas

Los siguientes experimentos de análisis de formulaciones identificaron formulaciones preferidas.

Los experimentos se diseñaron para analizar varias granulaciones de ácido 3- [2,4- dimetil -5- (2- oxo -1,2- dihidro – indol -3- ilidenmetil) -1H- pirrol -3- il] – propiónico hechas usando distintas proporciones de componentes y el ingrediente farmacéuticamente activo, respecto de su desempeño de disolución in vitro como forma de dosificación en cápsulas. Se fabricaron 16 formulaciones en total a una escala de 10 g cada una. Éstas se indican en la Tabla 9. Cada formulación se evaluó por un período de 45 minutos.

Tabla 9

Composición de Granulaciones (formulación)

Ingredientes	**Cantidad de excipiente en las granulaciones (g)**								
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**
Compuesto III	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Almidón Pregelificado	0	0	0	0	5,68	5,31	5,25	5,47	0
Lactosa de Flujo Rápido	5,68	5,31	5,25	5,47	0	0	0	0	6,46
Manitol	1,89	1,77	1,75	1,83	1,89	1,77	1,75	1,82	0,72
Croscarmelose sodio	0	0,8	0,8	0	0,4	0	0	0,4	0

Glicolato de almidón sodio	0,4	0	0	0,4	0	0,8	0,8	0	0,8
Lauril sulfato de sodio	0	0,1	0	0,1	0	0,1	0	0,1	0
Estearato de Magnesio	0,025	0,025	0,2	0,2	0,025	0,025	0,2	0,2	0,025
Mezcla Total	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Tabla 9 (continuación)

Composición de las Granulaciones (formulación)

Ingredientes	**Cantidad de excipiente en las granulaciones (g)**						
	10	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**
Compuesto III	2	2	2	2	2	2	2
Almidón Pregelificado	0	0	0	6,45	6,73	6,66	6,21
Lactosa de Flujo Rápido	6,73	6,66	6,21	0	0	0	0
Manitol	0,75	0,74	0,69	0,72	0,75	0,74	0,69
Croscarmellose sodio	0,4	0,4	0	0,8	0	0	0,8

Glicolato de almidón sodio	0	0	0,8	0	0,4	0,4	0
Lauril sulfato de sodio	0,1	0	0,1	0	0,1	0	0,1
Estearato de Magnesio	0,025	0,2	0,2	0,025	0,025	0,2	0,2
Mezcla Total	10	10	10	10	10	10	10

Sobre la base del desempeño de disolución in vitro de estas granulaciones, se identificaron las 4 preferidas y se las indica en la Tabla 11. Las 4 formulaciones preferidas indicadas en la Tabla 11 se evaluaron por su estabilidad. Estas formulaciones pueden encapsularse en cápsulas de distinto tamaño (por ejemplo, 0, 1, 2, 3 ó 4) o colocarse en tabletas de distinta fuerza.

Tabla 11

Candidatos para Cápsulas de Formulaciones Clínicas

Excipientes	**Cantidad de excipiente en las granulaciones (% en peso)**			
	F_5 (Seco)	**F_6 (Seco)**	**F_7 (Seco)**	**F_8 (Húmedo)**
Compuesto III [1]	28,0	28,0	28,0	28,0
Almidón Pregelificado [2]	0	60,0	0	30,0
Lactosa de Flujo Rápido [2]	65,5	0	33,5	0
Monohidrato de Lactosa de grado regular [2]	0	0	0	33,5

Manitol [2]	0	6,0	0	0
Celulosa microcristalina [2]	0	0	32,0	0
Polivinilpirrolidona [3]	0	0	0	2,0
Croscarmellose sodio [4]	4,0	4,0	4,0	4,0
Lauril sulfato de sodio [5]	1,0	1,0	0	1,0
Cloruro de Cetilpiridinio [5]	0	0	1,0	0
Estearato de Magnesio [6]	1,0	0,5	1,0	1,0
Dióxido de silicio coloidal [7]	0,5	0,5	0,5	0,5
Mezcla Total	100	100	100	100

Nota: (1) ingrediente activo; (2) diluyente; (3) agente de unión; (4) desintegrador; (5) agente humectante; (6) lubricante; (7) potenciador de flujo

Los datos sugieren que las formulaciones de acuerdo con la presente invención tienen una estabilidad mejorada y presentan una biodisponibilidad mejorada. Los datos in vivo indican que las formulaciones son efectivas para tratar las afecciones relacionadas con la PK, tales como el crecimiento de los tumores.

Aquél entrenado en la técnica apreciará fácilmente que la presente invención está bien adaptada para llevar a cabo los objetos y obtener los fines y las ventajas mencionadas, así como aquellas inherentes a la presente documentación. Los complejos moleculares y los métodos, los procedimientos, los tratamientos, las moléculas, los compuestos específicos descriptos en la presente documentación son corrientemente representativos de realizaciones preferidas y son ejemplares, sin pretendérselos como limitaciones en el alcance de la invención. Podrán ocurrírsele cambios y otros usos a aquellos entrenados en la técnica que queden abarcados por el espíritu de la invención o estarán

definidos por el alcance de las reivindicaciones.

Resultará fácilmente evidente para aquél entrenado en la técnica que pueden hacerse varias sustituciones y modificaciones a la invención que se describe en la presente documentación sin apartarse de su alcance y de su espíritu.

Todas las patentes y las publicaciones que se mencionan en la memoria indican los niveles de aquellos entrenados en la técnica a los cuales concierne la invención. Todas las patentes y las publicaciones se incorporan en la presente documentación a modo de referencia en la misma extensión en que se indicó que cada publicación individual era específica e individualmente incorporada a modo de referencia.

La invención descripta ilustrativamente en la presente documentación puede practicarse adecuadamente en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones que no se describan específicamente en la presente documentación. Así, por ejemplo, en cada caso en la presente documentación en que se usaron los términos "que comprende", "que consiste esencialmente en" y "que consiste en", se los usó en forma indistinta. Los términos y las expresiones que se han empleado se usan como términos de descripción y no a modo de limitación, y no hay intención alguna de que tales términos y expresiones indiquen la exclusión de equivalentes de las características que se indican y se describen, o de porciones de las mismas. Se reconoce que son posibles varias modificaciones dentro del alcance que se reivindica para la invención. Así, debería comprenderse que, aunque la presente invención ha sido descripta específicamente por medio de realizaciones preferidas y características opcionales, aquellos entrenados en la

técnica pueden recurrir a modificaciones y variaciones en los conceptos descriptos en la presente documentación, y debe comprenderse que tales modificaciones y variaciones se consideran dentro del alcance de esta invención, como queda definido por las reivindicaciones adjuntas.

Además, cuando se describan características o aspectos de la invención en términos de grupos de Markush, aquellos entrenados en la técnica reconocerán que la invención se describe también en términos de cualquier miembro individual o subgrupo de miembros del grupo de Markush. Por ejemplo, si se describiera X como seleccionado del grupo que consiste en bromo, cloro e iodo, quedarían completamente descriptas las reivindicaciones de X como bromo y las reivindicaciones de X bromo y cloro.

306

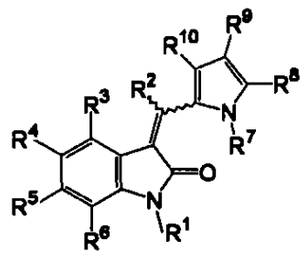
REIVINDICACIONES:

1. Una formulación adecuada para administración parenteral o administración oral, CARACTERIZADA PORQUE comprende una indolinona sustituida ionizable, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico, donde dicha indolinona sustituida ionizable comprende al menos uno o más cadenas de hidrocarburos sustituidas con al menos un grupo polar.

2. La formulación de la cláusula 1, CARACTERIZADA PORQUE dicho vehículo aceptable para uso farmacéutico se selecciona del grupo formado por uno o más compuestos de polihidrocarbilo, uno o más tampones, uno o más tensioactivos aceptables para uso farmacéutico, uno o más conservantes aceptables para uso farmacéutico, uno o más antioxidantes, uno o más alcoholes aceptables para uso farmacéutico, una o más soluciones aceptables para uso farmacéutico, uno o más aceites aceptables para uso farmacéutico, liposomas, uno o más lípidos poliglicolizados, uno o más agentes de granulación aceptables para uso farmacéutico, uno o más diluyentes aceptables para uso farmacéutico, uno o más aglutinantes aceptables para uso farmacéutico, uno o más desintegrantes aceptables para uso farmacéutico, uno o más lubricantes aceptables para uso farmacéutico, uno o más incrementadores de flujo aceptables para uso farmacéutico, uno o más agentes de suspensión aceptables para uso farmacéutico, y combinaciones de los mismos, y

donde dicha indolinona sustituida ionizable es un compuesto con la siguiente estructura química:

307



(I)

donde

R^1 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, hidroxi, alcoxi, C-carboxi, O-carboxi, acetilo, C-amido, C-tioamido, sulfonilo y trihalometansulfonilo;

R^2 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, halo, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heteroalicíclico;

R^3, R^4, R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo, trihaloalquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, sulfinilo, sulfonilo, S-sulfonamido, N-sulfonamido, trihalometan-sulfonamido, carbonilo, C-carboxi, O-carboxi, C-amido, N-amido, ciano, nitro, halo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, amino y $-NR^{11}R^{12}$;

R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, carbonilo, acetilo, sulfonilo, trifluorometansulfonilo y, en combinación, un anillo heteroalicíclico de cinco o seis miembros;

R^3 y R^4, R^4 y R^5, o R^5 y R^6 pueden combinarse para formar un anillo arilo de seis miembros, un grupo metilendioxi o un grupo etilendioxi;

R^7 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo,

alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, carbonilo, acetilo, C-amido, C-tioamido, amidino, C-carboxi, O-carboxi, sulfonilo y trihalometan-sulfonilo;

R^8, R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo, trihaloalquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalicíclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, sulfinilo, sulfonilo, S-sulfonamido, N-sulfonamido, carbonilo, C-carboxi, O-carboxi, ciano, nitro, halo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, amino y $-NR^{11}R^{12}$, pero con la condición de que al menos uno entre R^8, R^9 o R^{10} sea un grupo de la fórmula $-(Alq_1)Z$, donde

Alq_1 se selecciona del grupo formado por alquilo, alquenilo o alquinilo, y

Z es un grupo polar

o R^8 y R^9 o R^9 y R^{10} pueden combinarse para formar un anillo alicíclico de seis miembros.

3. La formulación de la cláusula 2, CARACTERIZADA PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, o una sal, prodroga, derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico.

4. La formulación de la cláusula 2, CARACTERIZADA PORQUE dicha formulación es adecuada para administración parenteral.

5. La formulación de la cláusula 4, CARACTERIZADA PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, o una sal, prodroga, derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico.

6. La formulación de la cláusula 4, CARACTERIZADA PORQUE

dicho vehículo aceptable para uso farmacéutico comprende uno o más compuestos de polihidrocarbilo.

7. La formulación de la cláusula 6, CARACTERIZADA PORQUE cada uno de dichos uno más compuestos de polihidrocarbilo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste de carbohidratos solubles en agua, derivados de carbohidratos solubles en agua, polipéptidos solubles en agua, polímeros solubles en agua, polímeros mixtos de oxialquileno solubles en agua, las formas poliméricas de etilénglicol, y combinaciones de los mismos.

8. La formulación de la cláusula 6, CARACTERIZADA PORQUE cada uno de dichos uno más compuestos de polihidrocarbilo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste de polietilénglicol 300, polietilénglicol 400, propilénglicol, glicerina, y combinaciones de los mismos.

9. La formulación de la cláusula 4, CARACTERIZADA PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable se solubiliza por combinación con un equivalente molar de una solución básica o una solución ácida.

10. La formulación de la cláusula 9, CARACTERIZADA PORQUE dicha solución básica se selecciona del grupo formado por hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, trietilamina, etilenediamina, N-metil-D-glucamina, colina, y trietanolamina.

11. La formulación de la cláusula 9, CARACTERIZADA PORQUE dicha solución ácida se selecciona del grupo formado por ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fórmico, ácido láctico, ácido málico, ácido succiínico, ácido acético, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico y ácido fosfórico.

12. La formulación de la cláusula 6, CARACTERIZADA PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-

dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, o una sal, prodroga, derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico.

13. La formulación de la cláusula 6, CARACTERIZADA PORQUE dicho vehículo aceptable para uso farmacéutico comprende además uno o más tampones.

14. La formulación de la cláusula 13, CARACTERIZADA PORQUE cada uno de dichos uno más tampones se selecciona independientemente entre el grupo que consiste de acetato, citrato, tampón de ácido fosfórico, ascorbato, tampón de ácido clorhídrico, tampón de Tris-HCl, fosfato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, glutamato, glicina, y tampones básicos Tris.

15. La formulación de la cláusula 13, CARACTERIZADA PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, o una sal, prodroga, derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico.

16. La formulación de la cláusula 6, CARACTERIZADA PORQUE dicho vehículo aceptable para uso farmacéutico comprende además uno o más tensioactivos aceptables para uso farmacéutico.

17. La formulación de la cláusula 16, CARACTERIZADA PORQUE cada uno de dichos uno más tensioactivos aceptables para uso farmacéutico se selecciona independientemente entre el grupo que consiste de tensioactivos no iónicos aceptables para uso farmacéutico y tensioactivos aniónicos aceptables para uso farmacéutico .

18. La formulación de la cláusula 16, CARACTERIZADA PORQUE cada uno de dichos uno más tensioactivos aceptables para uso farmacéutico

es un tensioactivo no iónico seleccionado independientemente entre el grupo que consiste de polioxietilenpolipropilenglicoles, derivados polioxietilénicos de aceite de castor , oxiestearato de polioxietilenglicerol.

19. La formulación de la cláusula 16, CARACTERIZADA PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, o una sal, prodroga, derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico.

20. La formulación de la cláusula 6, CARACTERIZADA PORQUE dicho vehículo aceptable para uso farmacéutico comprende además uno o más conservantes aceptables para uso farmacéutico.

21. La formulación de la cláusula 20, CARACTERIZADA PORQUE cada uno de dichos uno más conservantes aceptables para uso farmacéutico se selecciona independientemente entre el grupo que consiste de bencilalcohol, metilparaben, etilparaben, y fenol.

22. La formulación de la cláusula 20, CARACTERIZADA PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, o una sal, prodroga, derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico.

23. La formulación de la cláusula 6, CARACTERIZADA PORQUE dicho vehículo aceptable para uso farmacéutico comprende además uno o más antioxidantes.

24. La formulación de la cláusula 23, CARACTERIZADA PORQUE cada uno de dichos uno más antioxidantes se selecciona independientemente entre el grupo que consiste de meta-bisulfito de sodio, EDTA, ácido ascórbico, y alcohol bencílico.

312

25. La formulación de la cláusula 23, CARACTERIZADA PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, o una sal, prodroga, derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico.

26. La formulación de la cláusula 6, CARACTERIZADA PORQUE dicho vehículo aceptable para uso farmacéutico comprende además uno o más alcoholes aceptables para uso farmacéutico.

27. La formulación de la cláusula 26, CARACTERIZADA PORQUE cada uno de dichos uno más alcoholes aceptables para uso farmacéutico se selecciona independientemente entre el grupo que consiste de etanol, alcohol bencílico, propilenglicol, 2-(2-etoxietoxi)etanol, y glicerol.

28. La formulación de la cláusula 26, CARACTERIZADA PORQUE dicho vehículo aceptable para uso farmacéutico comprende además una cantidad de solución acuosa aceptable para uso farmacéutico eficaz para impedir la hemólisis en la administración parenteral a un paciente que lo necesita.

29. La formulación de la cláusula 26, CARACTERIZADA PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, o una sal, prodroga, derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico.

30. La formulación de la cláusula 6, CARACTERIZADA PORQUE dicho vehículo aceptable para uso farmacéutico comprende además uno o más aceites aceptables para uso farmacéutico.

31. La formulación de la cláusula 30, CARACTERIZADA PORQUE cada uno de dichos uno más aceites aceptables para uso farmacéutico se

selecciona independientemente entre el grupo que consiste deaceites minerales, aceites vegetales, aceites de coco fraccionados, aceite de sésamo, monolaurato de ropilénglicol, y triglicéridos mixtos con ácido caprílico y ácido cáprico.

32. La formulación de la cláusula 30, CARACTERIZADA PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, o una sal, prodroga, derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico.

33. La formulación de la cláusula 2, CARACTERIZADA PORQUE dicha formulación es adecuada para la administración oral.

34. La formulación de la cláusula 33, CARACTERIZADA PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, o una sal, prodroga, derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico.

35. La formulación de la cláusula 33, CARACTERIZADA PORQUE dicho vehículo aceptable para uso farmacéutico comprende uno o más compuestos de polihidrocarbilo.

36. La formulación de la cláusula 35, CARACTERIZADA PORQUE cada uno de dichos uno más compuestos de polihidrocarbilo se selecciona independientemente entre el grupo que consiste de carbohidratos solubles en agua, derivados de carbohidratos solubles en agua, polipéptidos solubles en agua, polímeros solubles en agua, polímeros mixtos de oxialquileno solubles en agua, y las formas poliméricas de etilénglicol.

37. La formulación de la cláusula 35, donde dicha indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-

ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, o una sal, prodroga, derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico.

38. La formulación de la cláusula 33, CARACTERIZADA PORQUE dicho vehículo aceptable para uso farmacéutico comprende uno o más lípidos poliglicolizados.

39. La formulación de la cláusula 38, CARACTERIZADA PORQUE cada uno de dichos uno o más lípidos poliglicolizados se selecciona independientemente entre el grupo que consiste de monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, polietileneglicol monoésteres, y polietileneglicol diésteres.

40. La formulación de la cláusula 38, CARACTERIZADA PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, o una sal, prodroga, derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico.

41. La formulación de la cláusula 33, CARACTERIZADA PORQUE dicho vehículo aceptable para uso farmacéutico comprende uno o más tensioactivos aceptables para uso farmacéutico.

42. La formulación de la cláusula 41, CARACTERIZADA PORQUE cada uno de dichos uno más tensioactivos aceptables para uso farmacéutico se selecciona independientemente entre el grupo que consiste de tensioactivos no iónicos y tensioactivos aniónicos aceptables para uso farmacéutico .

43. La formulación de la cláusula 41, CARACTERIZADA PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, o una sal, prodroga, derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico.

44. La formulación de la cláusula 33, CARACTERIZADA PORQUE dicho vehículo aceptable para uso farmacéutico comprende uno o más agentes de granulación aceptables para uso farmacéutico.

45. La formulación de la cláusula 44, CARACTERIZADA PORQUE cada uno de dichos agentes de granulación aceptables para uso farmacéutico se selecciona del grupo formado por dióxido de silicona, celulosa microcristalina, almidón, carbonato de calcio, pectina, crospovidona, agua, alcohol y poliplasdona o una combinación de cualquiera de ellos.

46. La formulación de la cláusula 44, CARACTERIZADA PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, o una sal, prodroga, derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico.

47. La formulación de la cláusula 33, CARACTERIZADA PORQUE dicho vehículo aceptable para uso farmacéutico comprende dos o más de los miembros del grupo formado por uno o más compuestos de polihidrocarbilo, uno o más lípidos poliglicolizados, uno o más tensioactivos, y uno o más agentes granulizantes.

48. La formulación de la cláusula 47, CARACTERIZADA PORQUE dicho vehículo aceptable para uso farmacéutico comprende uno o más compuestos de polihidrocarbilo, uno o más lípidos poliglicolizados, y uno o más tensioactivos.

49. Una composición aceptable para uso farmacéutico CARACTERIZADA PORQUE se selecciona del grupo que consiste de una cápsula de gelatina dura cuyo relleno comprende la formulación de la cláusula 33, una cápsula de gelatina blanda cuyo relleno comprende la formulación de la

cláusula 33, y una cápsula de gelatina dura cuyo relleno comprende la formulación de la cláusula 44.

50. La formulación de la cláusula 33, CARACTERIZADA PORQUE dicha formulación es sólida y dichos vehículos aceptables para uso farmacéutico comprenden uno o más diluyentes aceptables para uso farmacéutico, uno o más aglutinantes aceptables para uso farmacéutico, uno o más desintegrantes aceptables para uso farmacéutico, uno o más tensioactivos aceptables para uso farmacéutico, uno o más lubricantes aceptables para uso farmacéutico, y uno o más incrementadores de flujo aceptables para uso farmacéutico.

51. La formulación de la cláusula 50, CARACTERIZADA PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, o una sal, prodroga, derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico.

52. La formulación de la cláusula 50, CARACTERIZADA PORQUE cada uno de dichos uno más diluyentes aceptables para uso farmacéutico se selecciona del grupo formado por almidón pregelatinizado, monohidrato de lactosa, lactosa, monohydrate de grado regular, mannitol, fosfato de calcio y celulosa microcristalina.

53. La formulación de la cláusula 50, CARACTERIZADA PORQUE cada uno de dichos uno más aglutinantes aceptables para uso farmacéutico se selecciona del grupo formado por polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilo celulosa, hidroxipropilcelulosa y almidón .

54. La formulación de la cláusula 50, CARACTERIZADA PORQUE cada uno de dichos uno más desintegrantes aceptables para uso farmacéutico

se selecciona del grupo formado por crosscarmellosa de sodio, glicolato de almidón de sodio, gospovidona, y almidón .

55. La formulación de la cláusula 50, CARACTERIZADA PORQUE cada uno de dichos uno más tensioactivos aceptables para uso farmacéutico se selecciona del grupo formado por laurilsulfato de sodio, polisorbata y cloruro de cetilpiridinio.

56. La formulación de la cláusula 50, CARACTERIZADA PORQUE cada uno de dichos uno más lubricantes aceptables para uso farmacéutico se selecciona del grupo formado por estearato de magnesio , fumarato de estearilo de sodio, behenato de glicerilo y ácido esteárico.

57. La formulación de la cláusula 50, CARACTERIZADA PORQUE cada uno de dichos uno más incrementadores de flujo aceptables para uso farmacéutico se selecciona del grupo formado dióxido de sílice coloidal y talco.

58. La formulación de la cláusula 33, CARACTERIZADA PORQUE dicha formulación es una solución, y donde dicho vehículo aceptable para uso farmacéutico comprende uno o más compuestos de polihidrocarbilo, uno o más tensioactivos, y uno o más tampones.

59. La formulación de la cláusula 58, CARACTERIZADA PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, o una sal, prodroga, derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico.

60. La formulación de la cláusula 58, CARACTERIZADA PORQUE dicho compuesto polioxihidrocarbilo se selecciona del grupo formado por carbohidratos solubles en agua, derivados de carbohidratos solubles en agua, polipéptidos solubles en agua, polímeros solubles en agua, polímeros mixtos

de oxialquileno solubles en agua, las formas poliméricas de etilénglicol, y combinaciones de los mismos.

61. La formulación de la cláusula 58, CARACTERIZADA PORQUE dicho tensioactivo se selecciona del grupo formado por tensioactivos no iónicos aceptables para uso farmacéutico y tensioactivos aniónicos aceptables para uso farmacéutico .

62. La formulación de la cláusula 58, CARACTERIZADA PORQUE dicho tampón o buffer se selecciona del grupo formado por acetato, citrato, tampón de ácido fosfórico, ascorbato, tampón de ácido clorhídrico , tampón de Tris-HCl , fosfato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, glutamato, glicina, y tampones base Tris .

63. La formulación de la cláusula 33, CARACTERIZADA PORQUE dicha formulación es una suspensión acuosa, y donde dicho vehículo aceptable para uso farmacéutico comprende un agente de suspensión un tensioactivo.

64. La formulación de la cláusula 63, CARACTERIZADA PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico o una sal, prodroga, derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico.

65. La formulación de la cláusula 63, CARACTERIZADA PORQUE dicho agente de suspensión se selecciona del grupo formado por carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona y almidón .

66. La formulación de la cláusula 63, CARACTERIZADA PORQUE dicho tensioactivo se selecciona del grupo formado por tensioactivos no iónicos aceptables para uso farmacéutico y tensioactivos aniónicos aceptables para uso farmacéutico .

67. La formulación de la cláusula 33, CARACTERIZADA PORQUE dicho vehículo aceptable para uso farmacéutico comprende uno o más tensioactivos aceptables para uso farmacéutico y uno o más aceites aceptables para uso farmacéutico.

68. La formulación de la cláusula 67, CARACTERIZADA PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico o un análogo del mismo.

69. La formulación de la cláusula 68, CARACTERIZADA PORQUE dicho tensioactivo aceptable para uso farmacéutico comprende un copolímero de óxido de etileno y dicho aceite aceptable para uso farmacéutico comprende aceite de sésamo.

70. La formulación de la cláusula 69, CARACTERIZADA PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable está presente en una concentración seleccionada entre el rango de aproximadamente 50 mg/gm a aproximadamente 750 mg/gm.

71. La formulación de la cláusula 69, CARACTERIZADA PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable está presente en una concentración seleccionada entre el rango de aproximadamente 50 mg/gm a aproximadamente 500 mg/gm.

72. La formulación de la cláusula 69, CARACTERIZADA PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable está presente en una concentración seleccionada entre el rango de aproximadamente 50 mg/gm a aproximadamente 200 mg/gm.

73. Un método para preparar una formulación CARACTERIZADO PORQUE comprende agregar a una solución salina, formada in situ por el

añadido de un equivalente molar de una solución básica o una solución ácida a una indolinona sustituida ionizable, uno o más compuestos de polihidrocarbilo y/o uno o más tampones.

74. El método de la cláusula 73, CARACTERIZADO PORQUE ambos de dichos uno o más compuestos de polihidrocarbilo y dichos uno o más tampones se añaden a la solución salina.

75. El método de la cláusula 73, CARACTERIZADO PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, o una sal, prodroga, derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico.

76. A método de preparar una formulación adecuada para la administración oral CARACTERIZADO PORQUE comprende añadir a una indolinona sustituida ionizable, uno o más tensioactivos aceptables para uso farmacéutico, y uno o más aceites aceptables para uso farmacéutico.

77. El método de la cláusula 76, CARACTERIZADO PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, o una sal, prodroga, derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico.

78. Un método de prevenir o tratar un trastorno relacionado con proteina quinasas a un paciente que necesita dicho tratamiento CARACTERIZADO PORQUE comprende:

a. diluir una formulación parenteral en una solución aceptable para uso farmacéutico, donde dicha solución parenteral comprende una indolinona sustituida ionizable, uno o más compuestos de polihidrocarbilo, y un tampón;

b. administrar parenteralmente dicha formulación diluida a dicho

paciente.

79. El método de la cláusula 78, CARACTERIZADO PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable es ácido 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico, o una sal, prodroga, derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico.

80. Un método de impedir o tratar un trastorno relacionado con una proteina quinasa en un paciente que necesita dicho tratamiento, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar oralmente a dicho paciente una formulación que comprende una indolinona sustituida ionizable, uno o más tensioactivos aceptables para uso farmacéutico, y uno o más aceites aceptables para uso farmacéutico.

81. El método de la cláusula 80, CARACTERIZADO PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable es 3-[2,4-dimetil-5-(2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenmetil)-1H-pirrol-3-il]-propiónico ácido, o una sal, prodroga, derivado o análogo del mismo aceptable para uso farmacéutico.

82. El método de la cláusula 81, CARACTERIZADO PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable está presente en una concentración en el rango entre aproximadamente 50 mg/gm y aproximadamente 750 mg/gm.

83. El método de la cláusula 81, CARACTERIZADO PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable está presente en una concentración en el rango entre aproximadamente 50 mg/gm y aproximadamente 500 mg/gm.

84. El método de la cláusula 81, CARACTERIZADO PORQUE dicha indolinona sustituida ionizable está presente em una concentración en el rango entre aproximadamente 50 mg/gm y aproximadamente 250 mg/gm.

322

FORMULACIONES PARA AGENTES FARMACÉUTICOS IONIZABLES COMO ÁCIDOS LIBRES O BASES LIBRES

RESUMEN

Formulaciones de indolinonas cuyos compuestos son ionizables como ácidos libres o como bases libres. La formulación es adecuada para administración parenteral o administración oral, donde la formulación comprende una indolinona sustituida ionizable, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico. El término "indolinona sustituida ionizable" incluye 2-indolinonas sustituidas con pirrol las cuales, además de ser opcionalmente sustituibles en las porciones pirrol y 2-indolinona del compuesto, son necesariamente sustituidas en la porción pirrol con una o más cadenas de hidrocarburos que están a su vez sustituidas con al menos un grupo polar. Las formulaciones y los compuestos en sí son útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con la proteína quinasa según se indica.

Folios 324
y 325 forjados

323 extracto
Oyedly.