



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-012075- -00000-0000

Fecha: 2012-01-26 16:35:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 182

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **COMPUESTOS DE UREA QUE CONTIENEN**
HETEROARILO 5,6-BICÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE
QUINASA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 471/04**

71. SOLICITANTE **ASCEPION PHARMACEUTICALS, INC.**

DOMICILIO **JIANGSU, CHINA.**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. _____

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-012075-00000-0000

Fecha: 2012-01-26 16:35:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 182

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **ASCEPION PHARMACEUTICALS, INC.**

Dirección: BioBay Building A3, Suite 102,
218 Xinghu St., Suzhou Industrial Park,
Suzhou, Jiangsu 215123 China.

Nacionalidad o Domicilio: Jiangsu, China.

Lugar de Constitución:

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLORED RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá,
Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: JIANG, Shan; XING, Xinglong; Wang, Qishan y KONG, Ren.

Dirección: 44 Hills Point Road, Trumbull, Connecticut 06611; Fuhuayuan
Community, Building 23, Unit 302, 1 Jinji Lake Road, Suzhou, Jiangsu 215006;
7451 Ironwood Ct., Pleaseton, California 94566 y Jincheng Apartment, Building 5,
Unit 803, 58 Qihong Road, Suzhou, Jiangsu 215000.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y China.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/CN2010/076199

Fecha: 20/08/10

Publicación Internacional No. WO 2011/023081 A1

Fecha: 03/03/11

⑥

**Título (54) "COMPUESTOS DE UREA QUE CONTIENEN HETEROARILLO 5,6-BICÍCLICOS
COMO INHIBIDORES DE QUINASA"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 471/04

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

24-08-09

(31) Número de Solicitud

61/236,274

⑨

Comprobante de Pago No. 12-002157

Fecha: 10-01-2012

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional y publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:

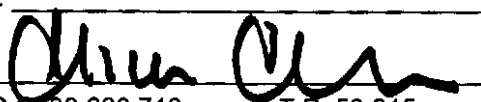
12

Solicito la concesión de la patente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

NOMBRE:

FIRMA:


C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 002157
		Bogotá D.C., Enero 10 de 2012 - 17:33:27

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.	NI 830.022.145
-----------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	415004660	10/01/2012	35.798.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
			\$590.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

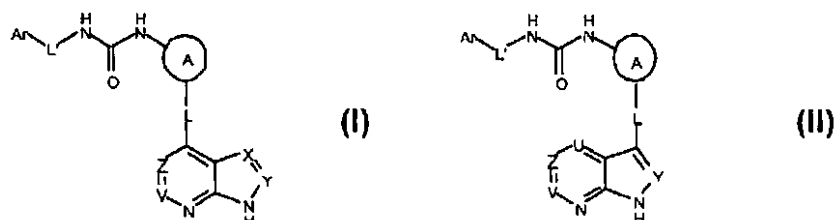
No. 12-012075- -00000-0000
Fecha: 2012-01-26 16:35:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 182

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 471/04	
(22) Fecha de solicitud: 26-01-12		(71) Solicitante(s): ASCEPION PHARMACEUTICALS, INC	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 61/236,274	(32) Fecha 24-08-09	(33) País US
		(72) Inventor(es): JIANG, Shan; XING, Xinglong; Wang, Qishan y KONG, Ren.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-03-12		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 03-03-11	
Fecha de presentación de la solicitud: 20-08-10		No. publicación: WO 2011/023081 A1	
No. de solicitud: PCT/CN2010/076199			
(54) Título: " COMPUESTOS DE UREA QUE CONTIENEN HETEROARILO 5,6-BICÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE QUINASA"			

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención proporciona compuestos de urea que contienen heteroarilo 5,6-bicíclicos de la fórmula I o II y el uso de los mismos para tratar condiciones mediadas por proteína quinasa tales como VEGFR2, c-Met, PDGFRβ c-Kit, CSF1R o EphA2.



SECTOR: Industria farmaceutica, especificamente, compuestos derivados de urea que contienen heteroarilo 5,6-bicíclicos, que tienen actividad inhibitoria de proteina quinasa, y composiciones farmaceuticas que los contienen .



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT ☒ X

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 26-01-12

(51) Clasificación Internacional: C07D 471/04

(71) Solicitante(s): ASCEPION PHARMACEUTICALS, INC

(72) Inventor(es): JIANG, Shan; XING, Xinglong; Wang, Qishan y KONG, Ren.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

61/236,274

24-08-09

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-03-12

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 20-08-10

No. de solicitud: PCT/CN2010/076199

(87) Publicación internacional:

Fecha: 03-03-11

No. Publicación: WO 2011/023081 A1

FIGURA CARACTERISTICA

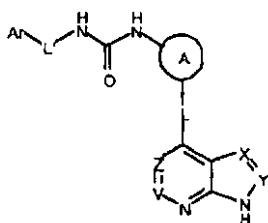
6 x 6 cm

(54) Título: "COMPUESTOS DE UREA QUE CONTIENEN HETEROARILO 5,6-BICÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE QUINASA"

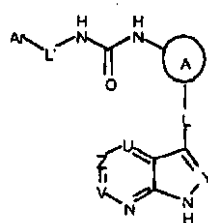
(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente invención proporciona compuestos de urea que contienen heteroarilo 5,6-bicíclicos de la fórmula I o II y el uso de los mismos para tratar condiciones mediadas por proteína quinasa tales como VEGFR2, c-Met, PDGFRβ c-Kit, CSF1R o EphA2.



(I)



(II)

SECTOR: Industria farmaceutica, especificamente, compuestos derivados de urea que contienen heteroarilo 5,6-bicíclicos, que tienen actividad inhibitoria de proteína quinasa, y composiciones farmaceuticas que los contienen .



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 26-01-12

(51) Clasificación Internacional: C07D 471/04

(71) Solicitante(s): ASCEPION PHARMACEUTICALS, INC

(72) Inventor(es): JIANG, Shan; XING, Xinglong; Wang, Qishan y KONG, Ren.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

61/236,274

24-08-09

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-03-12

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 03-03-11

Fecha de presentación de la solicitud: : 20-08-10

No. publicación: WO 2011/023081 A1

No. de solicitud: PCT/CN2010/076199

(54) Título: " COMPUESTOS DE UREA QUE CONTIENEN Heteroarilo 5,6-Bicíclicos como inhibidores de quinasa"

5



(51) International Patent Classification:

C07D 471/04 (2006.01)	A61K 31/4188 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)	A61K 31/4192 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)	A61K 31/4196 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)	A61K 31/423 (2006.01)
C07D 403/02 (2006.01)	A61K 31/5025 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)	A61K 31/517 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)	A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)	A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)	A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)	A61P 17/06 (2006.01)
A61K 31/4162 (2006.01)	A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)	A61P 37/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/CN2010/076199

(22) International Filing Date:

20 August 2010 (20.08.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/236,274 24 August 2009 (24.08.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ASCI-PION PHARMACEUTICALS, INC. [CN/CN]; BioBay Building A3, Suite 102, 218 Xinghu St., Suzhou Industrial Park, Suzhou, Jiangsu 215123 (CN).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): JIANG, Shan [US/US]; 44 Hills Point Road, Trumbull, Connecticut 06611 (US). XING, Xinglong [CN/CN]; Fuhuayuan Community, Building 23, Unit 302, 1 Jinji Lake Road, Suzhou,

Jiangsu 215006 (CN). WANG, Qishan [CA/US]; 7451 Ironwood Ct., Pleasanton, California 94566 (US). KONG, Ren [CN/CN]; Jincheng Apartment, Building 5, Unit 803, 58 Qihong Road, Suzhou, Jiangsu 215000 (CN).

(74) Agent: SUNRAY INTELLECTUAL PROPERTY ATTORNEYS; Suite 1212, Tomsen Commercial Building, 710 Dong Fang Road, Pudong, Shanghai 200122 (CN).

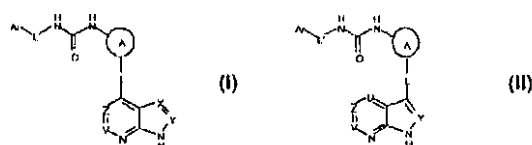
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: 5,6-BICYCLIC HETEROARYL-CONTAINING UREA COMPOUNDS AS KINASE INHIBITORS



(57) Abstract: The present invention provides 5,6-bicyclic heteroaryl-containing urea compounds of Formula I or II and use of the same for treating conditions mediated by protein kinase such as VEGFR2, c-Met, PDGFRβ, c-Kit, CSF1R, or EphA2.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference CN214-10005P	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/CN2010/076199	International filing date (day/month/year) 20 Aug. 2010(20.08.2010)	(Earliest)Priority date (day/month/year) 24 Aug. 2009(24.08.2009)
Applicant ASCEPION PHARMACEUTICALS, INC. et al.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (see Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/076199

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 37-39
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 37-39 are directed to methods of treatment of the human/animal body.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/076199

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
See Extra Sheet				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)				
IPC: C07D, A61K, A61P				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)				
WPI;EPODOC;CNKI;IEE;CNPAT;STN (reg,caplus) , VEGF, urea, kinase inhibitor				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	WO200718137A(CHUGAI SEIYAKU KK et al.) 15 Feb. 2007(15.02.2007) See examples	1-36		
A	US6500817B1(BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 31 Dec. 2002(31.12.2002) see examples	1-36		
A	CN1678573A (NEUROSEARCH AS et al.) 05 Oct. 2005(05.10.2005) See claims	1-36		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
<table border="0"> <tr> <td> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 20 Oct. 2010(20.10.2010)		Date of mailing of the international search report 18 Nov. 2010 (18.11.2010)		
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitacheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451		Authorized officer LIU,Fang Telephone No. (86-10)62086305		

Form PCT/ISA /210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/076199

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO2008125014A(INST PHARM & TOXICOLOGY ACAD MILITARY) 23 Oct. 2008 (23.10.2008) see claims	1-36

Form PCT/ISA /210 (continuation of second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2010/076199

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO200718137A	15.02.2007	EP1921078 A1	14.05.2008
		JP2007529543T2	19.02.2009
		TW200745104 A	16.12.2007
		US2010168430 A1	01.07.2010
US6500817B1	31.12.2002	WO0053591 A1	14.09.2000
		AU2914200 A	28.09.2000
		EP1161423 A1	12.12.2001
		JP2002539119T	19.11.2002
		DE50008597G	16.12.2004
		ES2232427T	01.06.2005
CN1678573A	05.10.2005	WO2004022529 A2	18.03.2004
		AU2003258490 A1	29.03.2004
		EP1537075 A2	08.06.2005
		JP2005538152T	15.12.2005
		US2006160856 A1	20.07.2006
		NZ538513 A	23.02.2007
WO2008125014A	23.10.2008	CN101636397 A	27.01.2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2010/076199

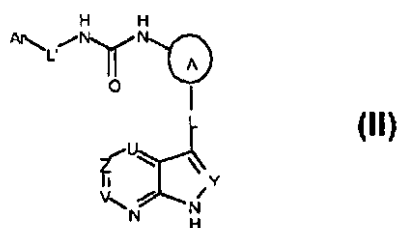
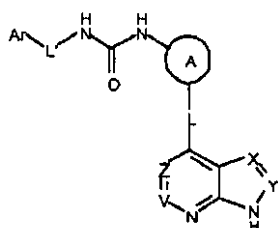
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D471/04 (2006.01) i
C07D401/06 (2006.01) i
C07D401/10 (2006.01) i
C07D401/14 (2006.01) i
C07D403/02 (2006.01) i
C07D403/06 (2006.01) i
C07D403/14 (2006.01) i
A61K31/437 (2006.01) i
A61K31/407 (2006.01) i
A61K31/416 (2006.01) i
A61K31/4162 (2006.01) i
A61K31/4184 (2006.01) i
A61K31/4188 (2006.01) i
A61K31/4192 (2006.01) i
A61K31/4196 (2006.01) i
A61K31/423 (2006.01) i
A61K31/5025 (2006.01) i
A61K31/517 (2006.01) i
A61K31/519 (2006.01) i
A61P3/10 (2006.01) i
A61P13/12 (2006.01) i
A61P17/06 (2006.01) i
A61P17/00 (2006.01) i
A61P37/00 (2006.01) i

COMPUESTOS DE UREA QUE CONTIENEN HETEROARILO 5,6-BICÍCLICOS
COMO INHIBIDORES DE QUINASA

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION.

La presente invención proporciona compuestos de urea que contienen heteroarilo 5,6-bicíclicos de la fórmula I o II y el uso de los mismos para tratar condiciones mediadas por proteína quinasa tales como VEGFR2, c-Met, PDGFR β c-Kit, CSF1R o EphA2.



SECTOR: Industria farmaceutica, especificamente, compuestos derivados de urea que contienen heteroarilo 5,6-bicíclicos, que tienen actividad inhibitoria de proteina quinasa, y composiciones farmaceuticas que los contienen.

COMPUESTOS DE UREA QUE CONTIENEN HETEROARILLO 5,6-BICÍCLICOSCOMO INHIBIDORES DE QUINASA**Antecedentes de la invención**

[0001] Las proteína quinasas constituyen la familia más grande de las enzimas humanas, y abarcan mucho más de 500 proteínas. Se ha descubierto que las quinasas desempeñan un papel clave en muchos procesos biológicos básicos en la célula que incluyen, sin limitación, la proliferación de las células, su supervivencia, su motilidad, su morfogénesis, su angiogénesis, etc. Además, se han descubierto muchas quinasas que intervienen y afectan una cantidad de entornos patológicos tales como cánceres, enfermedades autoinmunológicas e inflamatorias, enfermedades oculares y enfermedades cardiovasculares. En general, las quinasas transmiten señales de célula o intracelulares que bifosforilan proteínas corriente abajo en las vías de transducción de señales de manera tal que las proteínas situadas corriente abajo se activan y sus señales pueden pasar de un paso al siguiente por intermedio de la cascada de señalización. Estas vías de transducción de señales están bien reguladas en la célula bajo condiciones fisiológicas normales. Son activadas y apagadas adecuadamente en respuesta a cambios en los entornos intra- y extracelulares. Sin embargo, en muchos entornos patológicos, una o varias vías de transducción de señales demuestran

frecuentemente ser hiperactivas y responsables de la presentación y progresión de enfermedades. Por lo tanto, la función de bloqueo de las quinasas en entornos patológicos por agentes químicos o biológicos que conducen a la disrupción de las vías de señalización que intervienen en los procesos patológicos podrían potencialmente destruir o reducir la progresión de las enfermedades y, por ello, conferir beneficios clínicos a los pacientes del caso. Entre las muchas quinasas relacionadas con enfermedades, las tirosina quinasas receptoras c-Met (receptor HGF/SF), VEGFR2 (KDR, Flk1), PDGFR β y c-Kit han sido bien caracterizadas y se consideran objetivos efectivos para terapias para tratar enfermedades tales como cánceres, enfermedades autoinmunes e inflamatorias, y enfermedades oculares. Véase, por ejemplo, Carmeliet, P., Nature, 2005, 438:932-936; Ferrara, N. et al., Nature, 2005, 438: 967-974; Comoglio, P. M. et al., Nature Reviews: FÁrmaco Discovery, 2008, 7: 504-516.

[0002] La angiogénesis, que es la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los preexistentes, desempeña un papel importante en muchos entornos patológicos, que incluyen cáncer, inflamación crónica, retinopatía diabética, psoriasis, artritis reumatoide y degeneración macular. La terapia antiangiogénica representa un enfoque importante para el tratamiento de los tumores sólidos y de otras enfermedades

asociadas con la vascularización desregulada. Dado que existe una sucesión continua de drogas inhibidoras de la angiogénesis, aprobadas, tales como bevacizumab, sorafenib y sunitinib para el tratamiento de cánceres, el beneficio clínico de la terapia antiangiogénica ha adquirido una evidencia creciente. Véase, por ejemplo, Atkins, M. et al., *Discovery*, 2006, 5: 279-280; Wilhelm, S. et al., *Nature Reviews: Drug Discovery*, 2006, 5: 835-844.

[0003] El proceso de la angiogénesis requiere acciones concertadas de múltiples mediadores de la angiogénesis como también la participación de diferentes tipos de células. Se han identificado mediadores clave de la angiogénesis, que incluyen VEGF, FGF y angiopoyetina 1 y 2 (Ang1 y Ang2) que se ligan a sus receptores (VEGFRs, FGFRs y Tiel y Tie2, respectivamente) expresados en células endoteliales, así como también el PDGF (platelet-derived growth factor, factor del crecimiento derivado de las plaquetas) que se liga a su receptor (PDGFR α) expresado en células estromales productoras de VEGF o en su receptor (PDGFR β) expresado en pericitos y células lisas de los músculos. Las moléculas que incluyen VEGF, FGF, PDGF, VEGFRs, FGFRs, PDGFRs, Tiel y Tie2 son componentes clave de múltiples vías de señalización diferentes que funcionan en paralelo de manera de regular la angiogénesis tanto en entornos fisiológicos como clínicos. Entre estas

moléculas, la trayectoria de transducción de señales mediada por VEGFR2 desempeña el papel más importante en la angiogénesis de los tumores.

[0004] Se ha desarrollado una cantidad de anticuerpos monoclonales (mAbs) contra componentes individuales de la trayectoria de la angiogénesis tales como VEGF y FGF, para bloquear la angiogénesis, y los mismos muestran desacelerar el crecimiento de los tumores en estudios fisiológicos y clínicos. Sin embargo, para una trayectoria lineal, apuntar a un único componente de la trayectoria es menos efectivo que el bloqueo simultáneo de múltiples componentes de la trayectoria. Por lo tanto, el desarrollo de inhibidores de quinasa de pequeñas moléculas múltiples es deseable para lograr una inhibición más eficiente de la angiogénesis. Dado que se apunta a VEGFR2 y PDGFR β tanto mediante sorafenib como mediante sunitinib, los beneficios clínicos demostrados en el uso de ambos fármacos validan de manera no ambigua la VEGFR2 y/o PDGFR β quinasa como objetivo efectivo en el tratamiento de enfermedades tales como cáncer. Véase, por ejemplo, Atkins, M. et al., *supra*; Wilhelm, S. et al., *supra*.

[0005] El proto-oncógeno c-Kit, también conocido como KIT, CD-117, receptor del factor de células madre o como receptor del factor del crecimiento de mastocitos, es un receptor tirosina quinasa y un miembro de la subfamilia del dominio dividido de

las quinasas. La activación del c-Kit por un ligando natural, SCF (stem cell factor, factor de células madre), promueve la dimerización del receptor y autofosforilación en los residuos de tirosina Tyr567 y Tyr719. Véase, por ejemplo, Chian R. et al, Blood, 2001, 98: 1365-1373. La señalización a través de c-Kit desempeña un pape importante en la transformación y diferenciación celular, lo que incluye la proliferación, supervivencia, adhesión y quimiotaxis. Véase, por ejemplo, Linnekin D., Int. J. Biochem. Cell Biol., 1999, 31: 1053-1074. La expresión de C-Kit ha sido objeto de informes en una amplia variedad de enfermedades humanas malignas tales como el SLCD (small cell lung cáncer, cáncer pulmonar de células pequeñas), GIST (gastrointestinal stromal tumors, tumores estromales gastrointestinales), cáncer colorrectal, etc.. Como un objetivo bien probado en la terapia del cáncer, los inhibidores de c-Kit tales como Gleevec® han sido utilizados para tratar el CML, GIST y otros cánceres.

[0006] La tirosina quinasa C-Met es un receptor de superficie celular normalmente activado por su ligando natural, el HGF/SF (hepatocyte growth factor/scatter factor, factor de crecimiento/factor de dispersión de los hepatocitos). Al ligarse con el HGF, la proteína c-Met se activa por autofosforilación y recluta efectores corriente abajo en su dominio citoplásmico. El complejo de señalización de múltiples

proteínas, complejo, puede a su vez activar una cantidad de eventos de señalización intracelulares corriente abajo en células epiteliales y conducir a una amplia gama de respuestas celulares que incluye pero sin limitación la proliferación, supervivencia, angiogénesis, sanación de las heridas, regeneración de los tejidos, dispersión, motilidad e invasión. Véase, por ejemplo, Comoglio, P. M. et al., *supra*; y Benvenuti, S. y Comoglio, P. M., *J. Cellular Physiology*, 2007, 213: 316-325.

[0007] Numerosas evidencias han implicado el c-Met como uno de los objetivos moleculares líderes en la terapia del cáncer. Véase, por ejemplo, Knudsen, B.S. et al., *Current Opinion in Genetics & Development*, 2008, 18: 87-96. El C-Met ha sido implicado como un proto-oncógeno, que se encuentra genómicamente ampliado, sobreexpresado, mutado o activado de manera aberrante en muchos tipos de cánceres, lo que sugiere sus roles en el crecimiento de los tumores, grado de invasión y metástasis. En adición, se ha encontrado una activación elevada de c-Met en tumores sólidos que desarrollan una resistencia frente a las terapias anti-EGFR durante el transcurso del tratamiento, lo que implica un rol de compensación de la activación del c-Met frente a la trayectoria de señalización del EGFR (Véase, por ejemplo, Smolen, G. A et al., *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2006, 103: 2316-2321;

Lutterbach, B. et al., *Cancer Res.*, 2007, 67: 2081-2088). Por lo tanto, la inhibición de la señalización del c-Met se considera como una estrategia terapéutica potencialmente efectiva contra tumores sólidos cuyo desarrollo es accionado total o parcialmente por c-Met (Véase, por ejemplo, Smolen, G. A et al., *supra*). Por lo tanto, desde el punto de vista farmacéutico es preferible desarrollar inhibidores de quinasa consistentes en moléculas pequeñas contra el c-Met para el tratamiento del cáncer.

[0008] En algunos estudios se ha informado que las terapias antiangiogénicas pueden conducir a una mayor invasión local y a una metástasis distal de células tumorales y por lo tanto suscitar la progresión maligna con el resultado de la formación de tumores (Véase, por ejemplo, Ebos, J.M.L. et al., *Cancer Cell*, 2009, 15: 232-239; Paez-Ribes, M. et al., *Cancer Cell*, 2009, 15: 220-231). Este hallazgo, no previsto pero importante, requiere una nueva generación de terapias antiangiogénicas que no solamente destruyan la angiogénesis de los tumores y detengan el crecimiento de los tumores sino que también sean capaces de impedir la invasión tumoral y la metástasis al mismo tiempo. Debido a los roles importantes que el c-Met desempeña en el grado de invasión de los tumores y en la metástasis, es fuertemente concebible que la inhibición simultánea de VEGF/VEGFR2 y de las vías de señalización del

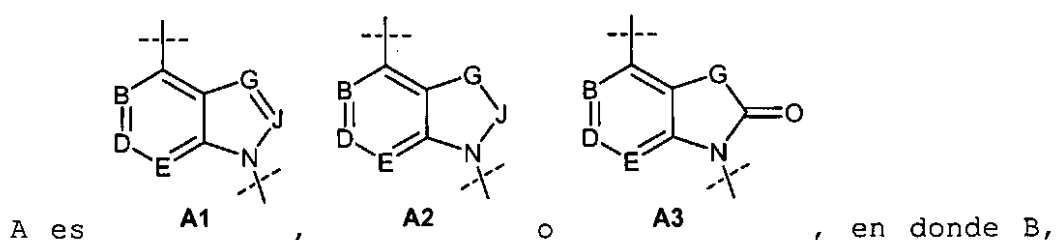
sec-Met producirán resultados clínicos mejores que la generación actual de terapia antiangiogénica en el tratamiento de los tumores sólidos (Véase, por ejemplo, Loges, S. et al., Cancer Cell, 2009, 15: 167-170).

[0009] Esta solución provee una solución por el hecho de combinar dos mecanismos terapéuticos antitumor con fármacos de moléculas pequeñas que apunten a una o varias proteína quinasas (por ejemplo, tanto VEGFR2 como c-Met), que ofrecen ventajas clínicas no previstas con respecto a las terapias antiangiogénicas actualmente disponibles.

Breve descripción de la invención

[0010] En términos generales, la presente invención provee compuestos de la fórmula I o II y métodos en los que se utilizan estos compuestos para el tratamiento de condiciones mediadas por una o varias proteína quinasas (por ejemplo, VEGFR2 o c-Met o PDGFR β o c-Kit o CSF1R o EphA2 o cualquiera de sus combinaciones) tales como tumor, artritis reumatoide, enfermedad inmunológica, inflamación aguda, nefritis, retinitis diabética, psoriasis o degeneración macular.

[0011] En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula I o II, sus formas cristalinas, quelatos, complejos no covalentes, profármacos,



D, E, G y J son cada uno, de modo independiente, N o C-R⁵; el anillo de 5 miembros de A está conectado a L y el anillo de 6 miembros de A está conectado al grupo urea en la fórmula I o II; en otras palabras, el nitrógeno fijo en A tal como se indica en A1, A2 y A3 está conectado con el ligador L;

Ar es arilo o heteroarilo y está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R⁶ independientes;

R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno, de modo independiente, H, halo, -CN, -CF₃, -NO₂, -NH₂, -OH, -OCF₃, -OCH₃, -CO₂H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Q² independientes;

Q¹ y Q² son cada uno, de modo independiente, H, halo, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloarilo, -OR⁷, -S(O)_nR⁸, -NR⁹R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰, -C(O)R¹¹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -C(O)OR¹², -OC(O)R¹³, -NR⁹C(O)R¹¹, -NR⁹S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁵C(O)NR⁹R¹⁰, -NR¹⁵S(O)₂NR⁹R¹⁰ o -NR¹⁵S(O)NR⁹R¹⁰, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos

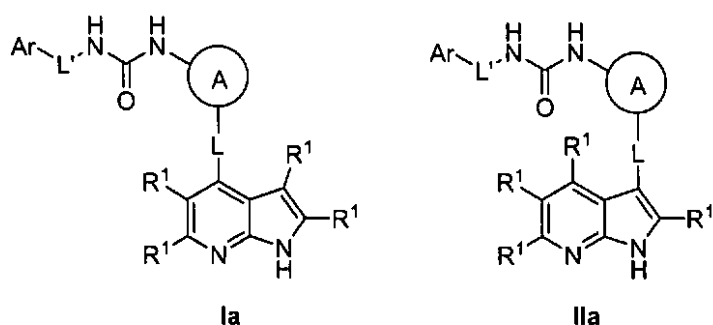
independientes H, halo, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, oxo, -CF₃, -OCF₃, -CO₂H, -S(O)_nH, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloarilo u -O-alquilo, cada uno de los cuales puede estar parcial o totalmente halogenado;

R⁷, R⁸, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ o R¹⁵ son cada uno, de modo independiente, H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloarilo;

R⁹ y R¹⁰ son cada uno, de modo independiente, H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloarilo; o cuando en -NR⁹R¹⁰, R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 3 a 12 miembros, en donde dicho anillo opcionalmente incluye uno o varios heteroátomos siendo cada uno, de modo independiente, O, N o S(O)_n; y

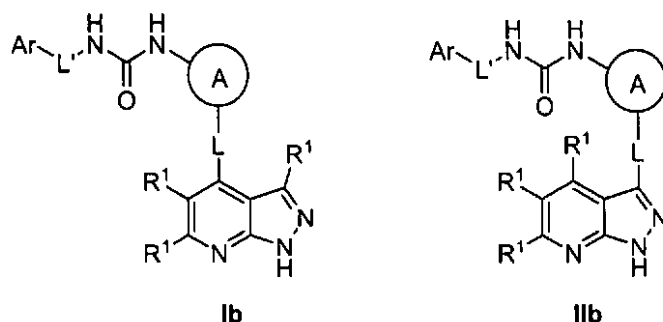
n es 0, 1 ó 2.

[0012] En algunas formas de realización, X, Y, Z, V y U son cada uno, de modo independiente, C-R¹, dando así el compuesto de la fórmula Ia o IIa, en donde los grupos R¹ pueden ser iguales o diferentes.



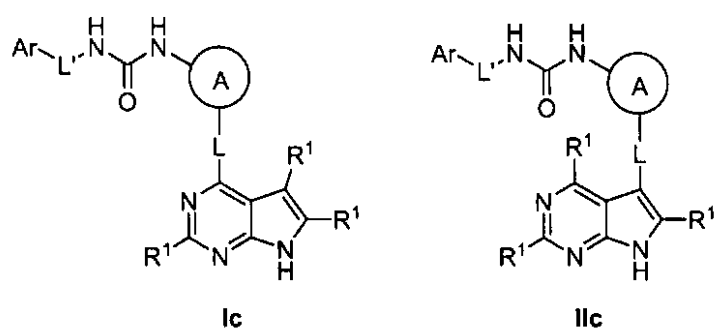
[0013] En algunas formas de realización, cada R^1 es H y L' es un enlace covalente.

[0014] En algunas formas de realización, Y es N y X, Z, V y U son cada uno, de modo independiente, $C-R^1$, dando así el compuesto de la fórmula **Ib** o **IIb**, en donde los grupos R^1 pueden ser iguales o diferentes.



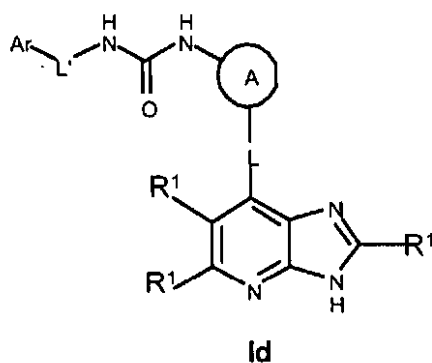
[0015] En algunas formas de realización, cada R^1 es H y L' es un enlace covalente.

[0016] En algunas formas de realización, Z es N; y X, Y, V y U son cada uno, de modo independiente, $C-R^1$, dando así el compuesto de la fórmula **Ic** o **IIc**, en donde los grupos R^1 pueden ser iguales o diferentes.



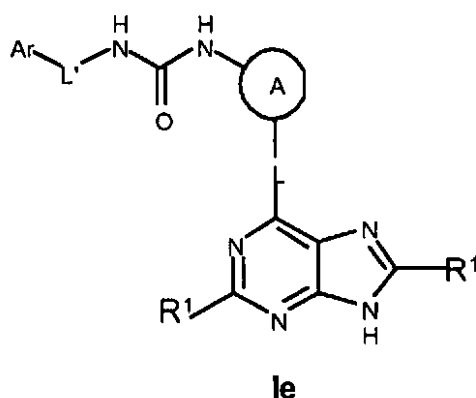
[0017] En algunas formas de realización, cada R^1 es H y L' es un enlace covalente.

[0018] En algunas formas de realización, el compuesto es de la fórmula I; X es N; e Y, Z y V son cada uno, de modo independiente, C- R^1 , dando así el compuesto de la fórmula Id, en donde los grupos R^1 pueden ser iguales o diferentes.



[0019] En algunas formas de realización, cada R^1 es H y L' es un enlace covalente.

[0020] En algunas formas de realización, el compuesto es de la fórmula I; X y Z son cada uno N; e Y y V son cada uno, de modo independiente, C- R^1 , dando así el compuesto de la fórmula Ie en donde los grupos R^1 pueden ser iguales o diferentes.



[0021] En algunas formas de realización, cada R^1 es H y L' es un enlace covalente.

[0022] En algunas formas de realización, L es alquileno opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^3 independientes.

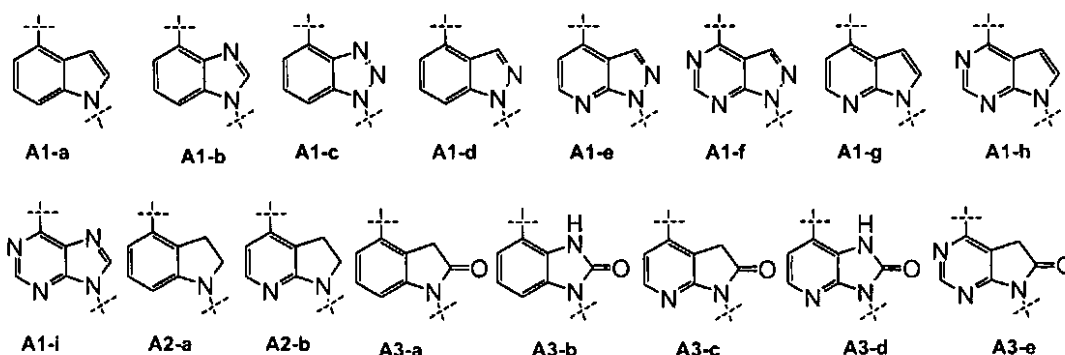
[0023] En algunas formas de realización, L es alquileno (por ejemplo, metileno, etileno, propileno o i-propileno).

[0024] En algunas formas de realización, L' es un enlace covalente.

[0025] En algunas formas de realización, Ar es fenilo o indolinilo y está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos siendo cada uno, de modo independiente, halo, alcoxi, alquilo, haloalcoxi, ciano, oxo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

[0026] En algunas formas de realización, A es A1-a, A1-b, A1-c, A1-d, A1-e, A1-f, A1-g, A1-h, A1-i, A2-a, A2-b, A3-a, A3-b, A3-c, A3-d o A3-e (tal como se indica más abajo) y está

opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^5 independientes.



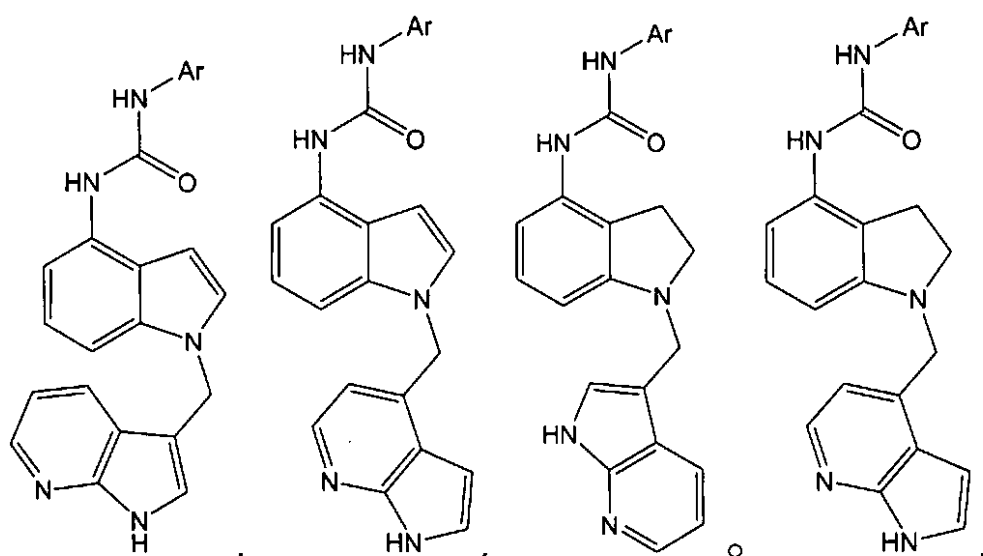
[0027] En algunas formas de realización, A es A1-a, A1-b, A1-d, A1-e, A1-g, **A2-a**, **A2-b**, **A3-a** o **A3-c** y está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^5 independientes.

[0028] En algunas formas de realización, A es **A1-a**, **A1-b**, **A1-d**, **A1-g**, **A2-a** o **A2-b** y está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^5 independientes.

[0029] En algunas formas de realización, A es **A1-a** o **A2-a** y está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^5 independientes.

[0030] En algunas formas de realización, A es **A1-a** o **A2-a** sin sustituyente opcional.

[0031] En algunas formas de realización, el compuesto tiene la estructura:



[0032] En algunas formas de realización, Ar es fenilo, naftilo, piridinilo, piridonilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, imidazolilo, tiofenilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, 2-oxindolilo o indolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos siendo cada uno, de modo independiente, halo, alcoxi, alquilo, haloalcoxi, ciano, oxo o opcionalmente sustituido heterocicloalquilo.

[0033] En algunas formas de realización, el compuesto es
1-Fenil-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2,5-Dimetoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-trifluometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometil-5-metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-[4-(5-oxopirrolidin-2-il)fenil]-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-Fenil-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2,5-Dimetoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-trifluometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

1-(2-Fluoro-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometil-5-metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-[4-(5-oxopirrolidin-2-il)fenil]-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-Fenil-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Fluorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(4-Fluorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(4-Clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Bromofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Bromofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(4-Metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Metoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(4-Metoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Cianofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(4-Cianofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-fluorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-bromofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2,5-Dimetoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-trifluometilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometil-5-metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-[4-(5-oxopirrolidin-2-il)fenil]-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-Fenil-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(4-Clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Bromofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Bromofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(4-Metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Metoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(4-Metoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2,5-Dimetoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-trifluometilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometil-5-metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-[4-(5-oxopirrolidin-2-il)fenil]-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-cloro-5-metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-bromo-5-metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-fluoro-4-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-fluoro-6-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-morfolinometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metil-3-fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metil-3-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metil-3-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-cloro-5-metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-bromo-5-metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-fluoro-6-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-morfolinometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metil-3-fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metil-3-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metil-3-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxi-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea.

[0034] En algunas otras formas de realización, el compuesto es:

1-Fenil-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2,5-Dimetoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-fluoro-4-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-Fenil-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-bromo-5-metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-fluoro-4-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metil-3-fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

1-(2-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea; o

1-(2-Metoxi-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea.

[0035] En algunas otras formas de realización, el compuesto es:

1-(2-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-4-clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea; o

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea.

[0036] En algunas otras formas de realización, el compuesto es

1-(2-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-4-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea; o

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea.

[0037] En algunas formas de realización, el compuesto es:

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-4-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea; o

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea.

[0038] En algunas formas de realización, el compuesto es:

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-fluoro-4-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea; o

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea.

[0039] En algunas formas de realización, el compuesto es:

1-(2-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea; o

1-(2-Fluoro-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea.

[0040] En algunas formas de realización, el compuesto es:

1-(2-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea; o

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea.

[0041] En algunas formas de realización, el compuesto es:

1-(4-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-4-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea; o

1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea.

[0042] En algunas formas de realización, el compuesto es:

1-(2-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea; o

1-(4-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea.

[0043] En algunas formas de realización, el compuesto es:

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea; o

1-(2-Fluoro-4-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea.

[0044] En algunas formas de realización, el compuesto es:

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea; o

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea.

[0045] En algunas formas de realización, el compuesto es:

1-(3-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea; o

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

[0046] En algunas formas de realización, el compuesto es:

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-4-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea; o

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea.

[0047] En otro aspecto de la presente invención, se proveen composiciones farmacéuticas cada una de las cuales incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos arriba descritos y un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden cualquier forma que sea adecuada para un método de administración previsto, por ejemplo inyectable, aerosol, crema, gel, cápsula, píldora, comprimido, jarabe, gotas oftálmicas o ungüento.

[0048] Los compuestos arriba descritos presentan un efecto inhibidor sobre una o varias proteína quinasas, por ejemplo, c-Met, VEGFR2, PDGFR β , c-Kit, CSF1R y EphA2.

[0049] Por lo tanto, en otro aspecto de la invención se provee un método para tratar un paciente que tiene una condición mediante por la actividad anormal de una proteína quinasa (por ejemplo, proteína quinasa sobreexpresada). El método incluye

administrar al paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas arriba descritas. El compuesto o composición farmacéutica puede administrarse de cualquier manera adecuada, por ejemplo por vía intravenosa, subcutánea, oral, parenteral o tópica. Los ejemplos de una proteína quinasa de este tipo incluyen: VEGFR2, c-Met, RON, PDGFR α , PDGFR β , c-Kit, CSF1R, EphA2, Alk, Tie-1, Tie-2, Flt3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, EGFR, Her2, Abl, Aurora A, Aurora B, Aurora C, Src, Lck, IGF-1R e IR. Los ejemplos de una condición de este tipo incluyen cáncer, tumor, artritis reumatoide, enfermedad inmunológica, inflamación aguda, nefritis, retinitis diabética, psoriasis y degeneración macular. El tumor o cáncer pueden ser, por ejemplo, cáncer de huesos (por ejemplo, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, condrosarcoma o enlaces ortopédicos), tumor cerebral y del SNC (por ejemplo, neuroma acústico, tumor de médula espinal, tumor cerebral), cáncer de mama, cáncer colorrectal (por ejemplo, cáncer anal), cáncer endocrino (por ejemplo, carcinoma adrenocortical, cáncer pancreático (por ejemplo carcinoma pancreático tal como cáncer endocrino exocrino), cáncer de pituitaria, cáncer de tiroides, cáncer de paratiroides, cáncer del timo, neoplasma endocrino u otro cáncer endocrino), cáncer gastrointestinal (por ejemplo, cáncer de estomago, cáncer esofágico, cáncer de

intestino delgado, cáncer de vesícula biliar, cáncer de hígado, cáncer extrahepático de ducto biliar o tumor carcinoide gastrointestinal), cáncer genitourinario (por ejemplo, cáncer testicular, cáncer de pene o cáncer de próstata), cáncer ginecológico (por ejemplo, cáncer cervical, cáncer ovariano, cáncer vaginal, cáncer de útero/endometrio, cáncer de vulva, cáncer gestacional trofoblástico, cáncer de trompas de Falopio o sarcoma uterino). Cáncer de cabeza y cuello (por ejemplo, de la cavidad oral, cáncer de las glándulas salivales, laringe, hipofaringe, orofaringe, nasal, paranasal o nasofaringe) leucemia (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia de células pilosas, leucemia promielocítica aguda, leucemia de células del plasma), cáncer de los pulmones (por ejemplo, adenocarcinoma, carcinoma p), linfoma (por ejemplo, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma relacionado con SIDA), cáncer de los ojos (por ejemplo, retinoblastoma o melanoma intraocular), cáncer de la piel (por ejemplo, melanoma, cáncer de piel no melanoma o cáncer de células de Merkel), carcinoma de los tejidos blandos (por ejemplo, sarcoma de Kaposi), cáncer del sistema urinario (por ejemplo, cáncer de los riñones, tumor de Wilm, cáncer de vejiga, cáncer uretral o cáncer de células transicionales) y otros tipos o trastornos

relacionados ((por ejemplo, histiocitosis, mesotelioma, cáncer metastático, tumores carcinoides, neurofibromatosis, tumores de células madre, tumor de células redondas pequeñas desmoplásicos, tumor rhabdoide maligno, ataxia-telangiectasia, síndrome de ruptura de Nijmegen, síndrome de Rotmund-Thomson, síndrome de Li-Fraumeni, enfermedad de Hippel-Lindau, síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Down, síndrome de Denis-Drash, síndrome de WAGR, o neoplasma intraepitelial cervical o CIN).

[0050] Las entidades químicas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, los compuestos de la fórmula I o II y todas las formas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados en la presente incluyen las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristales (lo que incluye polimorfos y clatratos), quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de ellos. En determinadas formas de realización, los compuestos descritos en la presente se hallan presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Por ello, las expresiones "entidad química" y "entidades químicas" también abarcan las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, formas cristalinas, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas.

[0051] Como se indicó en lo que precede, los profármacos también recaen dentro de los alcances de entidades químicas, ejemplo los derivados de éster o amida de los compuestos de la fórmula I o II. El término "profármacos" incluye cualquier compuesto que se transformen en compuestos de la fórmula I o II cuando se los administre a un paciente, por ejemplo, durante el procesamiento metabólico del profármaco. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitación, acetato, formato y benzoato de, y derivados similares de grupos funcionales (tales como grupos alcohol o amina) en los compuestos de la fórmula I o II.

[0052] Tal como se lo utiliza en el presente, el término "solvato" se refiere a la entidad química formada por la interacción de un solvente y un compuesto. Los solvatos adecuados abarcan los solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, lo que incluye monohidratos y hemihidratos.

[0053] Tal como se lo utiliza en el presente, el término "quelato" se refiere a la entidad química formada por la coordinación de un compuesto con un ión metal en dos (o más) puntos.

[0054] Tal como se la utiliza en el presente, la expresión "complejo no covalente" se refiere a la entidad química formada por la interacción de un compuesto y otra molécula, en

la cual no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la formación del complejo puede tener lugar a través de interacciones de van der Waals, uniones de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también denominados uniones iónicas).

[0055] Se utilizó la expresión "agente activo" para indicar una entidad química que tiene una actividad biológica. En determinadas formas de realización, un "agente activo" es un compuesto que tiene una utilidad farmacéutica. Por ejemplo, un agente activo puede un agente terapéutico anticáncer.

[0056] Tal como se usa en la presente, el término "alquilo", usado solo o como parte de un resto más grande (por ejemplo, como en "cicloalquenilalquilo" o "haloalquiloxi"), se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático saturado. Contiene 1 a 8 (por ejemplo, 1 a 6 ó 1 a 4) átomos de carbono. Como resto, se puede mencionar como $-C_nH_{2n+1}$. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, n-pentilo, n-heptilo y 2-etilhexilo. Un grupo alquilo puede estar sustituido (es decir, opcionalmente sustituido) con uno o varios sustituyentes.

[0057] Tal como se usa en la presente, el término "alquilenos", usado solo o como parte de un resto más grande (por ejemplo, como en "arilalquilenooxi" o "arilhaloalquilenooxi"), se

refiere a un grupo hidrocarbonado alifático saturado con dos puntos radicales para formar dos enlaces covalentes con otros dos restos. Contiene 1 a 8 (por ejemplo, 1 a 6 ó 1 a 4) átomos de carbono. Como resto, se puede mencionar como $-C_nH_{2n}-$. Los ejemplos de un grupo alquileno incluyen, pero sin limitación, metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$) y propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$).

[0058] Tal como se usa en la presente, el término "alquinilo", usado solo o como parte de un resto más grande (por ejemplo, como en "alquinilalquilo" o "haloalquinilalcoxi"), se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático con al menos un enlace triple. Contiene 2 a 8 (por ejemplo, 2 a 6 ó 2 a 4) átomos de carbono. Un grupo alquinilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de un grupo alquinilo incluyen, pero sin limitación, propargilo y butinilo.

[0059] Tal como se usa en la presente, el término "alquenilo", usado solo o como parte de un resto más grande (por ejemplo, as en "alquenilalquilo" o "alquenilalcoxi"), se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático con al menos un enlace doble. Contiene 2 a 8 (por ejemplo, 2 a 6 ó 2 a 4) átomos de carbono. Un grupo alquenilo con un enlace doble se puede mencionar como $-C_nH_{2n-1}$ o $-C_nH_{2n-3}$ con dos enlaces dobles. Como un grupo alquilo, un grupo alquenilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de un grupo alquenilo incluyen, pero sin limitación, alilo, isoprenilo, 2-butenilo y 2-hexenilo.

[0060] Tal como se usa en la presente, el término "cicloalquilo", usado solo o como parte de un resto más grande (por ejemplo, como en "cicloalquilalquilo" o "halocicloalquilalcoxi"), se refiere a un sistema de anillos mono-, bi- o tricíclicos (fusionados o en puente o espirales) saturados carbocíclicos. Contiene 3 a 12 (por ejemplo, 3 a 10 ó 5 a 10) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, norbornilo, cubilo, octahidro-indenilo, decahidro-naftilo, biciclo[3,2,1]octilo, biciclo[2,2,2]octilo, biciclo[3,3,1]nonilo, biciclo[3,3,2.]decilo, biciclo[2,2,2]octilo, adamantilo, azacicloalquilo o ((aminocarbonil)cicloalquil)cicloalquilo.

[0061] Tal como se usa en la presente, el término "cicloalquenilo", usado solo o como parte de un resto más grande (por ejemplo, como en "cicloalquenilalquilo" o "cianocicloalquenilalcoxi"), se refiere a un sistema de anillos carbocíclicos no aromáticos que tienen uno o varios enlaces dobles. Contiene 3 a 12 (por ejemplo, 3 a 10 ó 5 a 10) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero sin limitación, ciclopentenilo, 1,4-ciclohexadi-enilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, hexahidro-indenilo,

octahidro-naftilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo,
biciclo[2,2,2]octenilo o biciclo[3,3,1]nonenilo.

[0062] Tal como se usa en la presente, el término "heterocicloalquilo", usado solo o como parte de un resto más grande (por ejemplo, como en "heterocicloalquilalquilo" o "heterocicloalcoxi"), se refiere a una estructura de anillos saturados de 3 a 16 miembros mono-, bi- o tricíclicos (fusionados o en puente o espirales)), en donde uno o varios de los átomos de anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S o combinaciones de ellos). Además de los heteroátomos, el heterocicloalquilo puede contener 3 a 15 átomos de carbono (por ejemplo, 3 a 12 ó 5 a 10). Los ejemplos de un grupo heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, piperidilo, piperazilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo, 1,4-dioxolanilo, 1,4-ditianilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolidilo, isoxazolidilo, morfolinilo, tiomorfolilo, octahidrobenzofurilo, octahidrocromenilo, octahidrotiocromenilo, octahidroindolilo, octahidropirindinilo, decahidroquinolinilo, octahidrobenzo[b]tiofeneilo, 2-oxa-biciclo[2,2,2]octilo, 1-aza-biciclo[2,2,2]octilo, 3-aza-biciclo[3,2,1]octilo y 2,6-dioxa-triciclo[3,3,1,03,7]nonilo. Un grupo heterocicloalquilo monocíclico puede estar fusionado con un resto de fenilo tal como tetrahidroisoquinolina.

[0063] Tal como se usa en la presente, el término "arilo", usado solo o como parte de un resto más grande (por ejemplo, como en "aralquilo", "aralcoxi" o "haloariloxialquilo"), se refiere a un sistema de anillos monocíclicos (por ejemplo, fenilo); bicíclicos (por ejemplo, indenilo, naftalenilo o tetrahidronaftilo); y tricíclicos (por ejemplo, fluorenilo, tetrahidrofluorenilo, tetrahidroantracenilo o antracenilo) en donde el sistema de anillos monocíclicos es aromático (por ejemplo, fenilo) o al menos uno de los anillos en un sistema bicíclico o tricíclico es aromático (por ejemplo, fenilo). Los grupos bicíclicos y tricíclicos incluyen, pero sin limitación, anillos carbocíclicos benzofusionados de 2 ó 3 miembros. Por ejemplo, un grupo benzofusionado incluye fenilo fusionado con dos o más restos carbocíclicos C_{4-8} .

[0064] Tal como se usa en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que tienen 5 a 15 átomos del anillo, en donde al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S o combinaciones de ellos) y en donde el sistema de anillos monocíclicos es aromático o al menos uno de los anillos en los sistemas de anillos bicíclicos o tricíclicos es aromático. Contiene por ejemplo, 5 a 12 ó 8 a 10 átomos del anillo. Un grupo heteroarilo incluye, pero sin limitación, un sistema de anillos benzofusionados con 2 a 3

anillos. Por ejemplo, un grupo benzofusionado incluye benzofusionados con uno o dos restos de heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros (por ejemplo, indolizilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, quinolinilo o isoquinolinilo). Algunos ejemplos de heteroarilo son piridilo, 1H-indazolilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofurilo, isoquinolinilo, benzitiazolilo, xantenilo, tioxantenilo, fenotiazinilo, dihidroindolilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzitiazolilo, purilo, quinolinilo, quinazolinilo, ftalazilo, quinazolilo, quinoxalilo, isoquinolinilo, 4H-quinolizilo, benzo-1,2,5-tiadiazolilo y 1,8-naftiridilo.

[0065] Tal como se usa en la presente, el término "sistema de anillos bicíclicos en puente" se refiere a un sistema de anillos heterocicloalquilo bicíclicos o sistema de anillos cicloalquilo bicíclicos en donde los anillos tienen al menos dos átomos en común. Los ejemplos de sistemas de anillos bicíclicos en puente incluyen, pero sin limitación, adamantanilo, norbornanilo, biciclo[3,2,1]octilo, biciclo[2,2,2]octilo, biciclo[3,3,1]nonilo, biciclo[3,2,3]nonilo, 2-oxabicyclo[2,2,2]octilo, 1-

azabicyclo[2,2,2]octilo, 3-azabicyclo[3,2,1]octilo y 2,6-dioxatriciclo[3,3,1,03,7]nonilo.

[0066] Tal como se usa en la presente, el término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

[0067] Tal como se usa en la presente, el término "independiente", por ejemplo, como en "opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^3 independientes", significa que, cuando la cantidad de sustituyentes es más de uno (por ejemplo, dos o tres), estos múltiples sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

[0068] Tal como se usa en la presente, el término "opcionalmente" (por ejemplo, como en "opcionalmente sustituido con") significa que el resto en la emisión está sustituido o no sustituido y que la sustitución se produce sólo cuando es químicamente viable. Por ejemplo, H no puede ser sustituido con un sustituyente; y un enlace covalente o grupo $-C(=O)-$ no puede ser sustituido con un sustituyente.

[0069] Tal como se usa en la presente, un grupo "oxo" se refiere a $=O$.

[0070] Tal como se usa en la presente, un grupo "carbonilo" se refiere a $-C(O)-$ o $-C(=O)-$.

[0071] Tal como se usa en la presente, un grupo "ciano" se refiere a $-CN$.

[0072] Tal como se usa en la presente, un grupo "urea" se refiere a la estructura $-NR_x-CO-NR_yR_z$ cuando está incluido en forma terminal en un compuesto o $-NR_x-CO-NR_y-$ cuando está incluido en forma interna en un compuesto.

[0073] Tal como se lo utiliza en el presente, el término "sustituido", tanto si está precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere al reemplazo de los radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. Los sustituyentes específicos han sido descritos en las definiciones y más adelante en la descripción de compuestos y ejemplos de los mismos. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede ser sustituido por más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado; el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Un sustituyente anillo, tal como un heterocicloalquilo, puede estar unido a otro anillo, tal como un, cicloalquilo, de manera de formar un sistema anillo espiro-bicíclico, en donde ambos anillos comparten un átomo en común. Como reconocerá una persona con la pericia habitual en la especialidad, las combinaciones de sustituyentes abarcados por esta invención

abarcen aquellas combinaciones que resultan en la formación de compuestos estables o clínicamente factibles.

[0074] Por razones de comodidad, y tal como se entiende comúnmente, la expresión "opcionalmente sustituido" solamente se aplica a las entidades químicas que de hecho puedan recibir sustituciones con sustituyentes adecuados, y no a aquellas que desde el punto de vista químico no pueden ser sustituidas. Por lo tanto, es efectivo solamente cuando es químicamente posible. Por ejemplo, cuando " R^2 " es H, alquilo, arilo, heteroarilo, $-C(=O)-$ alquilo, $-C(=O)-$ arilo o $-C(=O)-$ heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Q^1 independientes, y si bien la expresión "cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Q^1 independientes, se aplica gramaticalmente a H, pero dado que H (átomos de hidrógeno) no puede ser químicamente sustituido, por ello de hecho la expresión no se aplica a H. A título de otro ejemplo si " L' " es un enlace covalente, $-C(=O)-$, $-C(=O)-$ alquileno o alquileno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o varios grupos R^4 independientes, la expresión "cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^4 independientes", no regirá para un enlace covalente o $-C(=O)-$ dado que estos dos no pueden sustituirse químicamente.

[0075] Tal como se lo utiliza en el presente, el término "estable" o "químicamente factible" se refiere a compuestos que no alteran de manera sustancial cuando se los expone a condiciones para permitir su producción, detección y preferentemente su recuperación, purificación y uso para una o varias de las finalidades reveladas en la presente. En algunas formas de realización, un compuesto estable compuesto o químicamente factible es uno que no se altera de manera sustancial cuando se lo mantiene a una temperatura de 40 °C o menos, en la ausencia de humedad o de otras condiciones químicamente reactivas, por lo menos durante una semana.

[0076] Tal como se la utiliza en el presente, el término "o" como en, por ejemplo "uno o varios alcoxi, alquil ... ciano, independientes, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido" (énfasis añadido) puede significar "o" o "y". En otras palabras, en este escenario, por ejemplo, los sustituyentes (cuando haya más de uno) pueden ser dos grupos halo o un grupo halo y un grupo alquilo. En otro ejemplo, "VEGFR2 o c-Met" puede significar "VEGFR2," "c-Met," o "VEGFR2 y c-Met".

[0077] Tal como se la utiliza en el presente, la expresión "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)" se refiere a aquellas sales de los compuestos que son seguras y efectivas para su uso interno (o para su uso tópico, en caso de ser necesario) en un sujeto (por ejemplo, un mamífero tal como un paciente

humano, un perro o un gato) y que posee la actividad biológica deseada. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de grupos ácidos o básicos presentes en los compuestos de la invención. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, benzensulfonato, p-toluensulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Determinados compuestos de la invención pueden formar sal farmacéuticamente aceptable con diversos aminoácidos. Las sales de base adecuadas incluyen, pero sin limitación, sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc y dietanolamina. Para una revisión de sales farmacéuticamente aceptables, véase BERGE ET AL., 66 J. PHARM. SCI. 1-19 (1977), incorporado en la presente a título de referencia.,

[0078] Tal como se lo utiliza en el presente, el término "sujeto" para un tratamiento, se refiere por lo general, y de manera intercambiable, a un "paciente", tal como un animal

(por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano, un gato o un perro).

[0079] Tal como se la utiliza en la presente, la expresión "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad requerida para conferir un efecto terapéutico al paciente tratado, y típicamente se determina en función de la edad, área superficial, peso y condición del paciente. La interrelación para animales y humanos (en base a miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) ha sido descrita por Freireich et al., *Cancer Chemoter. Rep.*, 50: 219 (1966). El área superficial del cuerpo puede determinarse de manera aproximada en base a la altura y peso del paciente. Véase, por ejemplo, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970).

[0080] A menos que se indique otra cosa, todas las partes radicales cíclicas identificadas en la presente pueden ser unidas a otra parte en cualquiera de las fórmulas incluidas de la presente en cualquiera de sus átomos de anillo.

[0081] A menos que se indique otra cosa, las estructuras ilustradas en la presente tienen por objeto abarcar la totalidad de las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura, por ejemplo las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de

enlace doble (Z) y (E) y los isómeros conformaciones (Z) y (E). Por ello, los isómeros estereoquímicas individuales, así como también las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los compuestos se hallan dentro de los alcances de la invención. A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de la invención se hallan dentro de los alcances de la invención.

[0082] Tal como se la utiliza en la presente, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de esta invención se refiere a una cantidad que es efectiva, cuando se la administra a un paciente, humano o no humano, para el tratamiento de una enfermedad, por ejemplo una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser una cantidad suficiente para tratar una enfermedad o trastorno que responde a la inhibición de la quinasa. La cantidad terapéuticamente efectiva puede establecerse por vía experimental, por ejemplo ensayando la concentración en la sangre, de la entidad química o teóricamente, para lo cual se calcula la biodisponibilidad.

[0083] Tal como se lo utiliza en la presente, el término "significativo" se refiere a cualquier cambio detectable que sea significativo desde el punto de vista estadístico en un ensayo de hipótesis estándar, paramétrico o no paramétrico, tal como la prueba t de Student, donde $p < 0,05$.

[0084] Tal como se lo utiliza en la presente, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero, por ejemplo un human, un perro o un gato, que ha sido o será el objeto de un tratamiento, observación o experimento. Los métodos de la invención pueden ser útiles en aplicaciones tanto terapéuticas como veterinarias.

[0085] Tal como se la utiliza en el presente, la expresión "quinasa de angiogénesis" se refiere a una quinasa que interviene en la angiogénesis. Sus ejemplos incluyen VEGFR2, PDGFR β y c-Met.

[0086] Tal como se lo utiliza en la presente, el término "inhibición" se refiere a una disminución en la actividad de la quinasa como respuesta directa o indirecta a la presencia de compuestos de la fórmula I o II, referido a la actividad de la quinasa en ausencia del compuesto. La disminución puede deberse a la interacción directa del compuesto con la quinasa o puede deberse a la interacción del compuesto con uno o varios factores distintos que a su vez influyen sobre la actividad de la quinasa. Por ejemplo, la presencia del compuesto puede por ejemplo disminuir la actividad de la quinasa por el hecho de ligarse directamente a la quinasa, lo cual hace que (de manera directa o indirecta) otro factor disminuye la cantidad de la quinasa presenten en la célula u organismo.

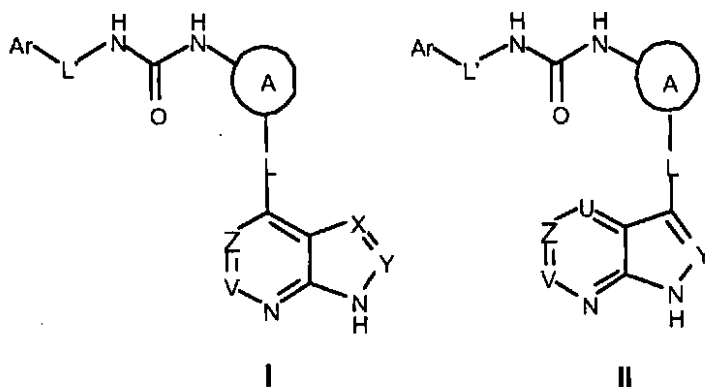
[0087] Tal como se los utiliza en el presente, los términos "tratamiento" o "tratar" se refiere a cualquier tratamiento de una enfermedad en un paciente, lo que incluye: (a) prevenir la enfermedad, es decir haciendo que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad; (b) inhibir la enfermedad; (c) retardar o detener el desarrollo de los síntomas clínicos; o (d) aliviar la enfermedad, es decir, ocasionar la regresión de los síntomas clínicos.

[0088] Tal como se la utiliza en el presente, la expresión "enfermedades o trastornos que reaccionan a la inhibición de la quinasa" se refiere a condiciones patológicas que dependen, por lo menos en parte, de la actividad de una o varias proteína quinasas, por ejemplo, las quinasas de angiogénesis. Las quinasas participan, directa o indirectamente, en las vías de transducción de las señales de una variedad de actividades celulares, lo que incluye la proliferación de las células, su diferenciación e invasión. Las enfermedades que reaccionan a la inhibición de la quinasa incluyen pero sin limitación: el crecimiento de los tumores, el crecimiento de los tumores que soportan la angiogénesis y las enfermedades que se caracterizan por un desarrollo excesivo de la vasculatura local tales como la retinopatía diabética, degeneración macular e inflamación.

[0089] Tal como se la utiliza en el presente, la expresión "cambio en la angiogénesis" se refiere a un cambio en la red vascular o en la calidad de la vasculatura. Los cambios en la angiogénesis pueden medirse mediante muchos parámetros y, pueden evaluarse en base a la aparición retardada de estructuras neovasculares, menor presentación de estructuras neovasculares, cambios en la permeabilidad vascular, cambios en el flujo de la sangre, gravedad retardada o disminuir de efectos que dependen de la angiogénesis, crecimiento vascular detenido o regresión de la vasculatura anterior.

Descripción detallada de la invención

[0090] La presente invención proporciona compuestos de la fórmula I o II o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



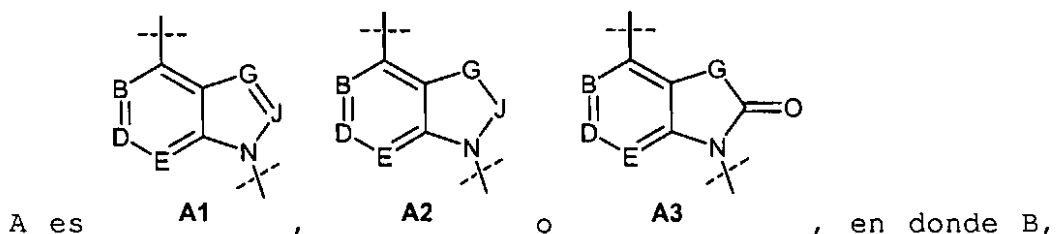
En la fórmula I o II:

U, V, X, Y y Z son cada uno, de modo independiente, N o C-R¹;

L es O, S(O)_n, N-R² o alquileno que está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R³ independientes;

R² es H, alquilo, arilo, heteroarilo, -C(=O)-alquilo, -C(=O)-arilo o -C(=O)-heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Q¹ independientes;

L' es un enlace covalente, -C(=O)-, -C(=O)-alquileno o alquileno y está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R⁴ independientes;



D, E, G y J son cada uno, de modo independiente, N o C-R⁵; el anillo de 5 miembros de A está conectado a L y el anillo de 6 miembros de A está conectado al grupo urea en la fórmula I o II;

Ar es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R⁶ independientes;

R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno, de modo independiente, H, halo, -CN, -CF₃, -NO₂, -NH₂, -OH, -OCF₃, -OCH₃, -CO₂H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está

opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Q^2 independientes;

Q^1 y Q^2 son cada uno, de modo independiente, H, halo, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloarilo, -OR⁷, -S(O)_nR⁸, -NR⁹R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰, -C(O)R¹¹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -C(O)OR¹², -OC(O)R¹³, -NR⁹C(O)R¹¹, -NR⁹S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁵C(O)NR⁹R¹⁰, -NR¹⁵S(O)₂NR⁹R¹⁰ o -NR¹⁵S(O)NR⁹R¹⁰, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos independientes H, halo, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, oxo, -CF₃, -OCF₃, -CO₂H, -S(O)_nH, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloarilo, cada uno de los cuales puede estar parcial o totalmente halogenado u -O-alquilo que puede estar parcial o totalmente halogenado;

R⁷, R⁸, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ o R¹⁵ son cada uno, de modo independiente, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloarilo;

R⁹ y R¹⁰ son cada uno, de modo independiente, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloarilo; o cuando en -NR⁹R¹⁰, R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 3 a 12 miembros, en donde dicho anillo opcionalmente incluye uno o varios heteroátomos siendo cada uno, de modo independiente, O, N o S(O)_n; y

n es 0, 1 ó 2.

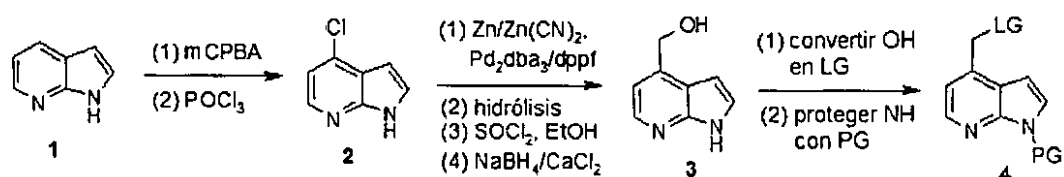
Esquemas sintéticos generales

[0091] Los compuestos de esta invención se pueden sintetizar a partir de materiales de partida asequibles en comercios o conocidos por medio de métodos conocidos. Las rutas de síntesis de ejemplo para producir estos compuestos son provistos en los esquemas mostrados más abajo en donde los sustituyentes son como se definen en la presente a menos que se observe otra cosa. Estos esquemas genéricos son sólo con fines ilustrativos y no limitativos y se pueden aplicar para preparar otros compuestos que incluyen diferentes variables a las mostradas explícitamente más abajo.

[0092] Se usan las siguientes abreviaturas:

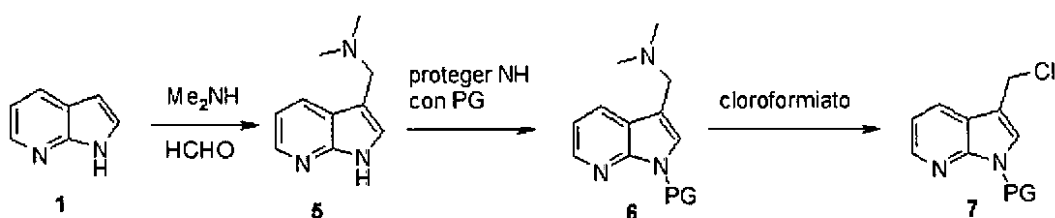
RMN	=	Resonancia magnética nuclear
TMS	=	Tetrametilsilano
DCM	=	Diclorometano
THF	=	Tetrahidrofurano
EtOAc	=	Acetato de etilo
MeCN	=	Acetonitrilo
DMSO	=	Dimetilsulfóxido
Boc	=	t-Butiloxicarbonilo
DMF	=	N,N-Dimetilformamida
DME	=	Éter dimetílico

TFA	=	Ácido trifluoroacético
CDCl_3	=	Cloroformo
$\text{DMSO}-d_6$	=	Dimetilsulfóxido deuterado
TLC	=	Cromatografía en capa fina
HPLC	=	Cromatografía líquida de alto rendimiento
Min	=	Minuto(s)
h	=	Hora(s)
d	=	Día(s)
TA o ta	=	Temperatura ambiente
t_R	=	Tiempo de retención
L	=	Litro
mL	=	Mililitro
mmol o mM	=	Milimol
g	=	Gramo
mg	=	Miligramo
LG	=	Grupo saliente
PG	=	Grupo protector

Esquema 1:

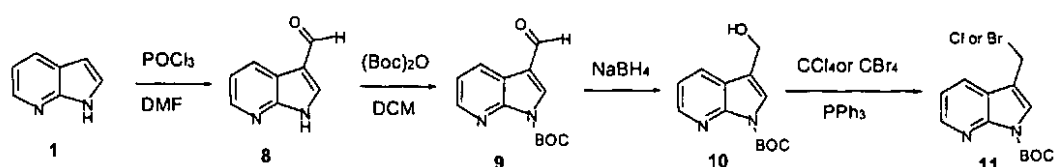
[0093] El intermediario **4** se puede preparar en varias etapas a partir de 7-azaindol (**1**) asequible en comercios de acuerdo con el Esquema 1 ilustrado con anterioridad. Específicamente, se obtuvo 4-cloro-7-azaindol (**2**) por oxidación de material de partida **1** con un oxidante, tales como ácido *m*-cloroperoxibenzoico (mCPBA) o peróxido de hidrógeno u otro peroxiácido, seguido de tratamiento con POCl₃ o SOCl₂. El compuesto **2** se convirtió luego en alcohol **3** por cianación catalizada con Pd, hidrólisis mediada con base o ácido, esterificación y reducción. El grupo hidroxilo en el compuesto **3** se reemplazó con un grupo saliente (LG), tales como Cl, Br, I, MeSO₃-, TfO- y TsO-, por reacción con SOCl₂, CBr₄+PPh₃, PBr₃, MeSO₂Cl, Tf₂O, TsCl, etc. El grupo amino (NH) en el anillo azaindolilo se protegió con un grupo protector de nitrógeno usado comúnmente (PG), por ejemplo, Boc o Cbz u otro carbamato, PhSO₂- u otro organosulfonilo, *p*-metoxibencilo (PMB), metoximetilo (MOM), [β-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM), etc.

Esquema 2:

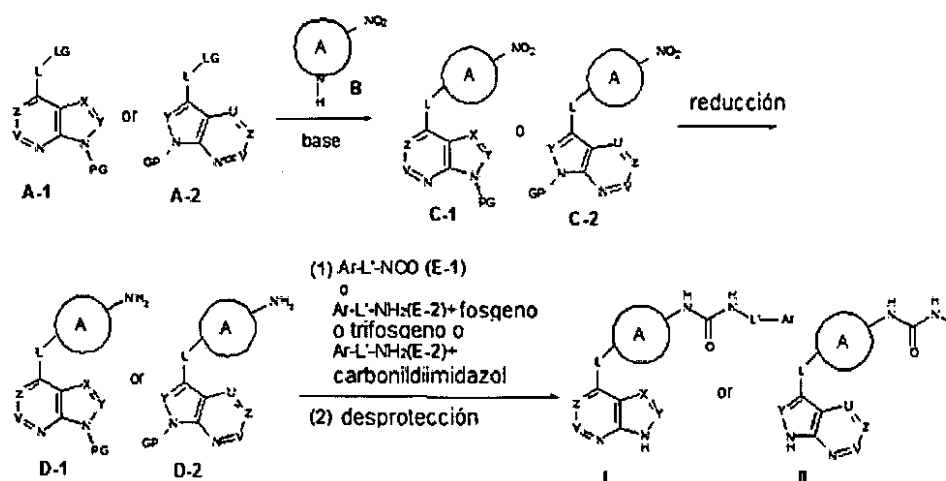


[0094] El intermediario 7 se puede preparar con facilidad en tres etapas a partir de 7-azaindol (1) asequible en comercios. Al tratar con Me_2NH y formaldehído, el compuesto 1 se convirtió en amina 5, que se protegió con un grupo protector de nitrógeno (PG), por ejemplo, Boc o Cbz u otro carbamato, PhSO_2 - u otro organosulfonilo, *p*-metoxibencilo (PMB), metoximetilo (MOM), [β -(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM), etc., para dar el compuesto 6. El compuesto 6 se convirtió en cloruro 7 por reacción con un cloroformiato, tales como cloroformiato de metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo o *i*-butilo.

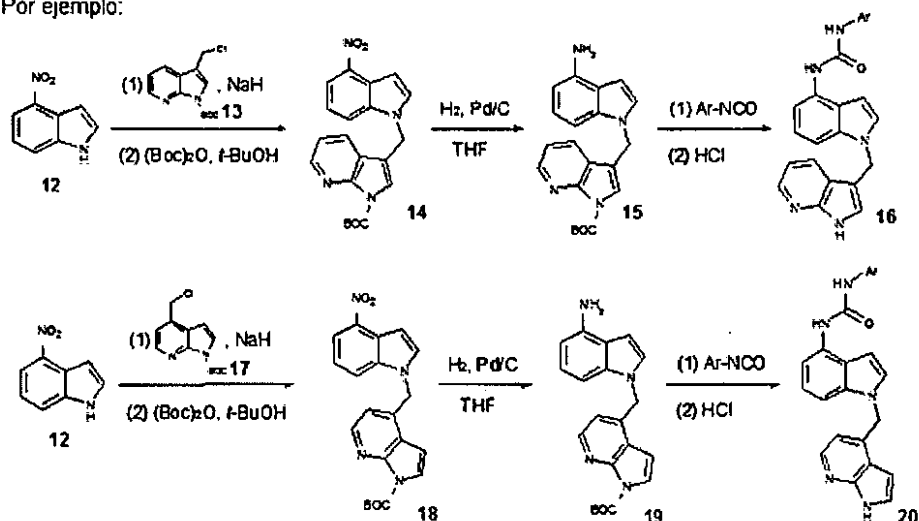
Esquema 3:



[0095] Los intermediarios 11 se pueden preparar en cuatro etapas a partir de 7-azaindol (1) asequible en comercios tal como se indica en el Esquema 3. Al tratar con DMF y POCl_3 , el compuesto 1 se convirtió en aldehído 8, que se protegió con un grupo Boc para dar el compuesto 9. El compuesto 9 se redujo luego en un alcohol primario 10 con NaBH_4 . El tratamiento de este alcohol 10 con tetracloruro de carbono/trifenilfosfina o tetrabromuro de carbono/ trifenilfosfina dio un correspondiente compuesto de cloruro o bromuro 11.

Esquema 4:

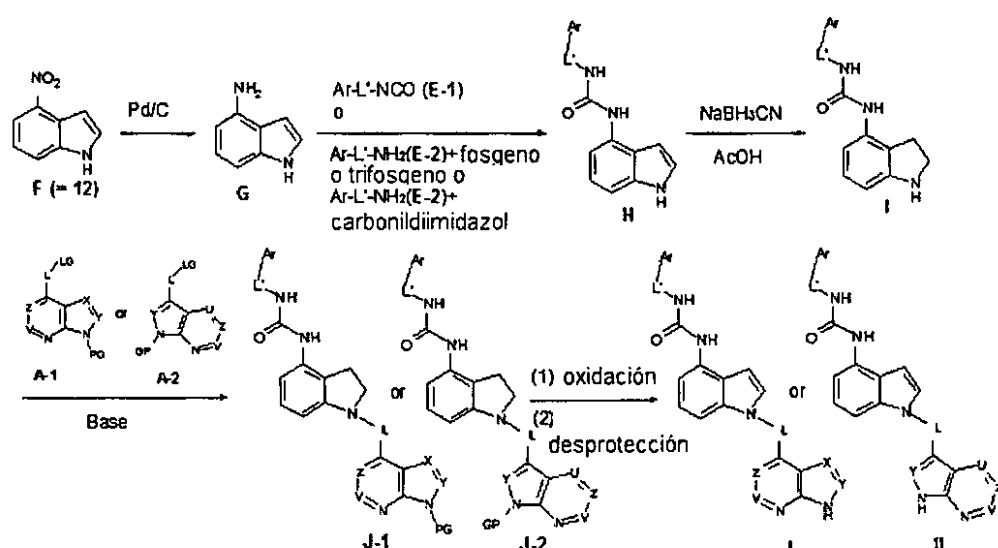
Por ejemplo:



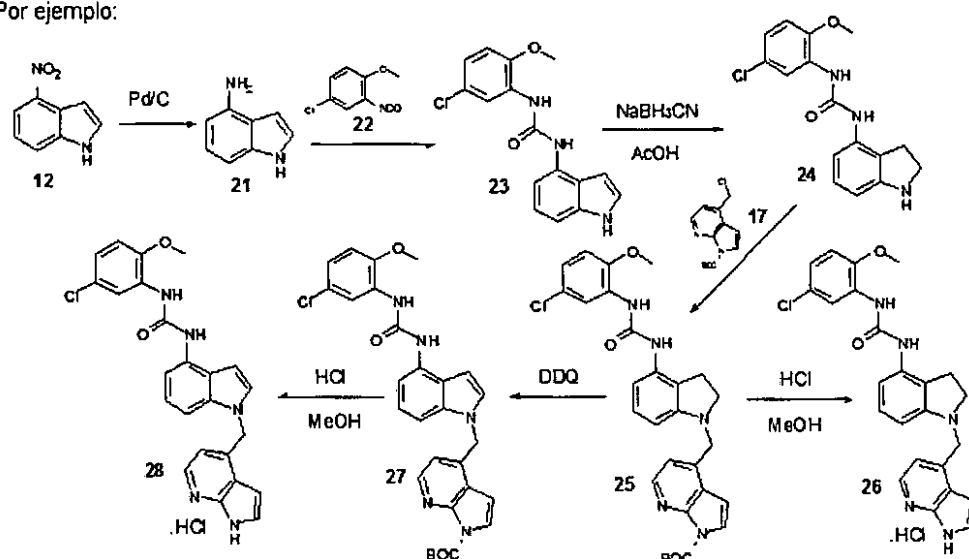
[0096] El Esquema 4 muestra la síntesis de compuestos de ejemplo de la fórmula I o II. El intermediario A-1 o A-2, preparado en los esquemas 1-3, reaccionó con compuestos nitrogenados arilo o heteroarilo mono- o bicíclicos asequibles en comercios en condiciones básicas para generar el compuesto

C-1 o **C-2**. La reducción del grupo nitro por hidrogenación catalítica (los catalizadores comúnmente usados son a base de Pd o Pt), Fe/HCl o Zn/HOAc o SnCl₂ para dar aminas **D-1** o **D-2**, que reaccionaron con isocianato **E-1** o amina **E-2** mediada por fosgeno o trifosgeno o carbonildiimidazol para obtener el producto de urea **I** o **II** después de eliminar el grupo protector (PG) en condiciones ácidas o básicas. Por ejemplo, el 4-nitroindol (**12**) se alquiló con cloruro **13** en presencia de NaH, seguido de protección con Boc para dar el compuesto **14**. El grupo nitro de **14** se redujo en grupo amino por hidrogenación catalizada con Pd/C para generar la amina **15**. El compuesto **15** reaccionó fácilmente isocianato de arilo para obtener producto de urea que se desprotegió por tratamiento con HCl para formar el producto final **16**. Según la misma secuencia de reacción, se generó la urea **20** a partir de 4-nitroindol (**12**) y cloruro **17**.

Esquema 5:



Por ejemplo:



[0097] El Esquema 5 muestra otra vía para sintetizar compuestos de la fórmula I o II. El 4-nitroindol **F** asequible en comercios se redujo a 4-aminoindol **G**, que reaccionó con isocianato **E-1** o amina **E-2** mediada por fosgeno o trifosgeno o carbonildiimidazol para obtener el producto de urea **H**. Después del tratamiento con NaBH₃CN+AcOH, **H** se convirtió en el compuesto **I**. La alquilación de **I** con el intermediario **A-1** o **A-**

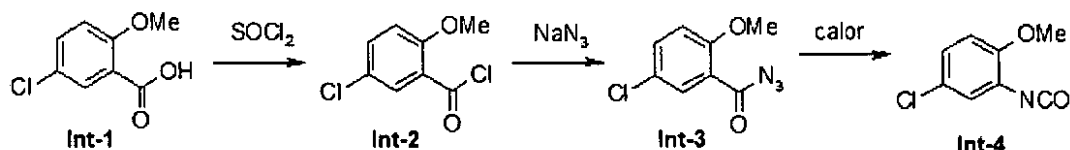
2, preparado en los esquemas 1-3 dio los compuestos J-1 o J-2, que se pueden convertir en el producto I o II después de la eliminación del grupo protector (PG) en condiciones ácidas o básicas. Por ejemplo, la hidrogenación de 4-nitroindol (12) dio amina 21, que reaccionó con isocianato 22 para obtener la urea 23. El compuesto 23 se redujo en el compuesto de indolinilo 24, que se alquiló exitosamente con 17 para generar el compuesto 25. El compuesto 25 también se desprotegió con HCl para formar el compuesto blanco 26 o se oxidó por medio de DDQ en 27, que dio el compuesto blanco 28 después de la eliminación del grupo Boc.

Métodos experimentales y analíticos generales

[0098] A menos que se indique otra cosa, todos los materiales/reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin ulterior purificación. Los espectros de RMN se registraron en un instrumento Bruker o Varian 300 ó 400 MHz a temperatura ambiente con TMS o el pico de solvente residual como el estándar interno. Las posiciones de línea o múltiplos se indican en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (J) se dan en valores absolutos en Hertz (Hz). Las multiplicidades en los espectros de ^1H RMN se abrevian de la siguiente manera: s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), quint (quinteto), m (multiplete), m_c (multiplete centrado), br o

amplio (ampliado). Los espectros de masa (MS) se midieron por medio de métodos ESI. Las reacciones se controlaron por medio de cromatografía en capa fina (TLC) en gel de sílice 60 F-254 (0,2 mm) y se visualizaron usando luz UV. La cromatografía flash se realizó con gel de sílice (400-230 de malla).

[0100] Preparación I: 2-Metoxi-5-clorofenilisocianato (Int-4)



[0099] A una suspensión de ácido 2-metoxi-5-clorobenzoico (Int-1, 18,7 g, 100 mmol) en diclorometano seco (120 mL) bajo nitrógeno se añadió gota a gota cloruro de tionilo (25 mL, 130 mmol). Después de calentar la mezcla de reacción a reflujo durante 2 h, se formó una solución clara. La evaporación del exceso de cloruro de tionilo y solvente dio un producto sólido Int-2, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

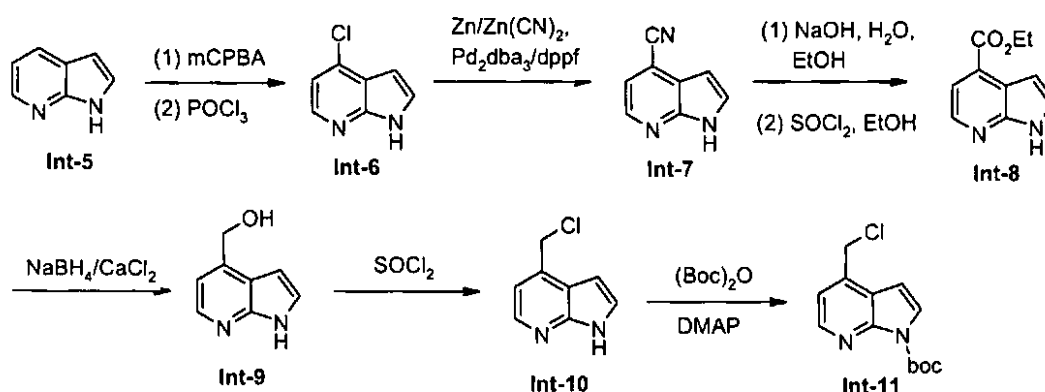
[00100] A una solución de ácido cloruro Int-2 en acetona (100 mL) bajo nitrógeno se añadió azida sódica (7,8 g, 120 mmol) y 50 mL de agua. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, se añadieron otros 50 mL de agua. La mezcla se filtró y la torta filtrante se lavó con agua y se secó para

obtener acilazida **Int-3** en forma de un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

[00101] La acilazida **Int-3** obtenida de la etapa previa se disolvió en tolueno seco (100 mL). La solución resultante se añadió lentamente a un recipiente de base redonda vacío precalentado en un baño de aceite a 110 °C. Se observó evolución de nitrógeno, que cesó después de aproximadamente 1 h de adición. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener un residuo sólido amarillento, que se recrystalizó en éter de petróleo para obtener el producto deseado **Int-4** en forma de cristales blancos (10,3 g, 56% durante 3 etapas), que se volvió amarillento al reposar.

MS (ESI⁺): m/z 238,0 (100) [M+MeOH+Na, ³⁵Cl]⁺, 240,0 (33) [M+MeOH+Na, ³⁷Cl]⁺.

Preparación II: 1-(*t*-Butiloxicarbonil)-4-clorometil-7-azaindol (Int-11)



[00102] A una solución de 7-azaíndol (**Int-5**, 23,6 g, 200 mmol) en DME/heptano (1:2, 300 mL) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (85 % en peso, 44,7 g, 220 mmol) en porciones. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con heptano (100 mL). Después de secar, se obtuvieron 51,9 g de N-óxido de 3-clorobenzoato de 7-azaíndol (51,9 g, 89%). P. f. 140-143 °C.

[00103] A N-óxido de 3-clorobenzoato de 7-azaíndol (51,9 g, 178 mmol) se añadió oxicloruro de fósforo (200 mL) a temperatura ambiente. La solución se calentó con agitación a 85-90 °C durante la noche. El oxicloruro de fósforo se destiló a presión reducida. Se añadió agua y la mezcla se alcalinizó hasta pH 9 con solución acuosa al 50% de hidróxido de sodio. La suspensión se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos recogidos se suspendieron en agua (200 mL), se agitaron, se filtraron y se secaron para obtener el producto **Int-6** (21,7 g, 80%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 11,40 (brs, 1H), 8,24 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H).

[00104] Una suspensión de 4-cloro-7-azaíndol (**Int-6**, 18,2 g, 119 mmol) en dimetilacetamida (100 mL) se desgasificó y luego se llevó con nitrógeno. A esta suspensión se añadió zinc en

polvo (720 mg, 11 mmol), difenilfosfinoferroceno (2,1 g, 3,8 mmol), cianuro de zinc (8,2 g, 69,8 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1,74 g, 1,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 120 °C bajo nitrógeno durante 2 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (300 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó secuencialmente con cloruro de amonio saturado acuoso, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía flash en columna para proporcionar **Int-7** (12,3 g, rendimiento: 70%).

MS (ESI⁺): m/z 144,1 [M+H]⁺.

[00105] Una mezcla de **Int-7** (11,5 g, 80 mmol), hidróxido de sodio (32 g, 800 mmol), agua (100 mL) y alcohol etílico (100 mL) se calentó hasta reflujo. Después de 6 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Los sólidos se recogieron por filtración para obtener ácido 7-azaíndol-4-carboxílico (10,4 g, 80%), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

[00106] Una mezcla de ácido 7-azaíndol-4-carboxílico (10,4 g, 64 mmol), cloruro de tionilo (17,8 g, 150 mmol) y alcohol etílico (150 mL) se calentó hasta reflujo. Una vez completa la

reacción (por TLC), la mezcla se concentró, se alcalinizó hasta pH 9 con carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna para dar **Int-8** (11,0 g, 90%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,51 (brs, 1H), 8,45 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,50 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,49 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

[00107] A la solución de **Int-8** (9,5 g, 50 mmol) en THF (150 mL) se añadió borhidruro de sodio (3,8 g, 100 mmol) y cloruro de calcio (11,1 g, 100 mmol) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 6 h. Una vez completa la reacción (por TLC), se añadieron metanol y agua, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener **Int-9** (5,0 g, 67%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,84 (brs, 1H), 8,22 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,74 (q, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,65 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,92 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H).

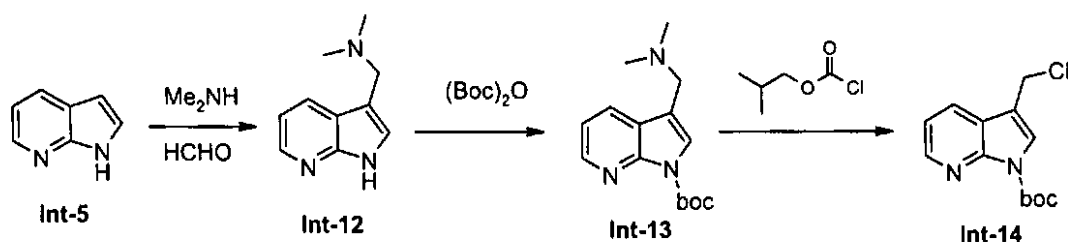
[00108] Una mezcla de **Int-9** (4,4g, 30 mmol) y cloruro de tionilo (11,9 g, 100 mmol) en DCM (100 mL) se agitó a

temperatura ambiente durante la noche. A continuación, la mezcla se concentró, se alcalinizó hasta pH 9 con carbonato de potasio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna para proporcionar **Int-10** (4,3 g, 87%).

MS (ESI⁺): m/z 167,0 (100) [M+H, ³⁵Cl]⁺, 169,0 (33) [M+H, ³⁷Cl]⁺.

[00109] Un recipiente de base redonda se cargó con **Int-10** (4,2 g, 25 mmol), (Boc)₂O (10,9g, 50 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (cat.), trietilamina (75 mmol) y DCM (80 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h, luego se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna para proporcionar **Int-11** (6,1 g, 91%).

Preparación III: 1-(t-Butiloxicarbonil)-3-clorometil-7-azaindol (Int-14)



[00110] Alcohol isopropílico (100 mL) se añadió a una mezcla de 7-azaindol (**Int-5**, 8,3 g, 70 mmol), clorhidrato de dimetilamina (5,7 g, 70 mmol) y formaldehído (solución acuosa

al 38%, 5,5 g, 70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se calentó a reflujo durante 2 h. La suspensión resultante se evaporó hasta sequedad al vacío, se añadieron agua (50 mL) y ácido clorhídrico conc. (5 mL) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio y se concentró para dar el producto **Int-12**, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,44 (s, 1H), 8,18, 8,17 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,98, 7,96 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,03, 7,01 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,12 (s, 6H).

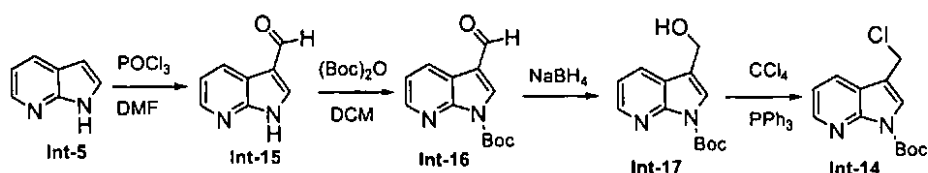
[00111] Un recipiente de base redonda se cargó con **Int-12** de la etapa anterior, $(\text{Boc})_2\text{O}$ (30g, 140 mmol), 4-dimetilaminopiridina (cat.), trietilamina (210 mmol) y DCM (80 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró hasta sequedad, se purificó por cromatografía flash en columna para obtener el producto **Int-13** (12,7 g, 66% para dos etapas).

[00112] Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió cloroformiato de isobutilo (6,8 g, 50 mmol) al **Int-13** (12,4 g, 45 mmol) en tolueno (100 mL), la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se concentró y se purificó por cromatografía

flash en columna para dar el producto **Int-14** (1,6 g, 12% de rendimiento).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 1,67 (s, 9H).

Preparación IV: 1-(*t*-Butiloxicarbonil)-3-clorometil-7-azaindol (Int-14)



[00113] Un recipiente de tres bocas se cargó con dimetilformamida (33 mL, 425 mmol) y se enfrió en un baño de hielo y sal. Se añadió oxicloruro de fósforo (35 mL, 340 mmol) con agitación durante un periodo de 0,5 h. Después de otros 10 min, se añadió 7-azaindol (**Int-5**, 10,8 g, 91 mmol) mientras que la temperatura en el recipiente no debería superar los 10 °C. La mezcla resultante luego se agitó a 80 °C durante 48 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió hielo picado para producir una solución clara acuosa de color cereza que se neutralizó con hidróxido de sodio (s). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por cromatografía flash en columna para dar el producto **Int-15** (6,6 g, 50%).

[00114] Un recipiente de base redonda se cargó con **Int-15** (6,6 g, 45 mmol), (Boc)₂O (10,7 g, 50 mmol), 4-dimetilaminopiridina (55 mg, 0,45 mmol), trietilamina (13 g, 130 mmol) y DCM (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró hasta sequedad y se purificó por cromatografía flash en columna para obtener el producto **Int-16** (9,8 g, 89%).

[00115] Una mezcla de 1-(ter-butiloxycarbonil)-3-formil-7-azaindol (**Int-16**, 9,8 g, 40 mmol) y borhidruro de sodio (1,7 g, 44 mmol) en metanol (50 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 4 h. La TLC mostró que la reacción estaba completa. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía flash en columna para obtener alcohol **Int-17** (8,4 g, 85%).

[00116] Una mezcla de 1-(ter-butiloxycarbonil)-3-(hidroximetil)-7-azaindol (**Int-17**, 8,4 g, 34 mmol), trifenilfosfina (9,9 g, 37 mmol), CCl₄ seco (50 mL) en DMF seca (35 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 48 h. Los solventes se eliminaron y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna para dar cloruro **Int-14** (3,45 g, 38%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 1,67 (s, 9H).

Ejemplo 1: Clorhidrato de 1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea

[00117] Un recipiente de base redonda se cargó con 4-nitroindol (4,8 g, 30 mmol), paladio sobre carbón (10%, 480 mg) y THF (50 mL) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La TLC mostró que la reacción estaba completa. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para obtener 4-amino-1H-indol, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

[00118] Una solución de 5-cloro-2-metoxifenilisocianato (**Int-4**, 5,5 g, 30 mmol) en DCM (20 mL) se añadió gota a gota al 4-amino-1H-indol en DCM (30 mL) de la etapa A y la mezcla resultante se agitó durante la noche, luego se filtró para dar el producto crudo 1-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(1H-indol-4-il)urea (6,6 g, 70%), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

[00119] A una mezcla de 1-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(1H-indol-4-il)urea (6,3 g, 20 mmol) en ácido acético (50 mL) se añadió en porciones NaBH_3CN (1,9 g, 30 mmol) y la mezcla resultante se

agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua, se neutralizó con NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para dar 1-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il)urea cruda (6,3 g, 100%), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,72 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,83 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,20 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,44-3,40 (m, 2H), 2,86 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H).

[00120] A una mezcla de 1-(5-cloro-2-metoxifenil)-3-(2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il)urea (2,2 g, 7 mmol), carbonato de potasio (1,16 g, 8,4 mmol) y DMF (30 mL) se añadió en porciones 1-(*t*-butiloxicarbonil)-4-clorometil-7-azaindol (**Int-11**, 2,2 g, 8,4 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C hasta completar la reacción (por TLC). Luego se añadió agua, la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía flash en columna para proporcionar el producto (1,9 g, 50%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,22 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,91 (dd, $J = 8,8$, 2,4 Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,40 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,98 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,67 (s, 9H).

[00121] 1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-{1-[1-(*t*-butiloxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il}urea (500 mg, 0,92 mmol) se añadió a una solución al 25% de HCl en metanol. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró para obtener el producto clorhidrato de 1-(2-metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea (412 mg, 93%).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,67 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,70 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,03-6,90 (m, 4H), 6,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,42 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,95 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H). MS (ESI⁺): m/z 448,4 (100) [$\text{M}+\text{H}$, ^{35}Cl]⁺, 450,3 (33) [$\text{M}+\text{H}$, ^{37}Cl]⁺.

Ejemplo 2a: clorhidrato de 1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

[00122] A una solución de 1-(2-metoxil-5-clorofenil)-3-{1-[1-(t-butiloxicarbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-4-il}urea (1,64 g, 3 mmol) (del Ejemplo 1) en acetona (20 mL) se añadió en porciones DDQ (6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna para proporcionar el producto (1,05g, 64%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,26-7,25 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,09 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,71-6,68 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,67 (s, 9H).

[00123] 1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-{1-[1-(t-butiloxicarbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il}urea (500 mg, 0,92 mmol) se añadió a una solución al 25% de HCl en metanol. La mezcla se agitó durante la noche, luego se concentró para obtener el producto clorhidrato de 1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea (400 mg, 90%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,08 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,28 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 5,2 Hz, 1H),

7,70 (dd, $J = 6,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,05-6,96 (m, 4H), 6,79 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,47 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,91 (s, 3H). MS (ESI⁺): m/z 446,2 (100) [M+H, ³⁵Cl]⁺, 448,3 (33) [M+H, ³⁷Cl]⁺.

Ejemplo 2b: clorhidrato de 1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

[00124] El compuesto del título también se preparó de acuerdo con el siguiente método. Específicamente, hidruro de sodio (144 mg, 6 mmol) se añadió a una solución de 4-nitroindol (973 mg, 6 mmol) en THF y la mezcla resultante se agitó durante 4 h. 1-(*t*-butiloxicarbonil)-4-clorometil-7-azaindol (**Int-11**, 1,5 g, 5,5 mmol) luego se añadió. Una vez completa la reacción (por TLC), la mezcla se neutralizó con saturada acuosa cloruro de amonio. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía flash en columna para proporcionar 4-[(4-nitro-1H-indol-1-il)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (254 mg, 16%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,00 (brs, 1H), 8,26 (d, $J = 4,8$, 1H), 8,20 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,51 (d,

$J = 1,2$, 1H), 7,41 (d, $J = 1,6$, 1H), 7,40 (d, $J = 1,6$, 1H), 7,29 (t, $J = 8,0$, 1H), 6,70 (d, $J = 4,0$, 1H), 6,33 (d, $J = 1,6$, 1H), 5,76 (s, 2H).

[00125] Un recipiente de base redonda se cargó con 4-[(4-nitro-1H-indol-1-il)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (526 mg, 1,8 mmol), Boc_2O (786 mg, 3,6 mmol), 4-dimetilaminopiridina (cat.) y DCM (30 mL). La mezcla se agitó durante la noche, se concentró y se purificó por cromatografía flash en columna para obtener el producto 4-[(4-nitro-1H-indol-1-il)metil]-1-(*t*-butiloxicarbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (516 mg, 73%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,38 (d, $J = 4,8$, 1H), 8,10 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,59 (d, $J = 4,0$, 1H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 3,2$, 1H), 7,31 (d, $J = 3,2$, 1H), 7,17 (t, $J = 8,0$, 1H), 6,70 (d, $J = 5,2$, 1H), 6,14 (d, $J = 4,0$, 1H), 5,62 (s, 2H), 1,61 (s, 9H).

[00126] En un recipiente de base redonda se añadió 4-[(4-nitro-1H-indol-1-il)metil]-1-(*t*-butiloxicarbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (500 mg, 1,3 mmol), paladio sobre carbón (50 mg, 10%) y THF (30 mL). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 h, luego se filtró, se concentró para obtener 4-[(4-amino-1H-indol-1-il)metil]-1-(*t*-butiloxicarbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (450 mg).

[00127] A una solución de 4-[(4-amino-1H-indol-1-il)metil]-1-(*t*-butiloxicarbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (450 mg) en DCM

se añadió 5-cloro-2-metoxifenilisocianato (**Int-4**, 275 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, luego se concentró y se purificó por cromatografía flash en columna para dar el producto deseado 1-(2-metoxil-5-clorofenil)-3-(1-[1-(*t*-butiloxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil]-1*H*-indol-4-il)urea (540 mg, 80% para dos etapas).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,40 (d, *J* = 1,6, 1H), 8,34 (s, *J* = 4,2, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 4,0, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,6, 1H), 7,12 (t, *J* = 8,0, 1H), 7,03 (d, *J* = 3,2, 1H), 6,96 (*J* = 8,4, 1H), 6,90, 6,87 (dd, *J* = 8,8, 2,8, 1H), 6,68-6,64 (m, 3H), 6,27 (d, *J* = 4,4, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,66 (s, 9H).

[00128] 1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-(1-[1-(*t*-butiloxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil]-1*H*-indol-4-il)urea (500 mg, 0,92 mmol) se añadió a una solución al 25% de HCl en metanol. La mezcla se agitó durante la noche, luego se concentró para obtener el producto clorhidrato de 1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea (400 mg, 90%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,08 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 6,0, 2,0 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,05-6,96 (m, 4H), 6,79 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,73 (d,

$J = 5,6 \text{ Hz}$, 1H), 6,47 (t, $J = 2,0 \text{ Hz}$, 1H), 5,80 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).

Ejemplo 3: clorhidrato de 1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

[00129] El hidruro de sodio (144 mg, 6 mmol) se añadió a una solución de 4-nitroindol (973 mg, 6 mmol) en THF y la mezcla resultante se agitó durante 4 h. Luego se añadió 1-(t-Butiloxicarbonil)-3-clorometil-7-azaindol (Int-14, 1,5 g, 5,5 mmol). Al completar (por TLC), la reacción se neutralizó con saturada acuosa cloruro de amonio. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna para proporcionar 3-[(4-nitro-1H-indol-1-il)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (547 mg, 34%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9,54 (brs, 1H), 8,34 (brs, 1H), 8,16 (d, $J = 7,6$, 1H), 7,76 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 1H), 7,65 (d, $J = 8,4$, 1H), 7,41 (d, $J = 3,6$, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 9,6$, 2H), 7,08 (t, $J = 6,4$, 1H), 5,57 (s, 2H).

[00130] Un recipiente de base redonda se cargó con 3-[(4-nitro-1H-indol-1-il)metil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (526 mg, 1,8 mmol), Boc_2O (786 mg, 3,6 mmol), 4-dimetilaminopiridina (cat.),

triethylamina (5,4 mmol) y DCM (30 mL). La mezcla se agitó durante la noche, se concentró y se purificó por cromatografía flash en columna para obtener el producto 3-[(4-nitro-1*H*-indol-1-il)metil]-1-(*t*-butiloxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (516 mg, 73%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,51 (d, *J* = 4,0, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,0, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 6,8, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,8, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,10 (dd, *J* = 6,8, 2,8, 1H), 5,49 (s, 2H), 1,67 (s, 9H).

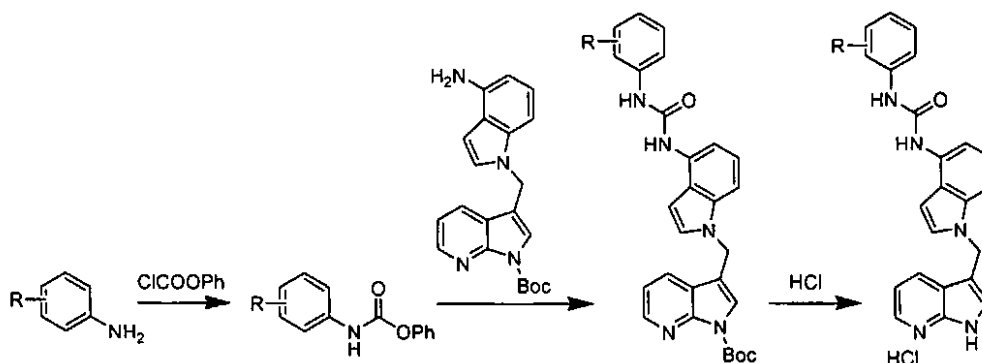
[00131] Un recipiente de base redonda se cargó con 3-[(4-nitro-1*H*-indol-1-il)metil]-1-(*t*-butiloxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (510 mg, 1,3 mmol), Pd/C (50 mg, 10%) y THF (30 mL). La mezcla luego se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 h, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 3-[(4-amino-1*H*-indol-1-il)metil]-1-(*t*-butiloxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (470 mg).

[00132] Una solución de 3-[(4-amino-1*H*-indol-1-il)metil]-1-(*t*-butiloxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina de la etapa anterior y 5-cloro-2-metoxifenilisocianato (**Int-14**, 275 mg, 1,5 mmol) en tolueno se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía flash en columna para obtener el producto 1-(2-metoxil-5-clorofenil)-3-[1-[1-(*t*-butiloxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil]-1*H*-indol-4-il)urea (518 mg, 73% para dos etapas).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,49 (d, $J = 5,2$, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$, 1H), 7,31 (t, $J = 6,8$, 2H), 7,26-7,25 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,09 (t, $J = 6,0$, 1H), 6,91 (d, $J = 8,8$, 1H), 6,71-6,68 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,67 (s, 9H).

[00133] A 1-(2-metoxil-5-clorofenil)-3-{1-[1-(*t*-butiloxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil]-1*H*-indol-4-il}urea (500 mg, 0,92 mmol) se añadió solución metanólica de cloruro de hidrógeno (25%) y la mezcla resultante se agitó durante la noche, luego se concentró para dar el producto clorhidrato de 1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea (412 mg, 93%). MS (ESI^+): m/z 446,4 (100) [$\text{M}+\text{H}$, ^{35}Cl] $^+$, 448,3 (33) [$\text{M}+\text{H}$, ^{37}Cl] $^+$.

Procedimiento general 1:



[00134] Según el pnder Procedimiento general 1, el cloroformiato de fenilo (1 mmol) se añadió a una solución de arilamina (1 mmol) y NaHCO_3 (1 mmol) en DCM. Una vez completa

la reacción (por TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta sequedad para proporcionar arilcarbamato de fenilo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

[00135] Una mezcla de arilcarbamato de fenilo, Et₃N (3 mmol) y 3-[(4-amino-1*H*-indol-1-il)metil]-1-(*t*-butiloxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1 mmol) en MeCN (30 mL) se agitó a 80 °C hasta completar la reacción (por TLC). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna para dar el producto de urea.

[00136] Las siguientes preparaciones y ejemplos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento general 1 o los procedimientos para preparar el Ejemplo 3:

Ejemplo 4: clorhidrato de 1-Fenil-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): *m/z* 382,7 [M+H]⁺

Ejemplo 4A: 1-Fenil-3-{1-[1-(*t*-butiloxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil]-1*H*-indol-4-il}urea

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,42 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,24 (s,

1H), 7,15-7,14 (m, 2H), 7,04 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1H), 6,89-6,87 (m, 1H), 6,79 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,09 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 1,63 (s, 9H).

Ejemplo 5: clorhidrato de 1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 400,7 [M+H]⁺

Ejemplo 6: clorhidrato de 1-(3-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 400,7 [M+H]⁺

Ejemplo 7: clorhidrato de 1-(4-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 400,7 [M+H]⁺

Ejemplo 8: clorhidrato de 1-(2-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 416,7 (100) [M+H, ³⁵Cl]⁺, 418,6 (33) [M+H, ³⁷Cl]⁺

Ejemplo 8A: 1-(2-Clorofenil)-3-[1-[1-(t-butiloxicarbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-1H-indol-4-il]urea

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,4$,

1,2 Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 3H), 7,06-6,98 (m, 3H), 6,86 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 1,59 (s, 9H).

Ejemplo 9: clorhidrato de 1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 416,7 (100) [M+H, ³⁵Cl]⁺, 418,6 (33) [M+H, ³⁷Cl]⁺

Ejemplo 10: clorhidrato de 1-(4-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 416,7 (100) [M+H, ³⁵Cl]⁺, 418,7 (33) [M+H, ³⁷Cl]⁺

Ejemplo 11: clorhidrato de 1-(2-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 460,6 (98) [M+H, ⁷⁹Br]⁺, 462,6 (100) [M+H, ⁸¹Br]⁺

Ejemplo 12: clorhidrato de 1-(3-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 460,6 (98) [M+H, ⁷⁹Br]⁺, 462,6 (100) [M+H, ⁸¹Br]⁺

Ejemplo 12A. 1-(3-Bromofenil)-3-{1-[1-(t-butiloxicarbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-1H-indol-4-il}urea

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz,

1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,29-7,21 (m, 2H), 7,14-7,04 (m, 4H), 6,99 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 1,67 (s, 9H).

Ejemplo 13: clorhidrato de 1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 460,6 (98) [M+H, ⁷⁹Br]⁺, 462,6 (100) [M+H, ⁸¹Br]⁺

Ejemplo 14: clorhidrato de 1-(2-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,51 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,11-8,10 (m, 2H), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,99-6,86 (m, 3H), 6,53 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,20 (s, 3H). MS (ESI⁺): m/z 396,5 [M+H]⁺

Ejemplo 15: clorhidrato de 1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 396,7 [M+H]⁺

Ejemplo 16: clorhidrato de 1-(4-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 396,7 [M+H]⁺

Ejemplo 17: clorhidrato de 1-(2-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 412,7 [M+H]⁺

Ejemplo 18: clorhidrato de 1-(3-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 412,7 [M+H]⁺

Ejemplo 18A: 1-(3-Metoxifenil)-3-{1-[1-(t-butiloxicarbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-1H-indol-4-il}urea

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13-7,09 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 4,8 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,62 (s, 9H).

Ejemplo 19: clorhidrato de 1-(4-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 412,7 [M+H]⁺

Ejemplo 20: clorhidrato de 1-(2-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 466,3 [M+H]⁺

Ejemplo 21: clorhidrato de 1-(3-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 466,3 [M+H]⁺

Ejemplo 22: clorhidrato de 1-(4-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 466,3 [M+H]⁺

Ejemplo 22A: 1-(4-Trifluorometoxifenil)-3-{1-[1-(*t*-butiloxicarbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil]-1H-indol-4-il}urea

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (dd, J = 4,8, 1,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,22-7,16 (m, 2H), 7,04-7,01 (m, 3H), 6,89 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 1,64 (s, 9H).

Ejemplo 23: clorhidrato de 1-(2-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 450,4 [M+H]⁺

Ejemplo 24: clorhidrato de 1-(3-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 450,4 [M+H]⁺

Ejemplo 25: clorhidrato de 1-(4-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 450,4 [M+H]⁺

Ejemplo 26: clorhidrato de 1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 407,7 [M+H]⁺

Ejemplo 27: clorhidrato de 1-(4-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 407,7 [M+H]⁺

Ejemplo 28: clorhidrato de 1-(2-Fluoro-4-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 434,4 (100) [M+H, ³⁵Cl]⁺, 436,4 (33) [M+H, ³⁷Cl]⁺

Ejemplo 29: clorhidrato de 1-(2-Fluoro-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 434,4 (100) [M+H, ³⁵Cl]⁺, 436,4 (33) [M+H, ³⁷Cl]⁺

Ejemplo 30: clorhidrato de 1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 478,3 (98) [M+H, ⁷⁹Br]⁺, 480,3 (100) [M+H, ⁸¹Br]⁺

Ejemplo 31: clorhidrato de 1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 430,5 [M+H]⁺

Ejemplo 31A: 1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,67 (s, 1H), 8,92-8,91 (m, 2H), 8,16 (dd, J = 4,4, 1,2 Hz, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,69 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 11,2, 9,2 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,51 (td, J = 9,2, 3,6 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).

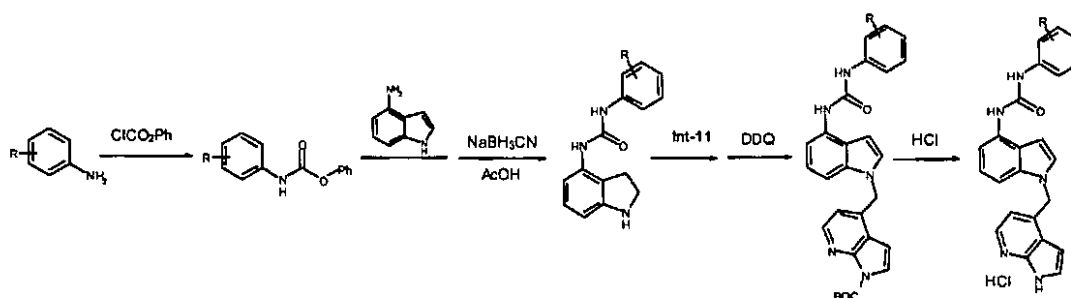
Ejemplo 32: clorhidrato de 1-(2,5-Dimetoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 442,5 [M+H]⁺

Ejemplo 32A: 1-(2,5-Dimetoxifenil)-3-{1-[1-(*t*-butyloxycarbonyl)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil]-1*H*-indol-4-il}urea

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,0, 4,4$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 8,8, 3,6$ Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 1,67 (s, 9H).

Procedimiento general 2:



[00137] Según el procedimiento general 2, cloroformiato de fenilo (1 mmol) se añadió a una solución de arilamina (1 mmol) y NaHCO_3 (1 mmol) en DCM. Después de completar la reacción (por TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta sequedad para proporcionar arilcarbamato de fenilo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

[00138] Una mezcla de arilcarbamato de fenilo, Et₃N (3 mmol) y 4-amino-1*H*-indol (1 mmol) en MeCN (30 mL) se agitó a 80 °C hasta completar la reacción (por TLC). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía flash en columna para dar 1-aril-3-(1*H*-indol-4-il)urea, que se redujo en el intermediario de indolinilo. La alquilación con el Int-11 seguido de oxidación con DDQ y eliminación de Boc da el producto final según los procedimientos para preparar los Ejemplos 1 y 2.

[00139] Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento general 2 y los ejemplos 1 y 2.

Ejemplo 33: clorhidrato de 1-Fenil-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): *m/z* 382,7 [M+H]⁺

Ejemplo 34: clorhidrato de 1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): *m/z* 400,7 [M+H]⁺

Ejemplo 35: clorhidrato de 1-(3-Fluorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): *m/z* 400,7 [M+H]⁺

Ejemplo 35A: 1-(3-Fluorofenil)-3-[1-[1-(*t*-butiloxicarbonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,62-6,61 (m, 2H), 6,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,31 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,84 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,67 (s, 9H).

Ejemplo 36: clorhidrato de 1-(4-Fluorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): *m/z* 400,7 [M+H]⁺

Ejemplo 37: clorhidrato de 1-(2-Clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): *m/z* 416,7 (100) [M+H, ³⁵Cl]⁺, 418,6 (33) [M+H, ³⁷Cl]⁺

Ejemplo 38: clorhidrato de 1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): *m/z* 416,7 (100) [M+H, ³⁵Cl]⁺, 418,5 (33) [M+H, ³⁷Cl]⁺

Ejemplo 39: clorhidrato de 1-(4-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 416,7 (100) [M+H, ³⁵Cl]⁺, 418,6 (33) [M+H, ³⁷Cl]⁺

Ejemplo 40: clorhidrato de 1-(2-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 460,6 (98) [M+H, ⁷⁹Br]⁺, 462,7 (100) [M+H, ⁸¹Br]⁺

Ejemplo 41. clorhidrato de 1-(3-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 460,6 (98) [M+H, ⁷⁹Br]⁺, 462,7 (100) [M+H, ⁸¹Br]⁺

Ejemplo 42: clorhidrato de 1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 460,6 (98) [M+H, ⁷⁹Br]⁺, 462,6 (100) [M+H, ⁸¹Br]⁺

Ejemplo 42A: 1-(4-Bromofenil)-3-[1-[1-(*t*-butiloxicarbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il]urea

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,61 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,07-7,05 (m, 3H), 6,88 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 1,35 (s, 9H).

Ejemplo 43: clorhidrato de 1-(2-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 396,5 [M+H]⁺

[0100]

Ejemplo 44: clorhidrato de 1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 396,7 [M+H]⁺

Ejemplo 45: clorhidrato de 1-(4-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 396,7 [M+H]⁺

Ejemplo 46: clorhidrato de 1-(2-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 412,7 [M+H]⁺

Ejemplo 47: clorhidrato de 1-(3-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 412,7 [M+H]⁺

Ejemplo 48: clorhidrato de 1-(2-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 466,5 [M+H]⁺

Ejemplo 49: clorhidrato de 1-(4-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 466,5 [M+H]⁺

Ejemplo 49A: 1-(4-Trifluorometoxifenil)-3-{1-[1-(*t*-butiloxicarbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-4-il}urea

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,39 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,62 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,16 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,10-7,06 (m, 4H), 6,99 (s, 1H), 6,60 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,30 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,12 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 1,65 (s, 9H).

Ejemplo 50: clorhidrato de 1-(2-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 450,4 [M+H]⁺

Ejemplo 51: clorhidrato de 1-(3-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 450,4 [M+H]⁺

Ejemplo 52: clorhidrato de 1-(4-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 450,4 [M+H]⁺

Ejemplo 52A: 1-(4-Trifluorometilfenil)-3-{1-[1-(t-butiloxicarbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil]-1H-indol-4-il}urea

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,37 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (s, 4H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 1,65 (s, 9H).

Ejemplo 53: clorhidrato de 1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 407,7 [M+H]⁺

Ejemplo 53A: 1-(3-Cianofenil)-3-{1-[1-(t-butiloxicarbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-4-il}urea

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,02 (bs, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 6,63 (s, 1H),

6,62 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,09 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,37 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,66 (s, 9H).

Ejemplo 54: clorhidrato de 1-(4-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 407,7 [M+H]⁺

Ejemplo 55: clorhidrato de 1-(2-Fluoro-4-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 434,4 (100) [M+H, ³⁵Cl]⁺, 436,4 (33) [M+H, ³⁷Cl]⁺

Ejemplo 56: clorhidrato de 1-(2-Fluoro-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 434,4 (100) [M+H, ³⁵Cl]⁺, 436,4 (33) [M+H, ³⁷Cl]⁺

Ejemplo 57: clorhidrato de 1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): m/z 478,3 (98) [M+H, ⁷⁹Br]⁺, 480,3 (100) [M+H, ⁸¹Br]⁺

Ejemplo 57A: 1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-{1-[1-(*t*-butiloxicarbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-4-il}urea

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48-8,45 (m, 2H), 7,65 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,08 (td, $J = 4,4, 2,8$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,37 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,35 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,89 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 1,67 (s, 9H).

Ejemplo 58: clorhidrato de 1-(2-Bromo-5-metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI^+): m/z 474,3 (98) $[\text{M}+\text{H}, ^{79}\text{Br}]^+$, 476,3 (100) $[\text{M}+\text{H}, ^{81}\text{Br}]^+$

Ejemplo 58A: 1-(2-Bromo-5-metilfenil)-3-{1-[1-(*t*-butiloxicarbonil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil]-2,3-dihidro-1H-indol-4-il}urea

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,47 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,20-7,18 (m, 2H), 7,13 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,41 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,00 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,67 (s, 9H).

Ejemplo 59: clorhidrato de 1-(2-Metil-3-fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea

MS (ESI⁺): *m/z* 414,5 [M+H]⁺

Ejemplo 60: ensayos bioquímicos de c-Kit, CSF-1R y EPHA2

[00140] Puede utilizarse un ensayo de ligación de competición estándar para ensayar la capacidad de un compuesto de esta invención para competir in vitro con quinasas, tanto previstas como no previstas.

[00141] Para seleccionar un compuesto sistemáticamente contra una gran cantidad de quinasas humanas, se llevó a cabo un ensayo de ligación de competición en base a una tecnología de ligación dependiente de sitio activo mediante el servicio de KINOMEScan (Ambit Biosciences, San Diego, Cal., Estados Unidos). En este ensayo se combinaron tres componentes: quinasa rotulada con ADN, ligando inmovilizado y el compuesto de ensayo. La capacidad del compuesto de ensayo para competir contra el ligando inmovilizado fue medida mediante PCR cuantitativa del ADN del rótulo de ADN.

[00142] Una cantidad de los compuestos de esta invención fue sometida a la selección sistemática mediante este ensayo de ligación bajo una concentración de 100 nM, y se consignaron los resultados como "%Ctrl"; los números más bajos indican un "impacto" más fuerte en esta matriz. Los resultados de bajos

números para los ejemplos 44 y 56 se han resumido en la siguiente tabla :

Compuesto	c-Kit	CSF-1R	EPHA2
Ejemplo 56	3,8	3,4	12
Ejemplo 44	0,35	0,8	6

Ejemplo 61: ensayos basados en células PDGFR β

[00143] Para ensayar un compuesto de esta invención y para identificar antagonistas de PDGFR β puede utilizarse un ensayo estándar basado en células para la actividad de la PDGFR β quinasa.

[00144] Específicamente, se empezó por disolver un compuesto a ser ensayado en DMSO hasta obtener una concentración de 10 mM, y se almacenó a -20 °C. La actividad de la PDGFR en las células depende del nivel de fosforilación de su dominio intracelular inducido por el ligando. A efectos de expresar el PDGFR β en la célula, se clonó una secuencia de PDGFR β de longitud completa en el vector PC-DNA3.1. Seguidamente se transfectó el plásmido en células CHO. A las 48 horas después de la transfección, se confirmó la expresión de PDGFR β en las células CHO mediante western blotting normal.

[00145] Para seleccionar sistemáticamente el compuesto de esta invención, se utilizó el kit ELISA (R&D Systems,

Minneapolis, MN, Estados Unidos). Un día antes de la selección, se cultivaron células CHO transfectada con plásmido de PDGFR β de longitud completa en medio DMEM sin la presencia de suero. En el día de la selección, en el medio de DMEM se añadieron varias concentraciones de compuestos (de 0,5 nM a 500 nM). Dos horas después se añadió 20% de FBS (Fetal Bovine Serum, suero fetal bovino) en el medio para estimular la expresión de fosforo-PDGFR β . Los lisados de células de aproximadamente 5×10^5 células CHO transfectadas fueron hecho reaccionar con anticuerpo anti-fósforo-PDGFR β o antitotal PDGFR β en la placa de 96 cavidades, en la presencia de anticuerpos de detección, el fósforo-PDGFR β o el PDGFR β total fueron detectados mediante estreptavidina-HRP (R&D Systems), seguido por detección quimioluminiscente.

[00146] Los compuestos así ensayados mostraron por lo general un fuerte efecto inhibidor sobre la fosforilación PDGFR β inducida por el factor de crecimiento o activada de manera constitutiva. Algunos de estos compuestos demostraron presentar un IC₅₀ de 100 nM o menos, y algunos otros compuestos presentaron IC₅₀ aun menores tales como 10 nM o menos. Como tales, los compuestos de esta invención pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades en las que interviene la angiogénesis.

[00147] El porcentaje de la actividad de la PDGFR β quinasa que permaneció en la presencia de un compuesto con la concentración de 100 nM, se ha consignado en la siguiente tabla para cada compuesto ensayado, en donde A indica que el porcentaje de la actividad remanente de la quinasa es inferior al 70 %, y B indica que el porcentaje es mayor o igual al 70%.

Compuesto	% PDGFR β de actividad de quinasa residual
Ejemplo 2a/2b	A
Ejemplo 3	B
Ejemplo 4	B
Ejemplo 5	A
Ejemplo 6	A
Ejemplo 7	A
Ejemplo 8	A
Ejemplo 9	A
Ejemplo 10	B
Ejemplo 11	A
Ejemplo 12	B
Ejemplo 13	B
Ejemplo 14	A
Ejemplo 15	A
Ejemplo 16	A
Ejemplo 17	A

Compuesto	% PDGFR β de actividad de quinasa residual
Ejemplo 18	A
Ejemplo 19	A
Ejemplo 20	A
Ejemplo 21	B
Ejemplo 22	B
Ejemplo 23	A
Ejemplo 24	A
Ejemplo 25	A
Ejemplo 26	A
Ejemplo 27	A
Ejemplo 28	B
Ejemplo 29	B
Ejemplo 30	B
Ejemplo 31	B
Ejemplo 32	B
Ejemplo 33	A
Ejemplo 34	A

Compuesto	% PDGFR β de actividad de quinasa residual
Ejemplo 35	B
Ejemplo 36	B
Ejemplo 37	A
Ejemplo 38	A
Ejemplo 39	A
Ejemplo 40	A
Ejemplo 42	A
Ejemplo 44	A
Ejemplo 45	A
Ejemplo 47	B

Compuesto	% PDGFR β de actividad de quinasa residual
Ejemplo 49	A
Ejemplo 50	B
Ejemplo 51	B
Ejemplo 52	B
Ejemplo 53	B
Ejemplo 54	B
Ejemplo 55	B
Ejemplo 58	A
Ejemplo 59	A

Ejemplo 62: ensayos basados en células VEGFR2

[00148] Para ensayar los compuestos de esta invención y para identificar antagonistas de VEGFR2 puede utilizarse un ensayo estándar basado en células para la actividad de la VEGFR2.

[00149] Específicamente, se empezó por disolver un compuesto a ser ensayado en DMSO hasta obtener una concentración de 10 mM, y se almacenó a - 20°C. La actividad de la VEGFR2 en

las células depende del nivel de fosforilación en su dominio intracelular inducido por el ligando. A efectos de expresar el VEGFR2 en las células, se clonó una secuencia de VEGFR2 de longitud completa en el vector PC-DNA3,1. Seguidamente se transfectó el plásmido en células CHO. A las 48 horas se confirmó la expresión de VEGFR2 en las células CHO mediante western blotting normal.

[00150] Para seleccionar sistemáticamente los compuesto de esta invención, se utilizó el kit ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN, Estados Unidos). Un día antes de la selección, se cultivaron células CHO transfectadas con plásmido de VEGFR2 de longitud completa en medio DMEM sin la presencia de suero. En el día de la selección, en el medio de DMEM se añadieron varias concentraciones de compuestos (de 0,5 nM a 500 nM). Dos horas después se añadió 20% de FBS (Fetal Bovine Serum, suero fetal bovino) en el medio para estimular la expresión de fósforo-VEGFR2. Los lisatos de células de aproximadamente 5×10^5 células CHO transfectadas fueron hecho reaccionar con anticuerpo anti-fósforo-VEGFR2 o antitotal VEGFR2 en placas de 96 cavidades. En la presencia de anticuerpos de detección, el fósforo-VEGFR2 o VEGFR2 total fueron detectados mediante estreptavidina-HRP (R&D Systems), seguido por detección quimioluminiscente.

[00151] Los compuestos así ensayados mostraron por lo general un fuerte efecto inhibidor sobre la fosforilación de VEGFR2 inducida por el factor de crecimiento o activada de manera constitutiva. Algunos de estos compuestos demostraron presentar un IC_{50} de 100 nM o menos, y algunos otros compuestos presentaron IC_{50} aun menores tales como 10 nM o menos. Como tales, los compuestos de esta invención pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades en las que interviene la angiogénesis.

[00152] El porcentaje de la actividad de la VEGFR2 quinasa que permaneció en la presencia de un compuesto con la concentración de 100 nM, se ha consignado en la siguiente tabla para cada compuesto ensayado, en donde A indica que el porcentaje de la actividad remanente de la quinasa es inferior al 70%, y B indica que el porcentaje es mayor o igual al 70%.

Compuesto	% de actividad de VEGFR2 quinasa residual
Ejemplo 1	A
Ejemplo	A

Compuesto	% de actividad de VEGFR2 quinasa residual
2a/2b	
Ejemplo 3	A

Compuesto	% de actividad de VEGFR2 quinasa residual
Ejemplo 4	B
Ejemplo 5	B
Ejemplo 6	A
Ejemplo 7	A
Ejemplo 8	B
Ejemplo 9	A
Ejemplo 10	B
Ejemplo 11	B
Ejemplo 12	A
Ejemplo 13	B
Ejemplo 14	A
Ejemplo 15	A
Ejemplo 16	B
Ejemplo 17	A
Ejemplo 18	A
Ejemplo 19	A

Compuesto	% de actividad de VEGFR2 quinasa residual
Ejemplo 20	A
Ejemplo 21	B
Ejemplo 22	B
Ejemplo 23	A
Ejemplo 24	A
Ejemplo 25	B
Ejemplo 26	B
Ejemplo 27	A
Ejemplo 28	A
Ejemplo 29	A
Ejemplo 30	A
Ejemplo 32	A
Ejemplo 33	A
Ejemplo 34	A
Ejemplo 35	A
Ejemplo 36	A

Compuesto	% de actividad de VEGFR2 quinasa residual
Ejemplo 37	A
Ejemplo 38	A
Ejemplo 39	A
Ejemplo 40	A
Ejemplo 41	B
Ejemplo 42	A
Ejemplo 44	A
Ejemplo 45	A
Ejemplo 46	B
Ejemplo 47	A

Compuesto	% de actividad de VEGFR2 quinasa residual
Ejemplo 51	A
Ejemplo 52	A
Ejemplo 54	B
Ejemplo 55	A
Ejemplo 56	B
Ejemplo 57	A
Ejemplo 58	A
Ejemplo 59	A

Ejemplo 63: Ensayo basado en células C-Met

[00153] Para ensayar los compuestos de esta invención en cuanto a su efecto inhibidor y identificar antagonistas de c-Met, puede utilizarse un procedimiento para el ensayo estándar para la actividad de la c-Met quinasa.

[00154] Específicamente, se empezó por disolver un compuesto a ser ensayado en DMSO hasta obtener una concentración de

10 mM, y se almacenó a - 20°C. La actividad de c-Met en las células depende del nivel de fosforilación en su dominio intracelular inducido por el ligando, el HGF (hepatocyte growth factor, factor del crecimiento hepático). A efectos de inducir las células para que produzcan fosfato c-Met, se cultivaron células A549 de NSCLC (None Small Cell Lung Cancer, cáncer pulmonar de células no pequeñas) dependientes de HGF.

[00155] Para seleccionar sistemáticamente los compuestos de esta invención en cuanto a su efecto inhibidor sobre la c-Met quinasa, se utilizó el kit ELISA (R&D Systems). Un día antes del procedimiento de la selección, se cultivaron células A549 en DMEM sin la presencia de suero. En el día del procedimiento de la selección, en el medio de cultivo se añadieron varias concentraciones de compuestos (de 0,5 nM a 500 nM). Dos horas después se añadió 20% de FBS (Fetal Bovine Serum, suero fetal bovino) en el medio para estimular la expresión de fósforo-c-Met. Después de 20 minutos, los lisatos de células de aproximadamente 5×10^5 células A549 fueron hechas reaccionar con anticuerpo anti-fósforo-c Met o antitotal fósforo c-Met en placas de 96 cavidades. En la presencia de anticuerpos de detección, el fósforo-c Met o el c-Met total fueron detectados mediante

estreptavidina-HRP (R&D Systems), seguido por detección quimioluminiscente.

[00156] Los compuestos así ensayados mostraron por lo general un fuerte efecto inhibitor sobre la fosforilación de c-Met inducida por el factor de crecimiento o activada de manera constitutiva. Algunos de estos compuestos demostraron presentar un IC_{50} de 100 nM o menos, y algunos otros compuestos fueron aún más efectivos con un IC_{50} de 10 nM o menos. Una actividad inhibidora de la quinasa, de este tipo, es útil en el tratamiento de enfermedades asociados con angiogénesis, crecimiento invasivo, EMT (transición de epitelial a mesenquimal), y migración de células tales como cánceres.

[00157] El porcentaje de la actividad de la c-Met quinasa que permaneció en la presencia de un compuesto con la concentración de 100 nM, se ha consignado en la siguiente tabla para cada compuesto ensayado, en donde A indica que el porcentaje de la actividad remanente de la quinasa es inferior al 70 %, y B indica que el porcentaje es mayor o igual al 70%.

Compuesto	% de actividad de c-Met quinasa residual
Ejemplo 1	A
Ejemplo 2a/2b	A
Ejemplo 3	A
Ejemplo 4	B
Ejemplo 5	A
Ejemplo 6	B
Ejemplo 7	A
Ejemplo 8	A
Ejemplo 9	B
Ejemplo 10	B
Ejemplo 11	A
Ejemplo 12	A
Ejemplo 13	A
Ejemplo 14	A
Ejemplo 15	A

Compuesto	% de actividad de c-Met quinasa residual
Ejemplo 16	A
Ejemplo 17	A
Ejemplo 18	A
Ejemplo 19	A
Ejemplo 20	A
Ejemplo 21	B
Ejemplo 22	A
Ejemplo 23	A
Ejemplo 24	A
Ejemplo 25	A
Ejemplo 26	A
Ejemplo 27	A
Ejemplo 28	A
Ejemplo 29	B
Ejemplo 30	B
Ejemplo 32	A

Compuesto	% de actividad de c-Met quinasa residual
Ejemplo 33	B
Ejemplo 34	B
Ejemplo 35	A
Ejemplo 36	A
Ejemplo 37	A
Ejemplo 38	A
Ejemplo 39	A
Ejemplo 40	A
Ejemplo 41	B
Ejemplo 42	B
Ejemplo 44	A
Ejemplo 45	A
Ejemplo 46	B
Ejemplo 47	A
Ejemplo 51	B
Ejemplo 52	B

Compuesto	% de actividad de c-Met quinasa residual
Ejemplo 54	B
Ejemplo 55	B
Ejemplo 56	A
Ejemplo 57	A
Ejemplo 58	A
Ejemplo 59	A

[00158] Algunos otros compuestos de la presente invención presentan una buena actividad inhibidora tanto contra VEGFR2 como contra c-Met o VEGFR2, PDGFR β y c-Met o VEGFR2, c-Met y c-Kit o algunas otras combinaciones de quinasas entre VEGFR2, c-Met, RON, PDGFR α , PDGFR β , c-Kit, CSF1R, EphA2, Alk, Tie-1, Tie-2, Flt3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, EGFR, Her2, Abl, Aurora A, Aurora B, Aurora C, Src, Lck, IGF-1R o IR tirosina quinasas receptoras. Tales actividades inhibidoras múltiplex contra diversas tirosina quinasas receptoras, que se hallan entre los objetivos de algunos fármacos que han demostrado una efectividad en el tratamiento de determinadas condiciones clínicas, son de extremo interés en el tratamiento de enfermedades asociadas con angiogénesis, crecimiento invasivo, EMT (epitelial-to-mesenchimal transition, transición de epitelial a mesenquinal), lo que incluye cáncer, artritis reumatoide, restenosis arterial, enfermedades inmunológicas, inflamación aguda, nefropatía agudas y crónicas, retinopatía diabética, psoriasis y degeneración macular.

Ejemplo 64: ensayos en vivo de eficacia antitumor

[00159] A unos ratones atímicos hembra (*nu/nu*) Balb/c de 4 - 6 semanas de edad se les inyectó subcutáneamente (s.c.) células de cáncer humano de mama MDA-MB-231,

células de cáncer pulmonar de células no pequeñas A459, células de glioblastoma humano U87-MG, células de cáncer de próstata humano PC-3, cáncer de colon humano HT-29, carcinoma hepatocelular humano BEL-7404, o células de cáncer gástrico humano MKN-45 (células ATCC, 5×10^6 células suspendidas en medio DMEM 1). Se inició el tratamiento después de que la masa de tumor desarrollada a partir de las células tumorales implantadas s.c. llegara a un volumen medio de 200-400 mm³. Se distribuyeron los ratones aleatoriamente en grupos de a tres para ensayo de eficacia con muestras pequeñas de manera tal que el volumen tumoral mediano es aproximadamente igual entre todos los grupos. Para los ensayos de eficacia de grandes muestras, los ratones fueron distribuidos aleatoriamente en grupos de 13 a 14 individuos en cada grupo. Cada grupo fue tratado sea con los compuestos (disueltos en una mezcla 2:1 de PEG400 y 0,01N HCl (v/v)) o sin compuestos (vehículo solamente, mezcla 2:1 de PEG400 y 0,01N HCl (v/v)) una vez por día una dosis de 12,5, 25, 50 o 100 mg/kg mediante cebado oral. Se evaluaron los volúmenes de los tumores por lo menos 2 veces por semana mediante un calibre, desde el inicio del tratamiento. Se calculó el volumen de los tumores mediante la fórmula $\frac{1}{2} \times L \times W^2$ (L: longitud del eje mayor del tumor, W: longitud del eje menor del tumor). Se

aplicó el tratamiento durante por lo menos 2 semanas, o hasta que el volumen del tumor alcanzara un tamaño de aproximadamente 2.500 mm³ o mayor. Después del experimento los ratones fueron sacrificados de manera humana.

[00160] La eficacia de los compuestos para reducir el crecimiento de los tumores, fue evaluado mediante el índice de la inhibición del crecimiento de los tumores (TGI). Se calculó el TGI para un período de tratamiento dado, para lo cual se utilizaron los volúmenes medios de los tumores de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$TGI = 100 \times (V_{\text{grupo de vehículo}} - V_{\text{grupo de tratamiento}}) \div V_{\text{grupo de vehículo}}$$

en donde $V_{\text{grupo de vehículo}}$ representa el volumen medio de los tumores para el grupo tratado con vehículo y $V_{\text{grupo de tratamiento}}$ representa el volumen medio del tumor para el grupo tratado con un compuesto.

[00161] El TGI para los compuestos de esta invención en los ensayos de eficacia antitumor in vivo se indica en la siguiente tabla para cada compuesto ensayado, en donde B indica que el TGI para el compuesto de esta invención es de entre 0 % y 50 %, y A indica que el TGI es mayor o igual al 50%.

[00162] En la siguiente tabla se resumen los resultados de los estudios de eficacia de los compuestos ensayados:

Compuesto	Indicación (grupo x tamaño de la muestra)	Línea de células cancerosas	Dosaje (mg/kg)	Inhibición del crecimiento de los tumores (TGI)
Ejemplo 1	Cáncer de mama (n = 2 x 3)	MDA-MB-231	100	A
Ejemplo 2a/2b	Cáncer de mama (n = 2 x 3)	MDA-MB-231	100	A
	Cáncer gástrico (n = 2 x 3)	MKN-45	100	A
	Cáncer pulmonar de células no pequeñas (n = 2 x 3)	A549	100	A
	Cáncer de próstata (n = 2 x 3)	PC-3	100	A

	Glioblastoma (n = 2 x 3)	U87-MG	100	A
Ejemplo 3	Cáncer de mama (n = 2 x 3)	MDA-MB-231	100	A
	Cáncer de pulmón (n = 2 x 3)	HT-1299	100	A
	Cáncer del pulmón de células no pequeñas (n = 2 x 3)	A549	100	A
Ejemplo 38	Cáncer de mama (n = 2 x 3)	MDA-MB-231	100	A
	Cáncer de hígado (n = 2 x 3)	BEL7404	50	A
Ejemplo 44	Cáncer de mama (n = 2 x 3)	MDA-MB-231	100	A

	Cáncer gástrico (n = 2 x 3)	MKN-45	100	A
	Cáncer de próstata (n = 2 x 3)	PC-3	50	A
	Cáncer de células pulmonares no pequeñas (n = 2 x 3)	A549	50	A
Ejemplo 51	Cáncer de mama (n = 2 x 3)	MDA-MB-231	50	A
	Cáncer gástrico (n = 2 x 3)	MKN-45	50	A
	Cáncer de próstata (n = 2 x 3)	PC-3	50	A

	Cáncer de células no pequeñas (n = 2 x 3)	A549	50	A
Ejemplo 56	Cáncer de mama (n = 6x14)	MDA-MB-231	12,5	A
			25	A
			50	A
			100	A
	Cáncer gástrico (n = 6 x 13)	MKN-45	12,5	B
			25	A
			50	A
			100	A
	Cáncer de mama (n = 2x3)	MDA-MB-231	50	A
	Cáncer gástrico (n = 3x3)	MKN-45	50	A
	Cáncer de próstata (n = 2x3)	PC-3	50	A

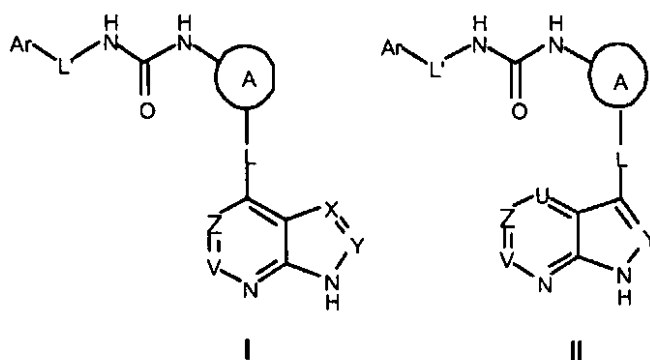
	Cáncer de hígado (n = 2×3)	BEL-7404	50	A
	Cáncer de células pulmonares no pequeñas (n = 2×3)	A549	50	A
	Cáncer de colon (n = 2 x 3)	HT-29	50	A

OTRAS FORMAS DE REALIZACIÓN

[00163] Debe entenderse que si bien la invención ha sido descrita en conjunción con la descripción detallada de la misma, la descripción precedente tiene por objeto ilustrar y no el de limitar los alcances de la invención, los cuales se definen por los alcances de las reivindicaciones adjuntas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones se hallan dentro los alcances de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones a las cuales se haga referencia en la presente se incorporan en su totalidad a título de referencia.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I o II o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



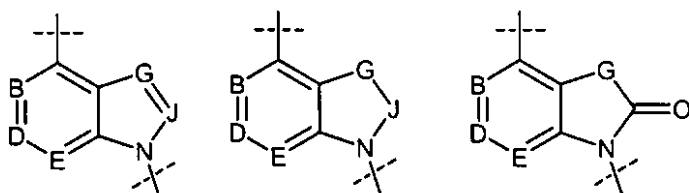
en donde:

U, V, X, Y y Z son cada uno, de modo independiente, N o C-R¹;

L es O, S(O)_n, N-R² o alquileno que está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R³ independientes;

R² es H, alquilo, arilo, heteroarilo, -C(=O)-alquilo, -C(=O)-arilo o -C(=O)-heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Q¹ independientes;

L' es un enlace covalente, -C(=O)-, -C(=O)-alquileno o alquileno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R⁴ independientes;



A es **A1**, **A2** o **A3**, en donde B, D, E, G y J son cada uno, de modo independiente, N o C-R⁵; el anillo de 5 miembros de A está conectado a L y el anillo de 6 miembros de A está conectado al grupo urea en la fórmula I o II;

Ar es arilo o heteroarilo y está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R⁶ independientes;

R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno, de modo independiente, H, halo, -CN, -CF₃, -NO₂, -NH₂, -OH, -OCF₃, -OCH₃, -CO₂H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos Q² independientes;

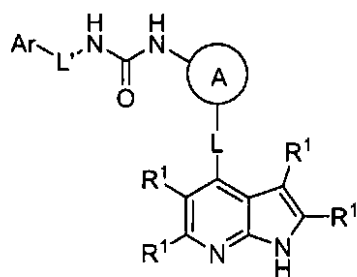
Q¹ y Q² son cada uno, de modo independiente, H, halo, -CN, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloarilo, -OR⁷, -S(O)_nR⁸, -NR⁹R¹⁰, -SO₂NR⁹R¹⁰, -C(O)R¹¹, -C(O)NR⁹R¹⁰, -C(O)OR¹², -OC(O)R¹³, -NR⁹C(O)R¹¹, -NR⁹S(O)₂R¹⁴, -NR¹⁵C(O)NR⁹R¹⁰, -NR¹⁵S(O)₂NR⁹R¹⁰ o -NR¹⁵S(O)NR⁹R¹⁰, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos independientes H,

halo, -CN, -OH, -NH₂, -NO₂, oxo, -CF₃, -OCF₃, -CO₂H, -S(O)_nH, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloarilo u -O-alquilo, cada uno de los cuales puede estar parcial o totalmente halogenado;

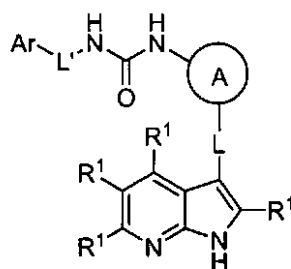
R⁷, R⁸, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ o R¹⁵ son cada uno, de modo independiente, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloarilo;

R⁹ y R¹⁰ son cada uno, de modo independiente, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloarilo; o cuando en -NR⁹R¹⁰, R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado o insaturado de 3 a 12 miembros, en donde dicho anillo opcionalmente incluye uno o varios heteroátomos siendo cada uno, de modo independiente, O, N o S(O)_n; y n es 0, 1 ó 2.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X, Y, Z, V y U son cada uno, de modo independiente, C-R¹, dando así el compuesto de la fórmula Ia o IIa, en donde los grupos R¹ pueden ser iguales o diferentes.



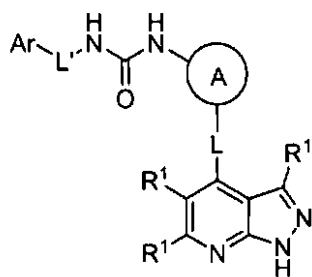
Ia



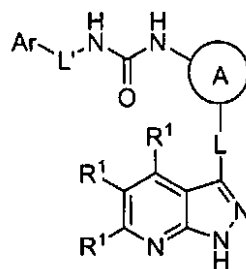
IIa

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde cada R^1 es H y L' es un enlace covalente.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Y es N y X, Z, V y U son cada uno, de modo independiente, C- R^1 , dando así el compuesto de la fórmula **Ib** o **IIb**, en donde los grupos R^1 pueden ser iguales o diferentes.



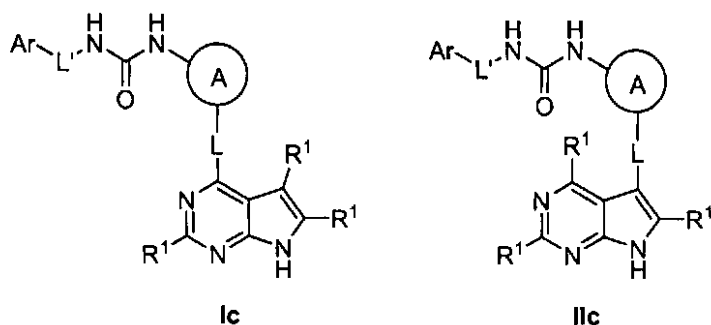
Ib



IIb

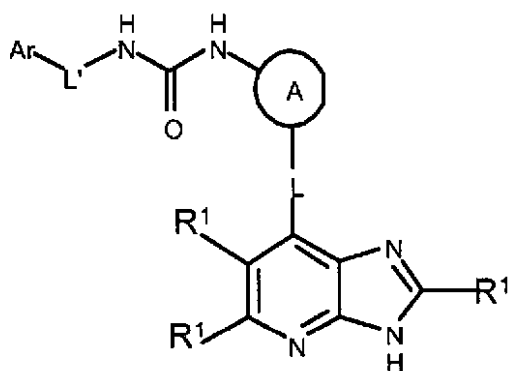
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde cada R^1 es H y L' es un enlace covalente.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Z es N; y X, Y, V y U son cada uno, de modo independiente, C-R¹, dando así el compuesto de la fórmula **Ic** o **IIc**, en donde los grupos R¹ pueden ser iguales o diferentes.



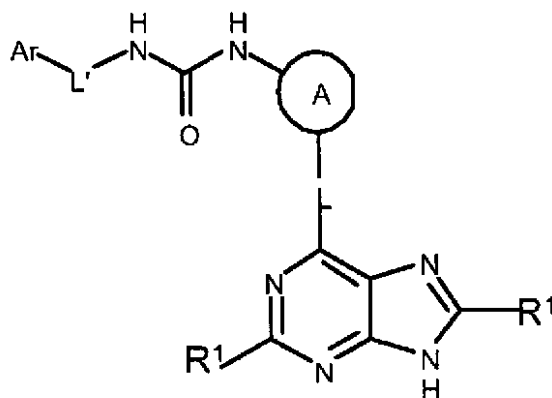
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde cada R¹ es H y L' es un enlace covalente.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula **I**; X es N; e Y, Z y V son cada uno, de modo independiente, C-R¹, dando así el compuesto de la fórmula **Id**, en donde los grupos R¹ pueden ser iguales o diferentes.

**Id**

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde cada R^1 es H y L' es un enlace covalente.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la fórmula **I**; X y Z son cada uno N; e Y y V son cada uno, de modo independiente, C- R^1 , dando así el compuesto de la fórmula **Ie**, en donde los grupos R^1 pueden ser iguales o diferentes.

**Ie**

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde cada R^1 es H y L' es un enlace covalente.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L es alquileno opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^3 independientes.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde L es alquileno.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde L es metileno, etileno, propileno o i-propileno.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde L' es un enlace covalente.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L' es un enlace covalente.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar es fenilo, naftilo, piridinilo, piridonilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, imidazolilo, tiofenilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo,

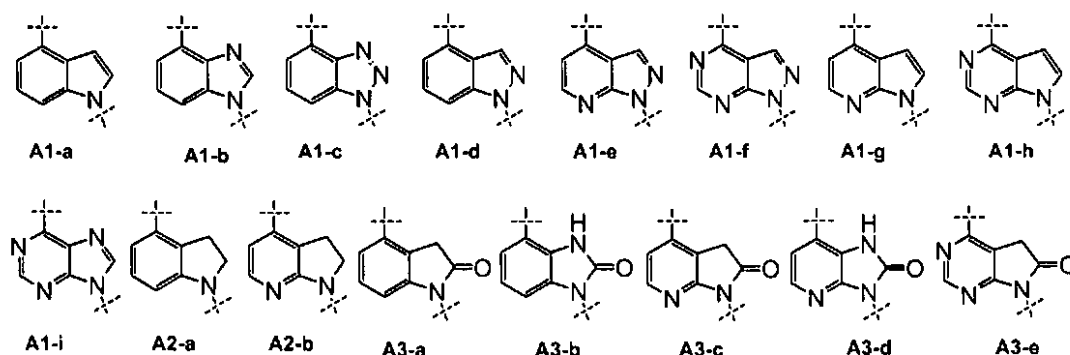
tetrahydroquinolinilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, 2-oxindolilo o indolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos, siendo cada uno, de modo independiente, halo, alcoxi, alquilo, haloalcoxi, ciano, oxo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en donde L' es un enlace covalente.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en donde L es alquileno.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en donde L es metileno, etileno, propileno o i-propileno.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en donde A es A1-a, A1-b, A1-c, A1-d, A1-e, A1-f, A1-g, A1-h, A1-i, A2-a, A2-b, A3-a, A3-b, A3-c, A3-d o A3-e, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R⁵ independientes.



22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde A es **A1-a**, **A1-b**, **A1-d**, **A1-e**, **A1-g**, **A2-a**, **A2-b**, **A3-a** o **A3-c**, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^5 independientes.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, en donde A es **A1-a**, **A1-b**, **A1-d**, **A1-g**, **A2-a** o **A2-b**, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^5 independientes.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde A es **A1-a** o **A2-a**, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^5 independientes.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, en donde A es **A1-a** o **A2-a**.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es **A1-a, A1-b, A1-c, A1-d, A1-e, A1-f, A1-g, A1-h, A1-i, A2-a, A2-b, A3-a, A3-b, A3-c, A3-d o A3-e**, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^5 independientes.

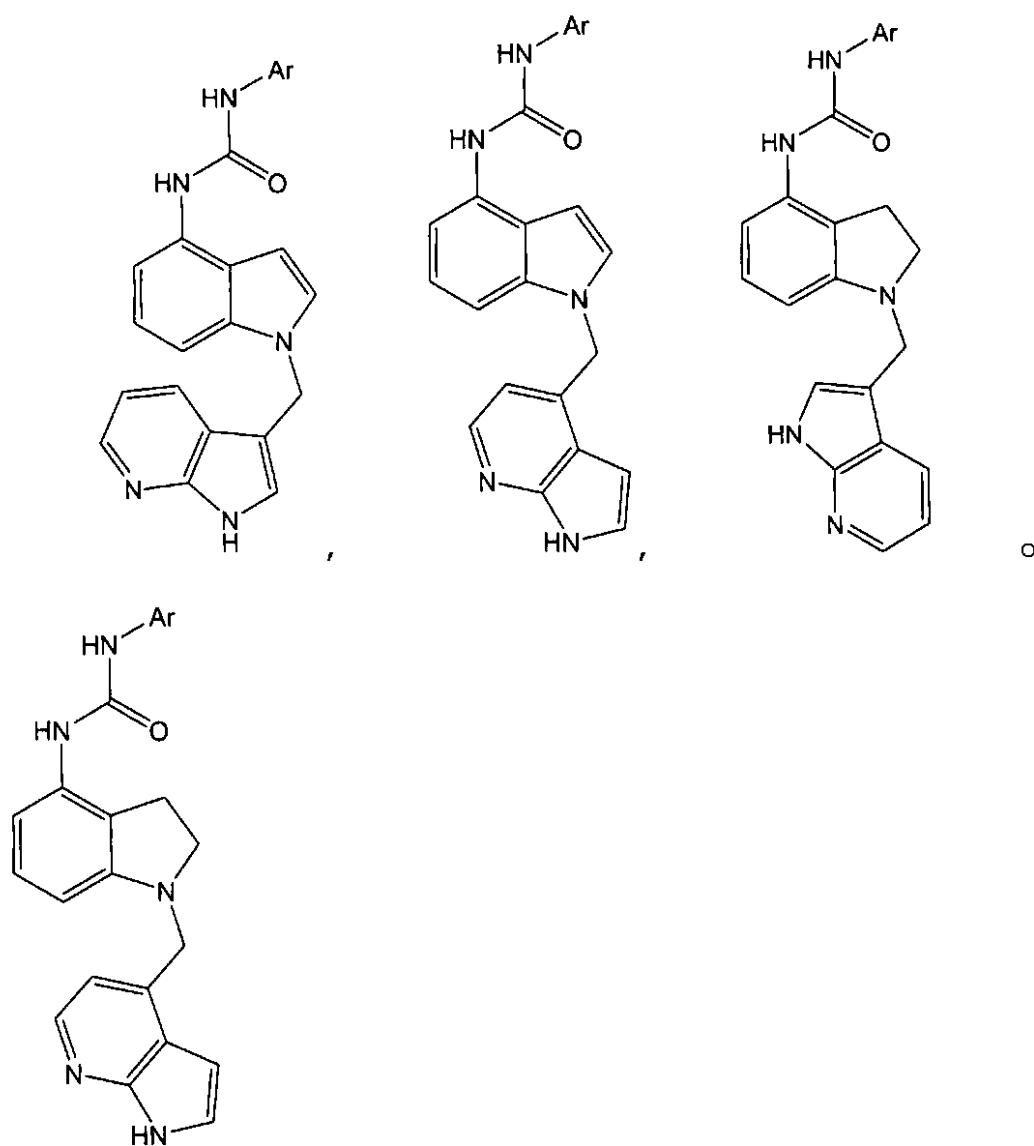
27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en donde A es **A1-a, A1-b, A1-d, A1-e, A1-g, A2-a, A2-b, A3-a o A3-c**, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^5 independientes.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde A es **A1-a, A1-b, A1-d, A1-g, A2-a o A2-b**, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^5 independientes.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, en donde A es **A1-a o A2-a**, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o varios grupos R^5 independientes.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, en donde A es **A1-a o A2-a**.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos o tres o cuatro grupos, siendo cada uno, de modo independiente, fluoro, bromo, cloro, ciano, metilo,

trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o oxopirrolidinilo; o Ar es indolinilo opcionalmente sustituido con uno o dos o tres o cuatro grupos, siendo cada uno, de modo independiente, fluoro, bromo, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxi, trifluorometoxi o oxo.

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

1-Fenil-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2,5-Dimetoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-trifluometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-
b]piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-
b]piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-
3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-
3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometil-5-metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-
b]piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-
b]piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-[4-(5-oxopirrolidin-2-il)fenil]-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-
b]piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-Fenil-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1*H*-
indol-4-il]urea;

1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-4-
ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Fluorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-4-
ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(4-Fluorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-4-
ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-b]piridin-4-
ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(4-Clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Bromofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Bromofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(4-Metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Metoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(4-Metoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2,5-Dimetoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-trifluometilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometil-5-metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-[4-(5-oxopirrolidin-2-il)fenil]-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-Fenil-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2,5-Dimetoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-trifluometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometil-5-metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-[4-(5-oxopirrolidin-2-il)fenil]-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;
1-Fenil-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;
1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;
1-(3-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;
1-(4-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;
1-(2-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;
1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;
1-(4-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;
1-(2-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;
1-(3-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;
1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;
1-(2-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(4-Metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Metoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(4-Metoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Cianofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(4-Cianofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-fluorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-bromofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2,5-Dimetoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-trifluometilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-trifluorometilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometil-5-metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-[4-(5-oxopirrolidin-2-il)fenil]-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-cloro-5-metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-bromo-5-metilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-fluoro-4-clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-fluoro-6-clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(4-morfolinometilfenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Metil-3-fluorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Metil-3-clorofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-Metil-3-bromofenil)-3-[1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-ilmetil)-1*H*-indol-4-il]urea;

1-(2-cloro-5-metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-bromo-5-metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-fluoro-6-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-morfolinometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metil-3-fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metil-3-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metil-3-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxi-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación

1, en donde el compuesto es:

1-Fenil-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2,5-Dimetoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-fluoro-4-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-Fenil-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-bromo-5-metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-fluoro-4-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metil-3-fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Trifluorometoxifenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea; o

1-(2-Metoxi-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-2,3-dihidro-1H-indol-4-il]urea.

35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es

1-(2-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Trifluorometilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-fluoro-4-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(4-Bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Metilfenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Fluorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(3-Cianofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea;

1-(2-Metoxil-5-clorofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea; o

1-(2-Fluoro-5-bromofenil)-3-[1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilmetil)-1H-indol-4-il]urea.

36. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 y un portador farmacéuticamente aceptable.

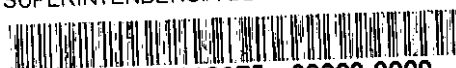
37. Un método para tratar un paciente que tiene una condición mediada por la proteína quinasa, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36.

38. El método de acuerdo con la reivindicación 37, en donde la proteína quinasa es VEGFR2, c-Met, RON, PDGFR α , PDGFR β , c-Kit, CSF1R, EphA2, Alk, Tie-1, Tie-2, Flt3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, EGFR, Her2, Abl, Aurora A, Aurora B, Aurora C, Src, Lck, IGF-1R o IR.

39. El método de acuerdo con la reivindicación 37, en donde la condición es tumor, artritis reumatoidea, enfermedad autoinmune, inflamación aguda, nefritis, retinitis diabética, psoriasis o degeneración macular.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	ADMISIÓN
--	-----------------

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-012075- -00000-0000

Fecha: 2012-01-26 16:35:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 182PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐ Indicación que solicita una patente
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐ Descripción de la invención
☐ Dibujos de ser estos pertinentes
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art .33 Decisión 486/00, Circular Única

☒ Indicación que se solicita una PCT
☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resume)
☐ Dibujos de ser estos pertinentes.
☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que Incorpora el diseño
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐ Representación grafica de un esquema de trazado
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐