



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

0739651

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE PROTEINA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/4178

A61P35/00

71. SOLICITANTE IFM LLC

DOMICILIO HAMILTON, BERMUDA

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C., 20/04/2007

FN.
Eliberación

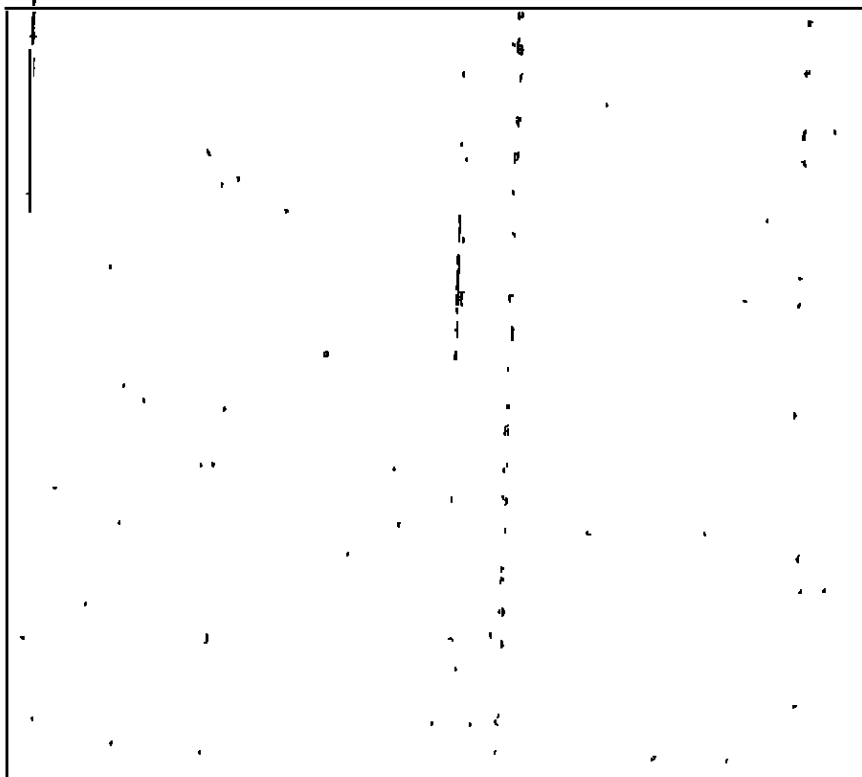
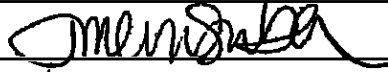
(SS)



**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capitulo I		☒ Capitulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre IRM LLC Dirección P O Box HM 2899 HM LX Hamilton Bermuda Nacionalidad o Domicilio Hamilton Bermuda Lugar de Constitución Bermuda Telefono E-mail Fax	IDENTIFICACION C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Numero	
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre JIMENA ESCOBAR URIBE Dirección Cra 11A No 94-76 (Of 305) Teléfono 6 162051/61 Fax 6 161889 E mail tm-patent@escobaruribe.com	IDENTIFICACIÓN C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Numero 39 779 452T P 68228	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre VER ANEXOS Dirección Nacionalidad o domicilio		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/US2005/040372</u> Fecha <u>7 de noviembre de 2005</u> Publicación Internacional No <u>WO 2006/052936 A3</u> Fecha <u>18 de mayo de 2006</u>			
6 TITULO (54) <u>COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASA.</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/4178</u> <u>A61P35/00</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>Estados Unidos de América</u> <u>Estados Unidos de América</u>	(32) Fecha <u>9 de noviembre de 2004</u> <u>19 de agosto de 2005</u>	(31) Numero de Solicitud <u>60/626.785</u> <u>60/709.648</u>
9 Comprobante de pago No <u>07 - 27.399</u> Fecha <u>04 de abril de 2007</u>			

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ 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, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros * Opinión escrita *Notificación de un cambio * Exceso de palabras.
- ☐

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente**NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBEFIRMA: 

C.C. 39.779 452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 3056/PCT

3056

2
2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 8001760

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 27,399
FECHA : ABRIL 4 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No 07-039651- -00000-0000

Fecha 2007-04-20 16 35 03 Dep 2020 NUECREACION
Tra 11 PATENTE(YII) Eve 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios 182

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63067357	03/04/2007	5,306,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

LIBRABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

POWER OF ATTORNEY

The undersigned IRM LLC
acting on behalf of and representing

domiciled at Delaware, USA with offices in the
Bermudas, of P.O. Box HM 2899, Hamilton HM XL,
Bermuda

hereby appoints

JIMENA ESCOBAR-URIBE and/or IGNACIO
ESCOBAR-URIBE

domiciled at Bogota, Colombia

CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

as our true and legal attorneys with the necessary
powers 1 to apply to the administrative, judicial and
police authorities of the Republic of Colombia, in any
instance or appeal, for obtaining registration of
patents, utility models, industrial designs, commercial
ensigns and names, trademarks, domain names,
copyrights and neighbouring rights, plant varieties,
health licenses as well as their assignments,
extensions, renewals, changes of name and
domicile, 2 to prepare, apply for, obtain, execute and
register contracts, licenses, authorizations and
registrations of any kind; 3 to intervene as plaintiffs
or defendants, in any instance or appeal, before any
judge, court, tribunal, corporation, public officer or
authority in any judicial, administrative or police
action, such as actions dealing with commercial
ensigns and names; oppositions against trademark
registrations, caducity and nullity actions, recovery
actions, actions arising from obtainment and working
of license agreements, actions dealing with unfair
competition, criminal actions, actions claiming
indemnity for damages, complaints or remarks on all
sort of industrial property matters; the performance of
precautionary measures, and in any other similar
action, measure or appeal related to industrial
property matters, copyrights and neighbouring rights
and obtention of plant varieties rights. To this effect,
we hereby authorize them to file applications, make
descriptions, amendments, protests, declarations,
oppositions, cancellations, appeals and claims; to
pay taxes, quotas and liens as provided by law, to
waive or abandon granted rights or rights in process
of being granted, to receive all kind of documents
and securities; to issue the respective releases and,
in general to take, before said authorities, pertinent
steps to the above-mentioned purposes and take all
measures they may deem advisable to protect our
interests, with all other necessary legal faculties, and
we hereby declare as good and valid whatever the
attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or
confirm on our behalf any action, as well as the
faculty of receiving, desisting, transacting,
compromising, conciliating, substituting and revoking
substitutions, taking notifications and appointing
judicial or extra-judicial attorneys.

Signed at I, on

IRM LLC

MOSTOSI, Heinz (CH) MORRIS, Cilve (GB)

Head of CIP
Administration

Head of Glob. IP Global
Litigation & Transactions

DOCUMENTO DE PODER

El suscrito IRM LLC
obrando en nombre y representación de con

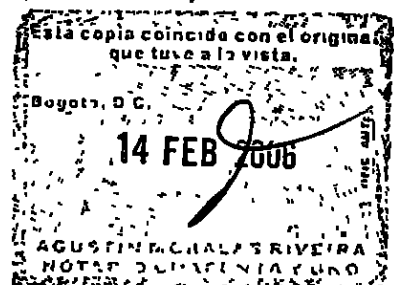
con domicilio en Delaware, USA con oficinas en
nombra a Bermudas, of P.O. Box HM 2899, Hamilton
JIMENA ESCOBAR-URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR-URIBE

domiciliados en Bogotá, Colombia

CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

apoderados verdaderos y legales con poder
especial, amplio y suficiente 1 para recabar de las
oficinas y autoridades colombianas administrativas,
judiciales y de policía en cualquier instancia o
recurso, la obtención de patentes de invención,
modelos de utilidad, diseños industriales, registro de
marcas, nombres de dominio, registro de derechos
de autor y derechos conexos, registro de variedades
vegetales, depósito de nombres comerciales y
enseñas, registros sanitarios, así como sus
traspasos, prórrogas, renovaciones, cambios de
nombre y de domicilio; 2 elaborar, tramitar, solicitar,
obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos,
licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera
clase, 3 intervenir como demandante o como
demandado, en cualquier instancia y recurso, y ante
cualquier juez, entidad, corporación, funcionario
público o autoridad en acciones judiciales,
administrativas y de policía, tales como acciones
derivadas del nombre o enseña comerciales,
observaciones u oposición al registro de marcas;
acciones de caducidad y nulidad; acciones
reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o
explotación de licencias, acciones de competencia
desleal, demandas penales y civiles; acciones de
indemnización de perjuicios, reclamos u
observaciones a cualquier asunto sobre propiedad
industrial; el ejercicio de medidas cautelares y
cualesquiera otras acciones, medidas o recursos
similares relacionados con la propiedad industrial, los
derechos de autor y derechos conexos y los
derechos de obtentor de variedades vegetales. A
este efecto, los facultamos para elevar solicitudes,
formular descripciones, enmiendas, protestas,
declaraciones, oposiciones, cancelaciones,
apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y
gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir
a derechos concedidos o en curso de concesión;
recibir toda clase de documentos y valores dando el
descargo respectivo, y, en general, para dar ante
dichas autoridades todos los pasos necesarios al
efecto indicado y tomar todas las medidas que
creyeran conducentes al resguardo de nuestros
intereses, con todas las demás facultades
necesarias y por este documento desde ahora
declaramos válido y bueno todo cuanto los
apoderados hicieron en nuestro beneficio
Este poder comprende la facultad de ratificar o
confirmar en nuestro nombre lo actuado, así como la
facultad de desistir, transigir, comprometer, conciliar,
sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones
y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en
e



Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, certify herewith that the above signatures are the genuine signatures of **Mr. Heinz Mostosi**, citizen of Basel, Switzerland, residing in Hofstetten/SO, Switzerland; and of **Mr. Clive Morris**, British citizen, residing in Basel, Switzerland, both acting for **IRM LLC**, in Hamilton, Bermuda, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

Basel, this 24th (twenty-fourth) day of May 2005 (twothousandandfive).

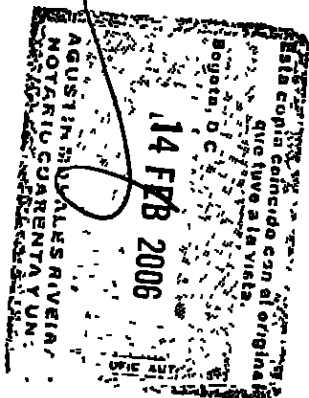
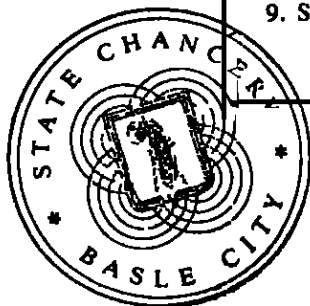


Leg. Prot. Nr. 314 /2005

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

APOSTILLE	
(Hague Convention of October 5th, 1961)	
1 Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)	
This official document	
2 signed by ...	<i>H. Staehelin</i>
3 in his/her function as ...	<i>Notar</i>
4 and certified by the seal of the ...	<i>Basel</i>
Certified 25. Mai 2005	
5. in Basel (Bâle)	6. on
7 by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt . . .	
8 no	<i>41267/8.061</i>
9. Seal /stamp:	10. Signature: <i>Fischer</i> Heidi Fischer



4

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete. oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. 4'76718'061 de 25 de mayo de 2005 expedida en Suiza, el cual corresponde a un documento de poder en inglés con su correspondiente traducción al español (razón por la cual no se hace traducción del mismo texto), otorgado por la sociedad IRM LLC, domiciliada en Delaware, Estados Unidos de América con oficina en Hamilton HM, XL, Bermuda a Jimena Escobar-Uribe y/o Ignacio Escobar-Uribe firmada por Heinz Mostosi Jefe de la Administración de Propiedad Intelectual Corporativa Clive Morris, Jefe de Propiedad Intelectual Global, Litigios y Transacciones.

Atestación

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, certifico que los anteriores firmas son las firmas verdaderas del Sr. Heinz Mostosi, ciudadano de Basilea, Suiza, residente en Hofsteffen/SO, Suiza; y del señor Clive Morris, ciudadano británico, residente en Basilea Suiza, quienes actúan a nombre de IRM LLC, en Hamilton, Bermuda, ambos como apoderados, ambos con firma conjunta.

La autenticidad de las firmas se estableció por medio de la comparación.

Basilea, este 24 (veinticuatro) de mayo de 2005 (dos mil cinco).

(Fdo) Dr. M. Staehelin, Notario.

Sello del Notario de Basilea Dr. Matthias Staehelin.

Leg. Prot. Nr. 314/2005

APOSTILLA

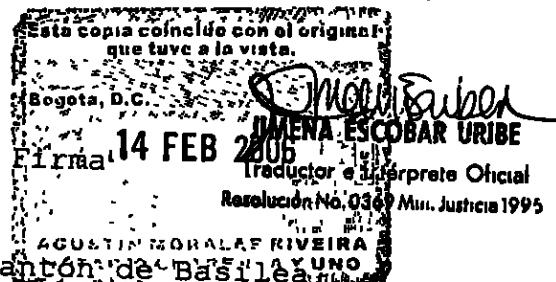
(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

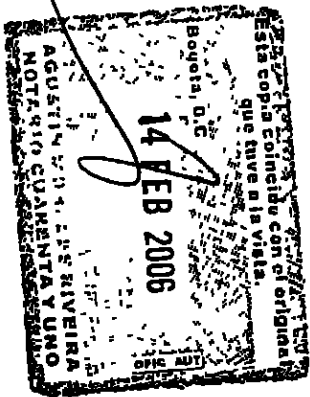
1. País: Suiza

- Este documento oficial
2. Esta firmado por M. Staehelin
 3. En su función de (ilegible)
 4. Y certificado por el sello de (ilegible)

CERTIFICADO

5. En Basilea
 6. El 25 de mayo de 2005
 7. Por la Cancillería de Estado del Cantón del Estado de Basilea
 8. NO. 4'76718'061
 9. Sello/Timbre
 10. Firma
- (fdo) Heidi Fisher
Sello de la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea





BOGOTÁ, D.C. FEBRUARY 14, 2006

116555
Simen Greder
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1007
JUN -7 A 9 4U

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

8
5

ANEXOS

INVENTORES

1.) **WAN, Yongqin**
(17 Bear Paw #19c, Irvine, California 92604, Estados Unidos de América);
2.) **MI, Yuan**
(11175 Affinity Court, Unit 45, San Diego, California 92131, Estados Unidos de América);
3.) **FAN, Yi**
(12228 Pepper Tree Lane, Poway, California 92064, Estados Unidos de América);
4.) **CHENG, Dai**
(11585-1 Compass Point Drive North, San Diego, California 92126, Estados Unidos de América);
5.) **LIU, Yi**
(4841 Barlows Landing Cove, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América);
6.) **GRAY, Nathanael, Schiander**
(26 Greenview Avenue Boston, Massachusets, 02115, Estados Unidos de América),
7.) **ALBAUGH, Pamela, A.**
(6081 Pase Monona, Carlsbad, California 92009, Estados Unidos de América).

6
6

Solicito expresamente a nombre de **IRM LLC.**,
sociedad constituida de conformidad con las leyes de
Bermuda, domiciliada en P. O. Box HM 2899, HM LX
Hamilton, Bermuda, el otorgamiento de Patente para la
invención titulada " **COMPUESTOS Y
COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE
PROTEÍNA QUINASA**".

Clase: A61K 31/4178

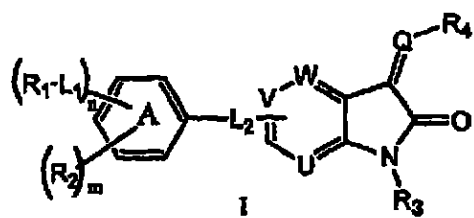

JIMENA ESCOBAR-URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

7

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud		(51) Int Cl A61K 31/4178	
22) Fecha de solicitud		(71) Solicitante(s) IRM LLC	
(30) Pnondad Estadinense	(31) No. Prioridad 60/626,785	32) Fecha 09/11/04	(33) País US
Estadinense	60/709,648	19/08/05	US
		(72) Inventor(es) WAN, Yongqin // MI, Yuan // FAN, Yi // CHENG, Dai // LIU, Yi // GRAY, Nathanael, Schlander // ALBAUGH, Pamela, A.	
		(74) Agente JIMENA ESCOBAR URIBE	
(85) Fecha inicio fase nacional		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha Fecha (dd/mm/aa) 18/05/06	
Fecha de presentación de la solicitud: Fecha 07/11/05		N° publicación WO 2006/052936 A3	
No de solicitud PCT/US2005/040372			
(54) Título COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASA.			

Reivindicación(es)

1. Un compuesto de Fórmula I:



en la que:

U, V y W se seleccionan independientemente de CR₅ y N; en donde R₅ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

Q se selecciona de NR₅, NNR₅, NO y CR₅; en donde R₅ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

L₁ se selecciona de -NR₅C(O)-, -NR₅C(O)NR₅-, -C(O)NR₅-, -NR₅- y heteroarilo C₅₋₁₀; en donde R₅ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

L₂ se selecciona de un enlace, -O- -NR₅C(O)- -NR₅C(O)NR₅- -C(O)NR₅- y -NR₅-; en donde R₅ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

n se selecciona de 0 y 1;

m se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;

R₁ se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterocicloalquilo C₃₋₈; en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁ es opcionalmente sustituido por uno a tres radicales independientemente seleccionados de halo, amino, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₁₆-halo-sustituido, alcoxi C₁₋₆-halo-sustituido, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroarilo C₅₋₁₀-

8
3

alquilo C₀₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₂-alquilo C₀₋₄ y heterocicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₀₋₄; en donde un metileno de cualquier grupo alquilo puede ser opcionalmente remplazado por oxígeno;

en donde cualquier sustituyente arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁ puede ser opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-halo-sustituido, alcoxi C₁₋₆-halo-sustituido y alquilo C₁₋₆-hidroxi-sustituido;

R₂ se selecciona de halo, amino, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-halo-sustituido, alcoxi C₁₋₆-halo-sustituido aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₁₂-alquilo C₀₋₄ y heterocicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₄ en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₂ es opcionalmente sustituido por uno a tres radicales independientemente seleccionados de halo, amino, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-halo-sustituido, alcoxi C₁₋₆-halo-sustituido;

R₃ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

R₄ se selecciona de hidrógeno, -XR₆, -XNR₅XR₆, -XOXR₆ y -

XNR₅XNR₅R₆; en donde cada X se selecciona independientemente de un enlace, alquileno C₁₋₄ en donde cualquier alquileno de X puede ser opcionalmente sustituido con hidroxilo; R₅ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; R₆ se selecciona de arilo C₁₋₆, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterocicloalquilo C₃₋₈; en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₆ puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, hidroxilo, ciano, -NR₅S(O)₀₋₂R₅, -S(O)₀₋₂NR₅R₅, -NR₅S(O)₀₋₂NR₅R₅, -C(O)NR₅XNR₅R₅, -XNR₅XNR₅R₅, -C(O)R₇, -C(O)NR₅XOR₅, -C(O)NR₅R₅, -C(O)NR₅R₇, -C(O)NR₅XR₇ y -XC(O)OR₅; en donde cada X es independientemente seleccionado de un enlace, alquileno C₁₋₄ en donde cualquier alquileno de X puede ser opcionalmente sustituido con hidroxilo; en donde cada R₅ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R₇ se selecciona de heteroarilo C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₄ y heterocicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; en donde cualquier heteroarilo o heterocicloalquilo de R₇ es opcionalmente sustituido con un radical seleccionado del grupo que consiste de dietil-amino-etilo, dimetil-amino, amino, alquilo C₁₋₆, pirimidinilo, pirazinilo, alquilo C₁₋₆-halo-sustituido y -C(O)OR₅;

y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos e isómeros de estos.

COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASA**Resumen**

La invención suministra una clase novedosa de compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y métodos de uso de tales compuestos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con actividad de quinasa anormal o desregulada, particularmente enfermedades o trastornos que involucran activación anormal de las quinasas Abl, Bcr-Abl, cSrc, TPR-Met, Tie2, MET, FGFR3, Aurora, Axl, Bmx, BTK, c-kit, CHK2, Flt3, MST2, p70S6K, PDGFR, PKB, PKC, Raf, ROCK-II, Rsk1, SGK, TrkA, TrkB y TrkC.

COMPUESTOS Y COMPOSICIONES COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA QUINASA**REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS**

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad para la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense Número 60/626,785, presentada el 9 de Noviembre 2004 y la Solicitud de Patente Estadounidense Provisional Número 60/709,648, presentada 19 de Agosto 2005. La descripción completa de estas solicitudes se incorpora aquí como referencia en su totalidad y para todos los propósitos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION**Campo de la Invención**

[0002] La invención suministra una clase novedosa de compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y métodos de uso de tales compuestos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con actividad de quinasa anormal o desregulada, particularmente enfermedades o trastornos que involucran activación anormal de las quinasas Abl, Bcr-Abl, cSrc, TPR-Met, Tie2, MET, FGFR3, Aurora, Axl, Bmx, BTK, c-kit, CHK2, Flt3, MST2, p70S6K, PDGFR, PKB, PKC α , Raf, ROCK-II, Rsk1, SGK, TrkA, TrkB y TrkC.

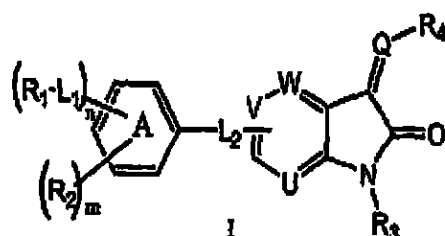
Antecedentes

[0003] Las proteínas quinasa representan una familia grande de proteínas, que juegan un papel central en la regulación de un amplia variedad de procesos celulares y mantienen el control sobre la función celular. Una lista parcial, no limitante, de estas quinasas incluyen: receptor de quinasas tirosina tales como quinasa receptor de factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF-R), el receptor de factor de crecimiento del nervio , Trk-A, -B y -C, y el receptor de factor de crecimiento de fibroblasto, FGFR3; quinasas tirosina sin receptor como Abl y la quinasa de fusión BCR-Abl, Lck, Csk, Fes, BTK, Bmx y c-src; y quinasas serina/treonina tales como quinasas Aurora, c-RAF, SGK, MAP (por ejemplo, MKK4, MKK6, etc.) y SAPK2 α y SAPK2 β . Se ha observado actividad de quinasa aberrante en muchos estados de enfermedades incluyendo trastornos proliferativos así como también enfermedades que resultan de activación inapropiada de sistemas nerviosos e inmunes.

[0004] Los compuestos novedosos de esta invención inhiben la actividad de una o más proteínas quinasa y, por lo tanto, se espera sean útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con quinasa.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0005] En un aspecto, la presente invención suministra compuestos de Fórmula I:



[0006] en la que:

[0007] U, V y W se seleccionan independientemente de CR₅ y N; en donde R₅ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

[0008] Q se selecciona de NR₅ y CR₅; en donde R₅ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

[0009] L₁ se selecciona de -NR₅C(O)-, -NR₅C(O)NR₅-, -C(O)NR₅- y -NR₅-; en donde R₅ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

[0010] L₂ se selecciona de un enlace, -O-, -NR₅C(O)-, -NR₅C(O)NR₅-, -C(O)NR₅- y -NR₅-; en donde R₅ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

[0011] n se selecciona de 0 y 1;

[0012] m se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;

[0013] R₁ se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterocicloalquilo C₃₋₈; en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁ es opcionalmente sustituido por uno a tres radicales independientemente seleccionados de halo, amino, nitro, ciano,

alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-halo-sustituido, alcoxi C₁₋₆-halo-sustituido, arilo C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroarilo C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₂-alquilo C₀₋₄ y heterocicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₀₋₄; en donde un metileno de cualquier grupo alquilo puede ser opcionalmente remplazado por oxígeno;

[0014] en donde cualquier sustituyente arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁ puede ser opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-halo-sustituido, alcoxi C₁₋₆-halo-sustituido y alquilo C₁₋₆-hidroxi-sustituido;

[0015] R₂ se selecciona de halo, amino, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-halo-sustituido, alcoxi C₁₋₆-halo-sustituido arilo C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroarilo C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₂-alquilo C₀₋₄ y heterocicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₀₋₄, en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₂ es opcionalmente sustituido por uno a tres radicales independientemente seleccionados de halo, amino, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-halo-sustituido, alcoxi C₁₋₆-halo-sustituido;

[0016] R₃ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

[0017] R₄ se selecciona de hidrógeno, -XR₆, -XNR₅XR₆, -XOXR₆ y -XNR₅XNR₅R₆; en donde cada X se selecciona independientemente de un enlace, alquilenos C₁₋₄ y alquilenos C₂₋₄ en donde cualquier alquilenos o alquilenos de X puede ser opcionalmente sustituido con hidroxi; R₅ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; R₆ se

selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterocicloalquilo C₃₋₈; en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₆ puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, hidroxilo, ciano, -NR₅S(O)₀₋₂R₅, -S(O)₀₋₂NR₅R₅, -NR₅S(O)₀₋₂NR₅R₅, -C(O)NR₅XNR₅R₅, -C(O)NR₅XOR₅, -C(O)NR₅R₅, -C(O)NR₅XR₇ y -XC(O)OR₅; en donde cada X es independientemente seleccionado de un enlace, alquilenilo C₁₋₄ y alquilenilo C₂₋₄ en donde cualquier alquilenilo o alquilenilo de X puede ser opcionalmente sustituido con hidroxilo; en donde cada R₅ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R₇ se selecciona de heteroarilo C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₄ y heterocicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄; en donde cualquier heteroarilo o heterocicloalquilo de R₇ es opcionalmente sustituido con un radical seleccionado del grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-halo-sustituido y -C(O)OR₅; y los derivados de N óxido, derivados de prodroga, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de estos; y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos (por ejemplo hidratos) de tales compuestos.

[0018] En un segundo aspecto, la presente invención suministra una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula I o un derivado de N-óxido, isómeros individuales y mezclas de isómeros de estos; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en mezcla con uno o más excipientes adecuados.

[0019] En un tercer aspecto, la presente invención suministra un método para tratar una enfermedad en un animal en la que la inhibición de actividad de quinasas, particularmente actividad

15
15

Abl, Bcr-Abl, cSrc, TPR-Met, Tie2, MET, FGFR3, Aurora, Axl, Bmx, BTK, c-kit, CHK2, Flt3, MST2, p70S6K, PDGFR, PKB, PKC α , Raf, ROCK-II, Rsk1, SGK, TrkA, TrkB y/o TrkC (NTRK3), puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de las enfermedades, tal método comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o un derivado de N-óxido, isómeros individuales y mezclas de isómeros de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

[0020] En un cuarto aspecto, la presente invención suministra el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en un animal en la que la actividad quinasa, particularmente actividad Abl, Bcr-Abl, cSrc, TPR-Met, Tie2, MET, FGFR3, Aurora, Axl, Bmx, BTK, c-kit, CHK2, Flt3, MST2, p70S6K, PDGFR, PKB, PKC α , Raf, ROCK-II, Rsk1, SGK, TrkA, TrkB y/o TrkC (NTRK3), contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad.

[0021] En un quinto aspecto, la presente invención suministra un proceso para preparar compuestos de Fórmula I y los derivados de N-óxido, derivados de prodroga, derivados protegidos, isómeros individuales y mezclas de isómeros de estos, y las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**Definiciones**

[0022] "Alquilo" como un grupo y como un elemento estructural de otros grupos, por ejemplo alquilo-halo-sustituido y alcoxi, puede ser de cadena recta o ramificada. Alcoxi C₁₋₄ incluye, metoxi, etoxi, y similares. Alquilo halo-sustituido incluye trifluorometilo, pentafluoroetilo, y similares.

[0023] "Ariilo" significa un conjunto de anillo aromático monocíclico o fusionado bicíclico que contiene seis a diez átomos de carbono por anillo. Por ejemplo, ariilo puede ser fenilo o naftilo, preferiblemente fenilo. "Ariileno" significa un radical divalente derivado de un grupo ariilo.

[0024] "Heteroarilo" es como se definió anteriormente para ariilo en donde uno o más de los miembros del anillo es un heteroátomo. Por ejemplo heteroarilo incluye piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzofuranilo, benzopiraniilo, benzotiopiraniilo, benzo[1,3]dioxol, imidazolilo, benzo-imidazolilo, pirimidinilo, furaniilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, etc.

[0025] "Cicloalquilo" significa un conjunto de anillo monocíclico, bicíclico fusionado o policíclico puenteado, saturado o parcialmente insaturado que contiene el número de átomos del anillo indicados. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₁₀

incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

[0026] "Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, como se define en esta solicitud, dado que uno o más de los carbonos del anillo indicados, se reemplazan por una porción seleccionada de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O) - o -S(O)₂-, en donde R es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o un grupo protector de nitrógeno. Por ejemplo, heterocicloalquilo C₃₋₈ como se utiliza en esta solicitud para describir compuestos de la invención incluye morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4.5]dec-8-ilo, etc.

[0027] "Halógeno" (o halo) preferiblemente representa cloro o flúor, pero también puede ser bromo o yodo.

[0028] "Formas mutantes de BCR-Abl" significa cambios de aminoácido únicos o múltiples de la secuencia tipo silvestre. Se han reportado 22 mutaciones a la fecha siendo las más comunes G250E, E255V, T315I, F317L y M351T.

[0029] "NTKR1" es el nombre del gen equivalente a la proteína TrkA; "NTKR2" es el nombre del gen equivalente a la proteína TrkB; y "NTKR3" es el nombre del gen equivalente a la proteína TrkC.

[0030] "Tratar", "tratado" y "tratamiento" se refiere a un método de alivio o de disminución de una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes.

Descripción de las Modalidades Preferidas

[0031] La presente invención suministra compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento de enfermedad relacionada con quinasa, particularmente enfermedad relacionada con quinasas Abl, Bcr-Abl, cSrc, TPR-Met, Tie2, MET, FGFR3, Aurora, Axl, Bmx, BTK, c-kit, CHK2, Flt3, MST2, p70S6K, PDGFR, PKB, PKC α , Raf, ROCK-II, Rsk1, SGK, TrkA, TrkB y TrkC (NTRK3). Por ejemplo, leucemia y otros trastornos de proliferación relacionados con BCR-Abl se pueden tratar a través de la inhibición del tipo silvestre y formas mutantes de Bcr-Abl.

[0032] En una modalidad, se hace referencia a compuestos de Fórmula I:

[0033] W es CH;

[0034] L₁ se selecciona de -NR₅C(O)-, -C(O)NR₅- y heteroarilo C₅₋₁₀; en donde R₅ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

[0035] L₂ se selecciona de un enlace, -O- -NR₅C(O)-, -NR₅C(O)NR₅-, -C(O)NR₅- y -NR₅-; en donde R₅ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

[0036] n se selecciona de 0 y 1;

[0037] m se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

[0038] R_1 se selecciona de arilo C_{6-10} y heteroarilo C_{5-10} ; en donde cualquier arilo o heteroarilo es opcionalmente sustituido por uno a tres radicales independientemente seleccionados de halo, alquilo C_{1-6} , alquilo-halo-sustituido, heteroarilo C_{5-10} -alquilo C_{0-4} y heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{0-4} ; en donde un metileno de cualquier grupo alquilo puede ser opcionalmente remplazado por oxígeno;

[0039] en donde cualquier heteroarilo o heterocicloalquilo sustituido de R_1 puede ser opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de alquilo C_{1-6} y alquilo-hidroxi-sustituido;

[0040] R_2 se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -halo-sustituido, y heterocicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{0-4} opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales alquilo C_{1-6} ;

[0041] R_3 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y

[0042] R_4 se selecciona de hidrógeno, $-XR_6$, $-XNR_5XR_6$, $-XOXR_6$ y $-XNR_5XNR_5R_6$; en donde cada X se selecciona independientemente de un enlace, y un alquilenos C_{1-4} en donde cualquier alquilenos de X puede ser opcionalmente sustituido con hidroxi; R_6 se selecciona de arilo C_{6-10} , heteroarilo C_{5-10} , cicloalquilo C_{3-12} y heterocicloalquilo C_{3-8} ; en donde cualquier heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo de R_6 es opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de hidroxi, alquilo C_{1-6} , ciano, $-C(O)NR_5R_5$, $-C(O)NR_5XNR_5R_5$, $-XNR_5XNR_5R_5$, $-C(O)R_7$, $-C(O)NR_5XOR_5$, $-S(O)_{0-2}NR_5R_5$, $-C(O)NR_5XR_7$ y -

XC(O)OR₅; en donde cada X es independientemente seleccionado de un enlace y alquileo C₁₋₄; en donde cualquier alquileo de X puede ser opcionalmente sustituido con hidroxil; en donde cada R₅ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R₇ es heterocicloalquilo C₃₋₁₀-alquilo C₀₋₄ opcionalmente sustituido con un radical seleccionado de dimetilamino, pirimidinilo, pirazinilo, dietilamino-etilo, amino y metilo.

[0043] En otra modalidad, L₁ se selecciona de -NHC(O)-, -C(O)NH- y [1,2,4]oxadiazol; L₂ se selecciona de un enlace, -O-, -NHC(O)-, -NHC(O)NH-, -C(O)NH- y -NH-; n se selecciona de 0 y 1; y m se selecciona de 0, 1 y 2.

[0044] En otra modalidad, R₁ se selecciona de fenilo, indolilo y pirazolilo; en donde cualquier fenilo, indolilo o pirazolilo es opcionalmente sustituido por uno a tres radicales independientemente seleccionados de halo, metilo, trifluorometilo, terc-butilo, morfolino, piperazinilo, piperazinil-oxi, piperazinil-metilo, piperidinilo, piperidinil-oxi e imidazolilo; en donde cualquier heteroarilo o heterocicloalquilo sustituido de R₁ puede ser opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de metilo, etilo, hidroxil y hidroxil-etilo.

[0045] En una modalidad adicional, R₂ se selecciona de metilo, metoxi, trifluorometilo e imidazolilo opcionalmente sustituido por metilo.

[0046] En una modalidad adicional, R_4 se selecciona de hidrógeno, $-XR_6$, $-XNR_5XR_6$, $-XOXR_6$ y $-XNR_5XNR_5R_6$; en donde cada X es independientemente seleccionados de un enlace y alquileo C_{1-4} ; en donde cualquier alquileo de X puede ser opcionalmente sustituido con hidroxilo; R_6 es pirrolilo, imidazolilo, indolilo, furanilo, fenilo, tiazolilo, piridinilo y ciclopentilo; en donde cada R_6 puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de metilo, etilo, hidroxilo, ciano, $-C(O)NR_5R_5$, $-C(O)NR_5XNR_5R_5$, $-XNR_5XNR_5R_5$, $-C(O)R_7$, $-C(O)NR_5XOR_5$, $-S(O)_{0-2}NR_5R_5$, $-C(O)NR_5XR_7$ y $-XC(O)OR_5$; en donde cada X es independientemente seleccionado de un enlace y alquileo C_{1-4} ; en donde cualquier alquileo de X puede ser opcionalmente sustituido con hidroxilo; en donde cada R_5 se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo y etilo; y R_7 se selecciona de piperazinilo, pirrolidinilo y morfolino; en donde cada R_7 es opcionalmente sustituido con un radical seleccionado de dimetilamino, pirimidinilo, pirazinilo, dietilamino-etilo, amino y metilo.

[0047] Compuestos preferidos de la invención se detallan en los Ejemplos y Tabla I *infra*.

[0048] Compuestos adicionalmente preferidos se seleccionan de: 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-N-[3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil]-5-trifluorometil-benzamida; N-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-benzamida; ácido 5-(6-Benzoilamino-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-N-(3-{3-[2-

22
22

oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-
ureido)-fenil)-5-trifluorometil-benzamida; ácido 2-Oxo-3-(1H-
pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico (3-
benzoilamino-fenil)-amida; 6-(3-Amino-fenilamino)-3-(1H-pirrol-2-
ilmetileno)-1,3-dihidro-indol-2-ona; 4-(4-Metil-piperazin-1-
ilmetil)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-
indol-7-ilamino]-fenil)-benzamida; 4-(4-Metil-piperazin-1-
ilmetil)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-
indol-5-ilamino]-fenil)-benzamida; 4-(4-Etil-piperazin-1-
ilmetil)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-
indol-6-ilamino]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida; 3-(4-Metil-
piperazin-1-il)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-
dihidro-1H-indol-6-iloxi]-fenil)-5-trifluorometil-benzamida;
ácido 5-(6-Benzoilamino-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-
2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-
amida; ácido 5-(6-Benzoilamino-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-
ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-piperidin-1-
il-etil)-amida; ácido 5-(6-Benzoilamino-2-oxo-1,2-dihidro-indol-
3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (3-
pirrolidin-1-il-propil)-amida; N-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-
ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-3-trifluorometil-
benzamida; ácido 3-{2,4-Dimetil-5-[2-oxo-6-(3-trifluorometil-
benzoilamino)-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-il}-
propiónico; ácido 2,4-Dimetil-5-[2-oxo-6-(3-trifluorometil-
benzoilamino)-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-
carboxílico; ácido 2,4-Dimetil-5-[2-oxo-6-(3-trifluorometil-
benzoilamino)-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-
carboxílico (2-dimetilamino-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-[2-
oxo-6-(3-trifluorometil-benzoilamino)-1,2-dihidro-indol-3-

ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-
amida; ácido 2,4-Dimetil-5-[2-oxo-6-(3-trifluorometil-
benzoilamino)-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-
carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; N-[3-(3,5-Dimetil-1H-
pirrol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-3-(4-metil-
imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; 3-(4-Metil-imidazol-1-
il)-N-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-
il]-5-trifluorometil-benzamida; ácido 2,4-Dimetil-5-{6-[3-(4-
metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-2-oxo-1,2-
dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico; ácido 3-
(2,4-Dimetil-5-{6-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-
benzoilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-
3-il)-propiónico; 4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[2-oxo-3-(1H-
pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-benzamida; ácido
2,4-Dimetil-5-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-
2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico
(2-dietilamino-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{6-[3-(4-metil-
imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-
indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-
etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{6-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-
trifluorometil-benzoilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-
ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-
amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{6-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-
trifluorometil-benzoilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-
ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-
amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-
benzoilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-
3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-
{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-2-oxo-1,2-

dihidro-indol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; ácido 3-{2,4-Dimetil-5-[6-(3-{3-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-fenil}-ureido)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-il}-propiónico; ácido 5-{6-[3-(3-benzoilamino-fenil)-ureido]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; 4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-N-(3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-ureido}-fenil)-benzamida; ácido 2,4-Dimetil-5-[6-(3-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-fenil}-ureido)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-[6-(3-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-fenil}-ureido)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-[6-(3-{3-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-fenil}-ureido)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-[6-(3-{3-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-fenil}-ureido)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-amida; ácido 5-{6-[3-(3-benzoilamino-fenil)-ureido]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-[6-(3-{3-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-fenil}-ureido)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-[6-(3-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-fenil}-ureido)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico (2-

pirrolidin-1-il-etil)-amida; 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-N-(4-metil-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-ureido}-fenil)-5-trifluorometil-benzamida; N-(4-Metil-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-ureido}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida; ácido 2,4-Dimetil-5-(6-{3-[2-metil-5-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-ureido}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; N-(4-Metil-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-ureido}-fenil)-benzamida; ácido 5-{6-[3-(5-Benzoilamino-2-metil-fenil)-ureido]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 5-{6-[3-(5-Benzoilamino-2-metil-fenil)-ureido]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-amida; ácido 5-{6-[3-(5-Benzoilamino-2-metil-fenil)-ureido]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; N-(4-Metil-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-ureido}-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida; ácido 2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico {3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-fenil}-amida; ácido 3-[4-(2-Dietilamino-etilcarbamoil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico (3-benzoilamino-fenil)-amida; ácido 3-[3,5-Dimetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico (3-benzoilamino-fenil)-amida; ácido 2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico (5-benzoilamino-2-metil-fenil)-amida; ácido 2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-

dihidro-1H-indol-6-carboxílico {2-metil-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-fenil}-amida; ácido 3-[4-(2-Dietilamino-etilcarbamoil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico (5-benzoilamino-2-metil-fenil)-amida; ácido 3-[3,5-Dimetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico (5-benzoilamino-2-metil-fenil)-amida; N-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-benzamida; N-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; 4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-benzamida; N-{4-Metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-benzamida; N-{4-Metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; N-{4-Metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida; 5-[6-(3-Benzoilamino-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico acid (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 5-[6-(3-benzoilamino-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-amida; ácido 5-[6-(3-benzoilamino-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; ácido 5-[6-(3-Benzoilamino-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-piperidin-1-il-etil)-amida; ácido 5-[6-(3-Benzoilamino-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (3-pirrolidin-1-il-propil)-

27
28

amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{2-oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{2-oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{2-oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{2-oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (3-pirrolidin-1-il-propil)-amida; ácido 5-[6-(5-Benzoilamino-2-metil-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 5-[6-(5-Benzoilamino-2-metil-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{6-[2-metil-5-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; N-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-7-ilamino]-fenil}-benzamida; ácido 5-[7-(3-benzoilamino-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 5-[7-(3-benzoilamino-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-(7-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-

indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-(7-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-(7-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; N-{4-Metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-7-ilamino]-fenil}-benzamida; N-{4-Metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-7-ilamino]-fenil}-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida; ácido 5-[7-(5-Benzoilamino-2-metil-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 5-[7-(5-Benzoilamino-2-metil-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-amida; ácido 5-[7-(5-Benzoilamino-2-metil-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; 5-(3-Amino-fenilamino)-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-1,3-dihidro-indol-2-ona; N-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino]-fenil}-benzamida; N-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida; ácido 5-[5-(3-Benzoilamino-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 5-[5-(3-Benzoilamino-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

(2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; N-{4-Metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino]-fenil}-benzamida; N-{4-Metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino]-fenil}-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida; ácido 5-[5-(5-Benzoilamino-2-metil-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 5-[5-(5-Benzoilamino-2-metil-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida; 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-N-{3-[6-oxo-5-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida; 3-(4-Etil-piperazin-1-il)-N-{3-[3-(3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida; ácido 2,4-Dimetil-5-(6-{3-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-(6-{3-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-5-trifluorometil-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; 3-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida; N-{3-[3-(4-Ciano-1H-pirrol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-5-metoxi-fenil}-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-5-trifluorometil-benzamida; N-{3-[3-(5-Metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-5-trifluorometil-benzamida; 3-[4-(2-

Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida; 4-Morfolin-4-il-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; 4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[3-(3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; 4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[3-(5-metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; 4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[3-(3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; ácido 5-(6-{3-[4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; 4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[3-(5-metil-2H-pirazol-3-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; 4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; 3-Cloro-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[3-(3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-benzamida; 3-Cloro-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[3-(5-metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-benzamida; ácido 5-(6-{3-[3-Cloro-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; N-{3-[3-(2-Etil-5-metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; N-{3-[3-(1H-Indol-3-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-imidazol-

1-il)-5-trifluorometil-benzamida; N-[3-(3-Furan-3-ilmetileno-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-fenil]-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-N-{3-[3-(5-metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida; 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-N-{3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida; N-{3-[3-(3H-Imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; ácido 2,4-Dimetil-5-(6-{3-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; N-{3-[3-(4-Ciano-1H-pirrol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; N-{3-[3-(1H-Indol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; N-{3-[3-(2-Etil-5-metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; amida de ácido 5-(6-{3-[3-(4-Metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; éster de metilo de ácido 4-(6-{3-[3-(4-Metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-2-carboxílico; 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-N-(3-{3-[(4-metilsulfamoil-fenilamino)-metileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino}-fenil)-5-trifluorometil-benzamida; ácido 2,4-Dimetil-5-(6-{3-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-

32
32

3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico (2,3-dihidroxi-propil)-amida; N-[3-(3-(4-[(2-Dietilamino-etilamino)-metil]-1H-pirrol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida; ácido 2,4-Dimetil-5-(6-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; N-{3-[3-(5-Metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; 3-(4-Metil-piperazin-1-il)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida; 3-(4-Metil-piperazin-1-il)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida; 3-(4-metil-piperazin-1-il)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida; 3-(4-Metil-piperazin-1-il)-N-(3-{2-oxo-3-[(4-sulfamoil-fenil)-hidrazono]-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-fenil)-5-trifluorometil-benzamida; N-{3-[3-(4-Ciano-1H-pirrol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; N-{3-Metoxi-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; amida de ácido 5-(6-{3-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; N-{3-[3-(4-Ciano-1H-pirrol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-5-metoxi-fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; N-{4-Metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(4-Metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; N-{3-[3-(4-Ciano-1H-

pirrol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; 3-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida; amida de ácido 5-(6-{3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; 3-Metil-N-{3-[3-(5-metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-benzamida; N-{3-[3-(5-Metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; N-{3-[3-(4-Ciano-1H-pirrol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; amida de ácido 5-{6-[3-(3-Metil-benzoilamino)-fenilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico; ácido 2,4-Dimetil-5-(6-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico (3-dimetilamino-propil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{2-oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-metil-amida; N-(3-{3-[3,5-Dimetil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida; ácido 2,4-Dimetil-5-{2-oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (3-dimetilamino-propil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{2-oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (3-pirrolidin-1-il-propil)-amida; ácido 2,4-

Dimetil-5-{2-oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico metil-(3-metilamino-propil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{2-oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-morfolin-4-il-etil)-amida; N-(3-{3-[4-(3-Dimetilamino-pirrolidina-1-carbonil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida; N-[3-(3-{4-[4-(2-Dietilamino-etil)-piperazina-1-carbonil]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida; ácido 5-{2-Oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico metil-(3-metilamino-propil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{2-oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico etoxi-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{2-oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (4-metil-piperazin-1-il)-amida; ácido 5-{2-Oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico; ácido 5-{2-Oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (3-dimetilamino-propil)-amida; N-(3-{3-[4-(4-Metil-piperazina-1-carbonil)-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida; ácido 5-{2-Oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-metil-amida; N-[3-(3-{4-[4-(2-Dietilamino-etil)-piperazina-1-carbonil]-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi}-fenil)-3-

25
35

trifluorometil-benzamida; ácido 2,4-Dimetil-5-{6-[3-(3-metil-benzoilamino)-fenoxi]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico; N-(3-{3-[3,5-Dimetil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi}-fenil)-3-metil-benzamida; ácido 2,4-Dimetil-5-{6-[3-(3-metil-benzoilamino)-fenoxi]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-morfolin-4-il-etil)-amida; ácido 5-{6-[3-(3-Metil-benzoilamino)-fenoxi]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (3-pirrolidin-1-il-propil)-amida; ácido 5-{6-[3-(3-Metil-benzoilamino)-fenoxi]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico; ácido 5-{6-[3-(3-Metil-benzoilamino)-fenoxi]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (3-dimetilamino-propil)-amida; ácido 5-{6-[3-(3-Metil-benzoilamino)-fenoxi]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-morfolin-4-il-etil)-amida; ácido 5-{6-[3-(3-Metil-benzoilamino)-fenoxi]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-metil-amida; 3-Metil-N-(3-{3-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi}-fenil)-benzamida; ácido 5-{6-[3-(3-metil-benzoilamino)-fenoxi]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (4-metil-piperazin-1-il)-amida; N-[3-(3-{4-[4-(2-Dietilamino-etil)-piperazina-1-carbonil]-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi}-fenil)-3-metil-benzamida; N-(3-{3-[3,5-Dimetil-4-(4-pirimidin-2-il-piperazina-1-carbonil)-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida; N-(3-{3-[3,5-Dimetil-4-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carbonil)-1H-pirrol-2-

ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida; ácido 2,4-Dimetil-5-{6-[3-(3-metil-benzoilamino)-fenoxi]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-metil-amida; Ácido N-[4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-ilamino]-benzamida; 4-Trifluorometil-1H-indol-6-carboxílico {3-metoxi-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-amida; N-[3-(3-Benziloxiimino-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-fenil]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; 3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-iloxi]-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida; ácido 5-(6-Benzoilamino-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-amida; y 3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-6-{3-[3-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-fenilamino}-1,3-dihidro-indol-2-ona.

Farmacología y Utilidad

[0049] Compuestos de la invención modulan la actividad de las quinasas y, como tales, son útiles para tratar enfermedades o trastornos en el que las quinasas, contribuyen a la patología y/o sintomatología de la enfermedad. Ejemplos de quinasas que se inhiben por los compuestos y composiciones descritos aquí y contra el que los métodos descritos aquí son útiles incluyen, pero no se limitan a, quinasas Abl, Bcr-Abl, cSrc, TPR-Met, Tie2, MET, FGFR3, Aurora, Axl, Bmx, BTK, c-kit, CHK2, Flt3, MST2,

p70S6K, PDGFR, PKB, PKC α Raf, ROCK-II, Rsk1, SGK, TrkA, TrkB y TrkC (NTRK3).

[0050] La quinasa tirosina Abelson (es decir Abl, c-Abl) está involucrada en la regulación del ciclo celular, en la respuesta celular a la atención genotóxica, y en la transmisión de información acerca del ambiente celular a través de la señalización de integrina. En general, parece que la proteína Abl sirve un papel complejo como un módulo celular que integra señales de varias fuentes intracelulares y extracelulares y que influencia decisiones con respecto al ciclo celular y apoptosis. La quinasa tirosina Abelson incluye derivados subtipos tales como la BCR-Abl (oncoproteína) de fusión quimérica con actividad de quinasa tirosina desregulada o el v-Abl. El BCR-Abl es crítico en la patogénesis del 95% de leucemia mielógena crónica (CML) y 10% de leucemia linfocítica aguda. El STI-571 (Gleevec) es un inhibidor de la quinasa tirosina BCR-Abl oncogénica y se utiliza para el tratamiento de leucemia mieloide crónica (CML). Sin embargo, algunos pacientes en la etapa de crisis del blasto de CML son resistentes a STI-571 debido a mutaciones en la quinasa BCR-Abl. Se han reportado más de 22 mutaciones a la fecha siendo la más común la G250E, E255V, T315I, F317L y M351T.

[0051] Los compuestos de la presente invención inhiben la quinasa abl, especialmente quinasa v-abl. Los compuestos de la presente invención también inhiben la quinasa BCR-Abl tipo silvestre y mutaciones de quinasa BCR-Abl y son así adecuadas para el tratamiento de enfermedades de tumor y cáncer positivo para Bcr-abl, tales como leucemias (especialmente leucemia

mieloide crónica y leucemia linfoblástica aguda, en donde especialmente los mecanismos apoptóticos de acción se encuentran), y también muestra efectos sobre el subgrupo de células madre leucémicas así como también potencial para la purificación de estas células *in vitro* después de remoción de dichas células (por ejemplo remoción de médula ósea) y reimplantación de las células luego que ellas se han limpiado de células de cáncer (por ejemplo, reimplantación de células de médula ósea purificadas).

[0052] El PDGF (Factor de Crecimiento Derivado de Plaqueta) es un factor de crecimiento de ocurrencia muy común, que juega un papel importante en el crecimiento normal y también en la proliferación celular patológica, tal como se ve en la carcinogénesis y en enfermedades de las células de músculo liso de vasos sanguíneos, por ejemplo en aterosclerosis y trombosis. Los compuestos de la invención pueden inhibir la actividad (PDGFR) del receptor PDGFR y son por lo tanto, adecuadas para el tratamiento de enfermedades de tumor, tal como gliomas, sarcomas, tumores de próstata, y tumores del colon, mama, y ovario.

[0053] Los compuestos de la presente invención, se pueden utilizar no solo como sustancia inhibidora de tumor, por ejemplo en cáncer de pulmón de célula pequeña, sino también como un agente para tratar trastornos proliferativos no malignos, tal como aterosclerosis, trombosis, psoriasis, escleroderma y fibrosis, así como también para la producción de células madre, por ejemplo para combatir el efecto hemotóxico de agente quimioterapéuticos, tal como 5-fluororacilo, y en asma. Los

39
39

compuestos de la invención se pueden utilizar especialmente para el tratamiento de enfermedades que responden a una inhibición de la quinasa receptora PDGF.

[0054] Compuestos de la presente invención muestran efectos útiles en el tratamiento de trastornos que surgen como un resultado del trasplante, por ejemplo, trasplante alogénico, especialmente rechazo de tejido, tal como bronquiolitis obliterativa especialmente (OB), es decir un rechazo crónico de trasplante de pulmón alogénico. En contraste a pacientes sin OB, aquellos con OB muestran a menudo una concentración PDGF elevada en fluidos de extirpación broncoalveolar.

[0055] Compuestos de la presente invención también son efectivos en enfermedades asociadas con proliferación y migración de células de músculo liso vascular (en donde el PDGF y el PDGF-R a menudo también juegan un papel), tal como reestenosis y aterosclerosis. Estos efectos y las consecuencias de estos para la proliferación o migración de células de músculo liso vascular *in vitro* e *in vivo* se pueden demostrar por la administración de los compuestos de la presente invención, y también al investigar sus efectos en el engrosamiento de la intima vascular luego de lesión mecánica *in vivo*.

[0056] La familia trk de receptores de neurotrofina (trkA o "NTKR1", trkB o "NTKR2", trkC o "NTKR3") son capaces de controlar el crecimiento de células de tumor y la supervivencia así como también diferenciación, migración y metástasis.

[0057] La proteína NTKF2 (TrkB) se expresa en células de tipo neuroendocrino en el intestino delgado y colon, en las células alfa del páncreas, en los monocitos y macrófagos de los nodos linfáticos y del bazo, y en capas granulares de la epidermis. La expresión de la proteína TrkB se ha asociado con una progresión desfavorable de tumores de Wilms y de neuroblastomas. El TrkB es, más aún, expresado en células cancerosas de próstata pero no en células normales.

[0058] El NTRK3 (TrkC) y sus miembros de familia más cercanamente relacionados NTRK1 (TrkA) y NTRK2 (TrkB) están implicados en el desarrollo y progresión del cáncer, posiblemente por regulación positiva del receptor, el ligando (Factor de Crecimiento Neuronal, Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro, Neurotrófinas) o ambos (Rucin and Segal, 2003, Nakagawara, 2001). La alta expresión del NTRK2 y/o su ligando BDNF se ha mostrado en carcinomas de próstata y pancreáticos, tumores de Wilm y neuroblastomas. Adicionalmente, la alta expresión del NTRK3 es una marca de contraste de melanoma especialmente en casos con metástasis de cerebro. En muchos casos la alta expresión del Trk se asocia con comportamiento de tumor agresivo, pobre pronóstico y metástasis.

[0059] El NTRK2 es un potente inhibidor de anoikis, definido como apoptosis inducida por pérdida de unión de una célula a su matriz. Al activar los ejes de señalización de quinasa B fosfatidilinositol-3-quinasa/Proteína, el NTRK2 se muestra por promover la supervivencia de células epiteliales no transformadas en cultivos de 3 dimensiones y para inducir la formación de tumor

y la metástasis de aquellas células en ratones inmunocomprometidos.

[0060] Anormalidades genéticas, es decir rearreglos cromosomales y mutaciones de punto involucran el NTRK2 y NTRK3 se han encontrado en una variedad de tipos de cáncer. En una amplia aproximadamente el quinoma para identificar mutantes de punto en quinasas tirosina se encuentran mutaciones NTRK2 y NTRK3 en líneas celulares y muestras primarias en pacientes con cáncer colorectal (Manning et al., 2002, Bardelli et al., 2003). Aunque ninguna validación adicional de los varios mutantes se presenta en este análisis, la implicación de miembros de familia Trk en la regulación de metástasis sugiere una relevancia funcional de esta observación en el cáncer colorectal.

[0061] En adición, las traslocaciones cromosomales que involucran el NTRK1 y el NTRK3 se han encontrado en varios tipos diferentes de tumores. Los rearreglos del gen que involucran el NTRK1 y un conjunto de patrones de fusión diferentes (TPM3, TPR, TFG) son una marca de contraste de uso conjunto de cánceres de tiroides papilar (PTC) (Tallini, 2002). Más aún, el cáncer de mama secretor, nefroma mesoblástico congénito y fibrosarcoma de infante se han mostrado por estar asociados con un rearreglo cromosomal t (12;15) que generan un gen de fusión ETV6-NTRK3 que se muestra por tener actividad de quinasa constitutiva y transformación potencial en varias líneas celulares diferentes que incluyen fibroblastos, células hematopoyéticas y células epiteliales de mama (Euhus et al., 2002, Tognon et al., 2002, Knezevich et al., 1998b, Knezevich et al., 1998a).

42
42

[0062] La ruta de señalización corriente abajo de los receptores trk involucra la cascada de activación MAPK a través de los genes She, Ras activado, ERK-1 y ERK-2, y la ruta de transducción PLC-gammal (Sugimoto et al., 2001).

[0063] La quinasa de la familia Tec, Bmx, una quinasa tirosina-proteína sin receptor, controla la proliferación de células de cáncer epitelial de mama.

[0064] La actividad de suero y quinasa regulada por glucocorticoide (SGK), se correlaciona con actividades de canal de ión perturbado, en particular, aquella de canales de sodio y/o potasio y compuestos de la invención que pueden ser útiles para tratar la hipertensión.

[0065] Se cree que ciertas condiciones anormales proliferativas se asocian con la expresión raf y, por lo tanto, se cree que son responsables de la inhibición de la expresión raf. Altos niveles de anormalidad de la expresión de proteína raf también están implicados en la transformación y proliferación celular anormal. Estas condiciones proliferativas anormales también se cree que son responsables de la inhibición de la expresión raf. Por ejemplo, la expresión de la proteína c-raf se cree que juega un papel en la proliferación celular anormal en razón a que esta se ha reportado del 60% de todas las líneas celulares de carcinoma de pulmón que expresan usualmente altos niveles de mARN c-raf y proteína. Ejemplos adicionales de condiciones proliferativas anormales son trastornos hiper-

proliferativos tales como cánceres, tumores, hiperplasia, fibrosis pulmonar, angiogénesis, psoriasis, aterosclerosis y proliferación celular de músculo liso en vasos sanguíneos, tales como estenosis o reestonosis luego de angioplastia. La ruta de señalización celular de la cual el raf es una parte también ha estado implicada en trastornos inflamatorios caracterizados por proliferación de célula T (crecimiento y activación de célula T), tal como rechazo de injerto de tejido, choque de endotóxina, y nefritis glomerular, por ejemplo.

[0066] La familia de quinasas de proteína S6 ribosomal humana de al menos 8 miembros (RSK1, RSK2, RSK3, RSK4, MSK1, MSK2, p70S6K y p70S6 Kb). Las quinasas de proteína S6 de proteína ribosomal desarrolla funciones proteolíticas importantes, entre estas esta un papel clave en la regulación de la traducción de mRNA durante la biosíntesis de proteína (Eur. J.Biochem 2000 Noviembre; 267(21): 6321-30, Exp Cell Res. Nov. 25, 1999; 253 (1):100-9, Mol Cell Endocrinol. Mayo 25, 1999;151(1-2):65-77). La fosforilación de la proteína ribosomal S6 mediante el p70S6 también se ha implicado en la regulación de motilidad celular (Immunol. Cell Biol. 2000 Agosto; 78(4):447-51) y crecimiento celular (Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol., 2000;65: 101-27), y por lo tanto, puede ser importante en la metástasis de tumor, la respuesta inmune y reparación de tejido así como también otras condiciones de enfermedad.

[0067] El Flt3 es un miembro de la familia de quinasa tirosina de receptor tipo III (RTK). El Flt3 (quinasa tirosina similar a fms) también se conoce como FLk-2 (quinasa de hígado fetal 2).

Expresiones aberrantes del gen Flt3 se han documentado en leucemias en adulto y en niños que incluyen leucemia mieloide aguda (AML), el AML con mielodisplasia trilineaje (AML/TMDS), leucemia linfoblástica aguda (ALL), y síndrome mielodisplásico (MDS). La activación de las mutaciones del receptor Flt3 se han encontrado en aproximadamente 35% de los pacientes con leucemia mieloblástica aguda (AML), y se asocia con un pronóstico pobre. La mutación más común involucra una duplicación en cuadro dentro del dominio de yuxtamembrana, con un adicional de 5-10% de pacientes que tienen puntos de mutación en asparagina 835. Ambas de estas mutaciones se asocian con activación constitutiva de la actividad quinasa tirosina del Flt3, y resulta en la proliferación de señales de viabilidad en la ausencia de ligando. Los pacientes que expresan la forma mutante del receptor se han mostrado por tener una oportunidad reducida de cura. Así, existe evidencia acumulada de un papel para la actividad de quinasa Flt3 (mutada) hiper-activa en leucemias humanas y síndrome mielodisplásico.

[0068] los compuestos de la presente invención también inhiben procesos celulares que involucran factor de célula madre (SCF, también conocido como el ligando de c-kit o factor acero), tal como la inhibición del receptor SCF (kit) de autofosforilación y activación SCF estimulada de MAPK quinasa (proteína quinasa activada por mitógeno). Las células M07e son una línea celular de leucemia promega cariocítica humana, que depende del SCF para proliferación. Los compuestos de la invención pueden inhibir la autofosforilización de los receptores SCF.

[0069] La Aurora-2 es una quinasa de proteína serina/treonina que ha estado implicada en el cáncer humano tal como colon, mama y otros tumores sólidos. Esta quinasa se cree que está involucrada en eventos de fosforilización de proteína que regulan el ciclo celular. Específicamente, la Aurora-2 puede jugar un papel en controlar la segregación aguda de cromosomas durante la mitosis. La desregulación del ciclo celular puede conducir a proliferación celular y otras anormalidades. En tejido de cáncer de colon humano, la proteína Aurora-2 se ha encontrado que se sobreexpresa.

[0070] La familia Aurora de quinasas serina/treonina [Aurora-A ("1"), B ("2") y C ("3")] es esencial para la proliferación celular. Estas proteínas son responsables de la segregación de cromosoma, función de huso mitótico y citoquinesis y se ligan a la tumorigénesis. Niveles elevados de todos los miembros de la familia Aurora se observan en una amplia variedad de líneas celulares de tumor. Las quinasas Aurora se sobre expresan en muchos tumores humanos y ésta se reporta por estar asociada con inestabilidad cromosomal en tumores mamarios. Por ejemplo, la actividad aberrante de la quinasa aurora A ha estado implicada en cáncer colorectal, gástrico, vejiga humana y cáncer de ovario y altos niveles de Aurora-A también se han reportado en líneas celulares de tumor renal, cervical, neuroblastoma, melanoma, linfoma, pancreáticos y ce próstata. La Aurora-B también se expresa altamente en múltiples líneas celulares de tumor humano, por ejemplo, células leucémicas y cánceres colorectales. La Aurora-C, que se encuentra sólo normalmente en células germinales, también se sobre expresan en un alto porcentaje de

cánceres colorectales primarios y en una variedad de líneas celulares de tumor que incluyen adenocarcinoma cervical, y células de carcinoma de mama. Basados en la función conocida de las quinasas Aurora, la inhibición de su actividad debe interrumpir la mitosis que conduce a la detención del ciclo celular. *In vivo*, un inhibidor Aurora retarda por la tanto el crecimiento del tumor e induce regresión.

[0071] La inactivación del Chk1 y el Chk2 elimina la detención G2/M que se induce por ADN dañado y sensibiliza las células deficientes de punto de control resultantes para la muerte por eventos de daño de ADN. Como las células de cáncer son más sensibles hacia la eliminación del punto de control G2/M que las células normales existe mayor interés en compuestos, que inhiben el Chk1, Chk2 o Chk1 y Chk2, como un resultado que elimina el punto de control G2/M y mejora la muerte de células de cáncer por eventos de daño de ADN.

[0072] Se cree que una amplia variedad de estados de enfermedad y condiciones se pueden mediar al modular la actividad de la quinasa similar 20 Estéril de Mamífero, "Mst 1" y "Mst 2" o combinaciones de éstos, para tratar o evitar enfermedades que incluyen osteoporosis, osteopenia, enfermedad de Pager, reestenosis vascular, retinopatía diabética, degeneración macular, angiogénesis, aterosclerosis, inflamación y crecimiento de tumor.

[0073] Las quinasas conocidas como PKA o proteína quinasa dependiente de AMP cíclica, PKB o Akt, y PKC, todas juegan

47
49

papeles clave en rutas de transducción de señal responsables para oncogénesis. Compuestos capaces de inhibir la actividad de estas quinasas pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por proliferación celular anormal, tal como cáncer.

[0074] La quinasa Eho (Rock-II) participa en la vasoconstricción, agregación de plaquetas, constricción de músculo liso bronquial, proliferación de músculo liso vascular, proliferación endotelial, formación de fibra de tensión, hipertrofia cardíaca, activación del sistema de transporte de intercambio Na/H, activación de aducción, hipertensión ocular, disfunción eréctil, nacimiento prematuro, retinopatía, inflamación, enfermedades inmunes, SIDA, fertilización e implantación de óvulos fertilizados, osteoporosis, trastorno de función cerebral, infección de tracto digestivo con bacterias, y similares.

[0075] El Axl es un receptor de quinasa tirosina asociado con un número de estados de enfermedad tales como leucemia y varios otros cánceres que incluyen cáncer gástrico.

[0076] La quinasa tirosina de Bruton (Btk) es importante para el desarrollo del linfocito B. La familia Btk de quinasas tirosinas sin receptor incluyen Btk/Atk, Itk/Emt/Tsk, Bmx/Etk, y Tec. Las quinasas de la familia Btk juegan un papel central pero diversos papeles modulatorios en varios procesos celulares. Ellas participan en la transducción de señal en respuesta a estímulo extra celular que resulta en crecimiento celular, diferenciación

y apoptosis. La actividad aberrante de ésta familia de quinasas se liga a enfermedades de inmunodeficiencia y varios cánceres.

[0077] Receptor de factor de crecimiento de fibroblastos 3 se muestra por ejercer un efecto regulador negativo sobre el crecimiento óseo y una inhibición de proliferación de condrocitos. La displasia tanatofórica se origina por diferentes mutaciones en el receptor 3 de factor de crecimiento de fibroblastos, y una mutación, TDIIIFGFR3, tiene una actividad de quinasa tirosina constitutiva que activa el factor de transcripción Stat1, que conduce a la expresión de un inhibidor de ciclo celular, detención de crecimiento y desarrollo óseo anormal (Su et al, Nature, 1997, 386, 288-292). FGFR3 también es a menudo expresado en múltiples cánceres de tipo mieloma.

[0078] Lin et al (1997) J. Clin. Invest. 100, 8: 2072-2078 and P. Lin (1998) PNAS 95, 8829-8834, han mostrado una inhibición de crecimiento de tumor y vascularización y también una reducción en la metástasis de pulmón durante infección adenovirales o durante inyecciones del dominio extracelular de Tie-2 (Tek) en modelo xenoinjerto de melanoma y tumor de mama. Se pueden utilizar inhibidores Tie2 en situaciones en donde la neovascularización tiene lugar inapropiadamente (es decir en retinopatía diabética, inflamación crónica, psoriasis, sarcoma de Kaposi, naovascularización crónica debido a degeneración macular, artritis reumatoide, hemangioma infantil y cáncer.

[0079] La quinasa, c-Src transmite señales oncogénicas de muchos receptores. Por ejemplo, la sobreexpresión del EGFR o

HER2/neu en tumores conduce a la activación constitutiva de c-src, que es característica para la célula maligna, pero ausente de la célula normal. De otra parte, ratones deficientes en la expresión de c-src exhiben un fenotipo osteopetrótico, que indica una participación clave del c-src en la función osteoclasto y un posible involucramiento en trastornos relacionados.

[0080] De acuerdo con lo anterior, la presente invención suministra adicionalmente un método para evitar o tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos anteriormente en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, tal método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva (ver, "Administration and Pharmaceutical Compositions", *infra*) de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de éste. Para cualquiera de los usos anteriores, la dosis requerida variara dependiendo de la forma de administración, la condición particular a ser tratada y el efecto deseado.

Composiciones Farmacéuticas y Administración

[0081] En general, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades terapéuticamente efectivas por vía de cualquiera de las formas usuales y aceptables conocidas en la técnica, ya sea independientemente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente dependiendo de la severidad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizada y otros factores. En general, se indican

resultados satisfactorios para ser obtenidos sistemáticamente en dosis diarias de entre aproximadamente 0.03 a 2.5mg/kg por peso corporal. Una dosis diaria indicada en un mamífero mayor, por ejemplo humanos, está en el rango de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 100 mg, administrada convenientemente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada. Formas de dosis unitaria adecuada para administración comprenden de ca. 1 a 50 mg de ingrediente activo.

[0082] Los compuestos de la invención se pueden administrar como composiciones farmacéuticas por cualquier ruta convencional, en particular enteralmente, es decir, oralmente, por ejemplo, en la forma de tabletas o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones inyectables o suspensiones tópicamente, es decir, en la forma de lociones, geles, ungentos o cremas, o en una forma nasal o de supositorio. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en la forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con al menos un portador farmacéuticamente aceptable o diluyente se pueden fabricar en una forma convencional por métodos de mezcla, granulación o recubrimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser tabletas o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio, y/o polietilenglicol; para tabletas también c) ligadores, por ejemplo, silicato de aluminio magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o

polivinilpirrolidona, y si se desea d) desintegrantes, por ejemplo, almidones agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o e) adsorbentes, colorantes, sabores y endulzantes. Composiciones inyectables pueden ser soluciones isotónicas acuosas o suspensiones, y supositorios se pueden preparar a partir de emulsiones grasas o suspensiones. La composición de puede esterilizar y/o contener adyuvantes, tal como preservantes, estabilizantes, humectantes, o agentes emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o amortiguadores. Adicionalmente, ellos también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Formulaciones adecuadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención con un portador. Un portador puede incluir solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para asistir el paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una tasa de control de barrera para suministrar el compuesto a la piel del huésped en una tasa controlada y predeterminada durante un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel. También se pueden utilizar formulaciones de matriz transdérmica. Las formulaciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, son preferiblemente soluciones acuosas, ungentos, cremas o geles bien conocidos en la técnica. Tales pueden contener solubilizadores, estabilizadores, agentes mejoradores de tonicidad, amortiguadores y preservativos.

[0083] Los compuestos de la invención se pueden administrar en cantidades terapéuticamente efectivas en combinación con uno o más agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas). Por ejemplo, pueden ocurrir efectos sinérgicos con otras sustancias anti-inflamatorias o inmunomoduladoras, por ejemplo, cuando se utilizan en combinación con ciclosporina, rapamicina, o ascomicina, o análogos inmunosupresores de éstos, por ejemplo ciclosporina A (CsA), ciclosporina G, FK-506, rapamicina, o compuestos comparables, corticoesteroides, ciclofosfamida, azatiprina, matotrexato, brequinar, leflunomida, mizorribina, ácido micofenólico, mofetil nicofenolato, 15-desoxispergualin, anticuerpos inmunosupresores, especialmente anticuerpos monoclonales para receptores de leucocito, por ejemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD25, CD28, B7, CD45, CD58 o ligandos de estos, u otros compuestos inmunomoduladores, tal como CTLA4lg. En donde los compuestos de la invención se administran en conjunto con otras terapias, dosis de los compuestos coadministrados por supuesto variarían dependiendo del tipo de co-droga empleado, en la droga específica empleada, en las condiciones a ser tratadas y así sucesivamente.

[0084] La invención también suministra unas combinaciones farmacéuticas, por ejemplo un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de la invención descrita aquí, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un coagente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

[0085] Los términos "co-administración" o "administración combinada" o similares como se utiliza aquí significan que abarcan la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente y están destinadas a incluir regímenes de tratamiento en el que los agentes no necesariamente se administran por la misma ruta de administración o al mismo tiempo.

[0086] El término "combinación farmacéutica" como se utiliza aquí significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones fijas y no fijas de ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de Fórmula I y un co-agente, se administran a un paciente simultáneamente en la forma de una única entidad o dosis. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de Fórmula I y un co-agente, se administran a un paciente como entidades separadas ya sea simultáneamente, concurrentemente, o secuencialmente sin límites específicos, en donde tal administración suministra niveles terapéuticamente efectivos de los compuestos 2 en el cuerpo del paciente. Lo último también aplica a terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de 3 o más ingredientes activos.

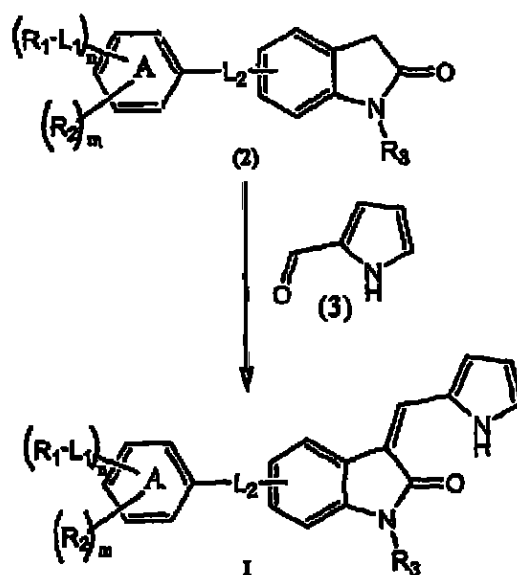
Procesos para elaborar compuestos de la invención

[0087] La presente invención también incluye procesos para la preparación de compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales

reactivos, por ejemplo, hidroxilo, amino, imino, tio o grupos carboxi, en donde éstos se describen en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Grupos protectores convencionales se pueden utilizar de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, ver T.W. Greene y P. G. M. en "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

[0088] Los compuestos de fórmula I, en donde R_4 es un derivado de 2-vinil-1H-pirrolilo, se pueden preparar al procesar como en el siguiente esquema de reacción I:

Esquema de Reacción I



En el que, L_1 , L_2 , m , n , R_1 , R_2 , y R_3 son como se definió para la Fórmula I en el Resumen de la Invención. El pirrolilo se puede sustituir adicionalmente de acuerdo con la definición de R_4 en el Resumen de la Invención - no mostrado en el esquema de reacción I. Un compuesto de la fórmula I se puede preparar al hacer

reaccionar un compuesto de la fórmula 2 con un compuesto de la fórmula 3 en la presencia de una base adecuada (por ejemplo, piperidino, o similares) y un solvente adecuado, por ejemplo, etanol, o similares). La reacción procede en un rango de temperatura de aproximadamente 120° C y puede tomar hasta aproximadamente 10 horas para completar.

[0089] Ejemplos detallados de la síntesis de un compuesto de Fórmula 1 se pueden encontrar en los ejemplos, *infra*.

Procesos Adicionales para Elaborar Compuestos de la Invención

[0090] Un compuesto de la invención se puede preparar como una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable al hacer reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, una sal de adición básica farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención se puede preparar al hacer reaccionar una forma de ácido libre del compuesto con una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable.

[0091] Alternativamente, las formas de sal de los compuestos de la invención se pueden preparar utilizando sales de los materiales de partida o intermediarios.

[0092] El ácido libre o las formas de base libre de los compuestos de la invención se pueden preparar de la sal de adición base correspondiente o sal de adición ácida, respectivamente, por ejemplo un compuesto de la invención en

forma de sal de adición ácida se puede convertir a la base libre correspondiente al tratar con una base adecuada (solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similares). Un compuesto de la invención en una forma de sal de adición de base se puede convertir al ácido libre correspondiente al tratar con un ácido adecuado (ácido clorhídrico, etc.).

[0093] Los compuestos de la invención en la forma no oxidada se pueden preparar a partir de N-óxidos de compuestos de la invención al tratar con un agente de reducción (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, triferil fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro o similares) en un solvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares) de 0 a 80°C.

[0094] Los derivados de prodroga de los compuestos de la invención se pueden preparar por métodos conocidos por aquellos medianamente versados en la técnica (por ejemplo, para detalles adicionales ver Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Por ejemplo, las prodrogas apropiadas se pueden preparar al hacer reaccionar un compuesto no derivado de la invención con un agente de carbamilación adecuado (por ejemplo, 1,1-aciloxiaiquilcarbanoclorhidrato, carbonato de para-nitrofenilo, o similares).

[0095] Derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden hacer por medios conocidos por aquellos medianamente versados en la técnica. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su remoción se

pueden encontrar en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3^{ra} edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.

[0096] Los compuestos de la presente invención se pueden preparar convencionalmente, o formar durante el proceso de la invención, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Hidratos de los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente por recristalización a partir de una mezcla solvente acuosa/orgánica, utilizando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano o metanol.

[0097] Compuestos de la invención se pueden preparar como sus estereoisómeros individuales al hacer reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separar los diastereómeros y recubrirlos en enantiómeros ópticamente puros. Mientras la resolución de los enantiómeros se puede llevar a cabo utilizando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, se prefieren complejos desasociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Diastereómeros que tienen distintas propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y pueden ser fácilmente separados al tomar ventaja de estas disimilitudes. Los diastereómeros se pueden separar por cromatografía, o preferiblemente, por técnicas de separación/resolución basados en diferencias de solubilidad. El enantiómero ópticamente puro luego se recubre, junto con el agente de resolución, mediante cualquier medio práctico que pueda no resultar en racemización. Una

descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de los compuestos de su mezcla racémica se pueden encontrar en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.

[0098] En resumen, los compuestos de Fórmula I se pueden fabricar por un proceso que involucra:

- (a) aquel del esquema de reacción I; y
- (b) opcionalmente convertir un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;
- (c) opcionalmente convertir una forma de sal de un compuesto de la invención a una forma de no sal;
- (d) opcionalmente convertir una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un N-óxido farmacéuticamente aceptable;
- (e) opcionalmente convertir una forma N-óxido de un compuesto de la invención a su forma no oxidada;
- (f) opcionalmente resolver un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;
- (g) opcionalmente convertir a un compuesto no derivado de la invención en derivado de prodroga farmacéuticamente aceptable; y

(h) opcionalmente convertir un derivado de prodroga de un compuesto de la invención a su forma no derivada.

[0099] Como hasta ahora la producción de materiales de partida no se describe particularmente, los compuestos se conocen o se pueden preparar análogamente por métodos conocidos en la técnica o como se describe en los Ejemplos de aquí adelante.

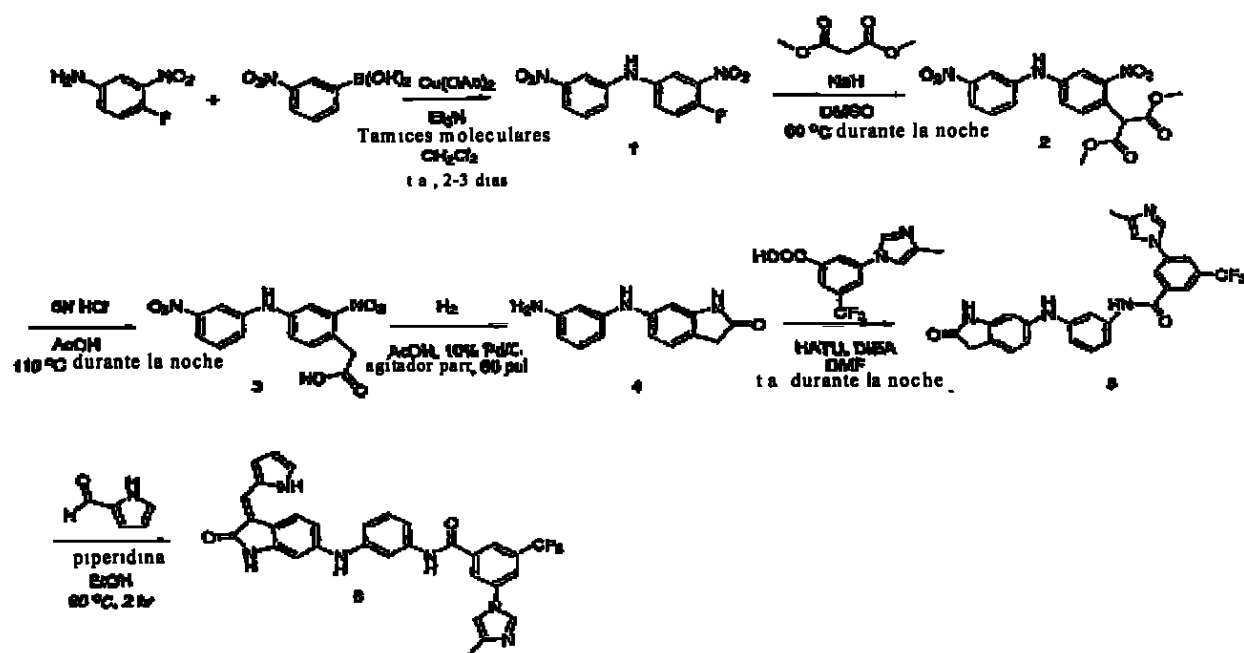
[00100] Un experto en la técnica apreciará que las anteriores transformaciones son solo representativas de los compuestos de la presente invención, y que otros métodos bien conocidos pueden ser usados similarmente.

Ejemplos

[00101] La presente invención es adicionalmente ejemplificada, pero no limitada, por los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de compuestos de Fórmula I de acuerdo con la invención.

Ejemplo 1

3-(4-Metil-imidazol-1-il)N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida

**Síntesis de (4-fluoro-3-nitro-fenil)-(3-nitro-fenil)-amina (1)**

[00102] Se carga un frasco de fondo redondo con ácido 3-nitrofenilborónico (4.2 g, 25 mmol), tamices moleculares secos (5 g), acetato de cobre (1.95 g, 12.5 mmol) y diclorometano seco (150 mL). Se agrega trietilamina (8.7 mL, 62.5 mmol) seguido por la adición de 4-fluoro-3-nitroanilina (2.27 g, 12.5 mmol). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante tres días. Se filtra la mezcla a través de celita y se lava con EtOAc. Se concentra el filtrado y se purifica por cromatografía de columna (EtOAc/Hexano=1:3) para dar el producto deseado: ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9.12 (s, 1 H), 7.82 (m, 1 H), 7.79-7.37 (m, 1 H), 7.73-7.70 (m, 1 H), 7.56-7.49 (m, 4 H); LC-MS: 278.3 (MH⁺).

Síntesis de éster de dimetilo de ácido 2-[2-nitro-4-(3-nitro-fenilamino)-fenil]-malónico (2)

[00103] A una suspensión de 60% de NaH en aceite mineral (300 mg, 7.41 mmol) en DMSO (2.5 mL) se agrega malonato de dimetilo (851 μ L, 7.41 mmol). Se calienta la mezcla a 60° C durante 10 minutos y luego se enfría a temperatura ambiente antes se agrega (4-fluoro-3-nitro-fenil)-(3-nitro-fenil)-amina (686 mg, 2.47 mmol). Se calienta la mezcla resultante a 60° C durante 3 horas y se apaga con solución de NH₄Cl acuosa saturada. Se extrae la mezcla con EtOAc, se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄, y se concentra. Se purifica el producto crudo por cromatografía de columna (EtOAc/Hexano, gradiente) para dar el producto deseado: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94(s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.51-7.47 (m, 1 H), 7.44-7.40 (m, 2 H); 7.32-7.28 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.83 (s, 6H); LC-MS: 390.3 (MH⁺).

Síntesis de ácido 2-nitro-4-(3-nitro-fenilamino)-fenil]-acético (3)

[00104] A una suspensión de éster de dimetilo de ácido 2-[2-nitro-4-(3-nitro-fenilamino)-fenil]-malónico (800 mg, 2.05 mmol) en ácido acético (2.5 mL) se agrega HCl 6N (2.6 mL, 15.6 mmol). Se calienta la mezcla a 110° C durante la noche (aproximadamente 15 horas). Se evapora todo el solvente hasta secado. Se utiliza el producto crudo en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC-MS: 318.3 (MH⁺), 340.3 (MNa⁺).

Síntesis de 6-(3-amino-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona (4)

[00105] A una solución de ácido 2-nitro-4-(3-nitro-fenilamino)-fenil]-acético (317 mg, 1 mmol) en ácido acético (5 mL) se agrega 10% de Pd/C (48 mg). Se coloca la mezcla en un agitador Parr (60 psi) durante la noche. Se filtra el catalizador y se evapora el solvente hasta secado. Se purifica el producto crudo por cromatografía de columna (EtOAc/Hexano=9:1) para dar el producto deseado: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ .6.90 (s, 1 H), 6.92 (t, 1 H), 6.65-6.60 (m, 2 H), 6.45 (s, 1 H), 6.4 (d, 1 H); 6.23 (d, 1H), 3.37 (s, 2H); LC-MS: 240.4 (MH⁺).

Síntesis de 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-fenil]-5-trifluorometil-benzamida (5)

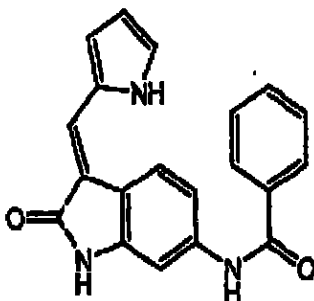
[00106] A una solución de 6-(3-Amino-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona (36 mg, 0.15 mmol) y ácido 3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoico (53 mg, 0.195 mmol) en DMF (1.5 mL) se agrega N,N-diisopropiletilamina (78 µL, 0.45 mmol) seguido por adición de HATU (63 mg, 0.165 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se diluye la mezcla con EtOAc y se lava con 10% de solución acuosa de Na₂S₂O₃ y solución salina. Se separa la capa orgánica, se seca sobre MgSO₄, y se concentra. Se utiliza el producto crudo en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC-MS: 492.1 (MH⁺).

Síntesis de 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida (6)

[00107] A una suspensión de 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-fenil]-5-trifluorometil-benzamida (100 mg, crudo, 0.2 mmol) en EtOH (5 mL) se agrega pirrol-2-carboxaldehído (23 mg, 0.24 mmol) y piperidina (40 μ L, 0.4 mmol). Se calienta la mezcla a 80° C durante 2 horas. Se evapora todo el solvente hasta secado. Se purifica el producto crudo por prep-LC/MS para dar el producto deseado en Forma de sal de TFA: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.78 (s, 1 H), 10.52 (s, 1 H), 9.58 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.43 (s, 3 H); 8.16 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.51-7.47 (m, 2 H), 7.29-7.24 (m, 3 H), 6.89-6.85 (m, 1 H), 6.77 (dd, 1 H), 6.73-6.70 (m, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 6.32-6.29 (m, 1 H), 2.35 (s, 3 H); LC-MS: 569.3 (MH^+).

Ejemplo 2

N-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-benzamida

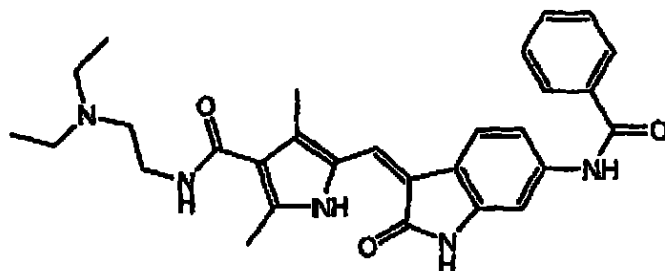


[00108] A una solución de 6-amino-1,3-dihidro-indol-2-ona (0.15 g, 1.0 mmol) en mezcla de 2:1 de CH_2Cl_2 -1,4-dioxano (30 ml) se agrega trietilamina (0.30 g, 3.0 mmol) y cloruro de benzoilo (0.14 g, 1.0 mmol). Se agita la reacción durante 2 horas a

temperatura ambiente, y luego se agrega una solución saturada de NH_4Cl . Se recolecta el precipitado y se lava con agua para dar N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-benzamida cruda. A una solución de esta benzamida (20 mg, 0.079 mmol) y 1H-pirrol-2-carbaldehído (7.6 mg, 0.079 mmol) en etanol (2 ml) se agrega 2 gotas de piperidina. Esta se agita a 80°C durante 4 horas y luego se enfría a temperatura ambiente. Se recolecta el precipitado por filtración de vacío, se lava con una pequeña cantidad de etanol frío y se purifica por HPLC (columna C_{18} , se eluye con $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ que contiene 0.05% de TFA) para dar el compuesto deseado como un sólido naranja: ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6.34 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.53 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz), 7.57 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.96 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 10.29 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 13.23 (s, 1H); LC-MS: 330.1 (MH^+).

Ejemplo 3

(2-dietilamino-etil) amida de ácido 5-(6-Benzoilamino-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico

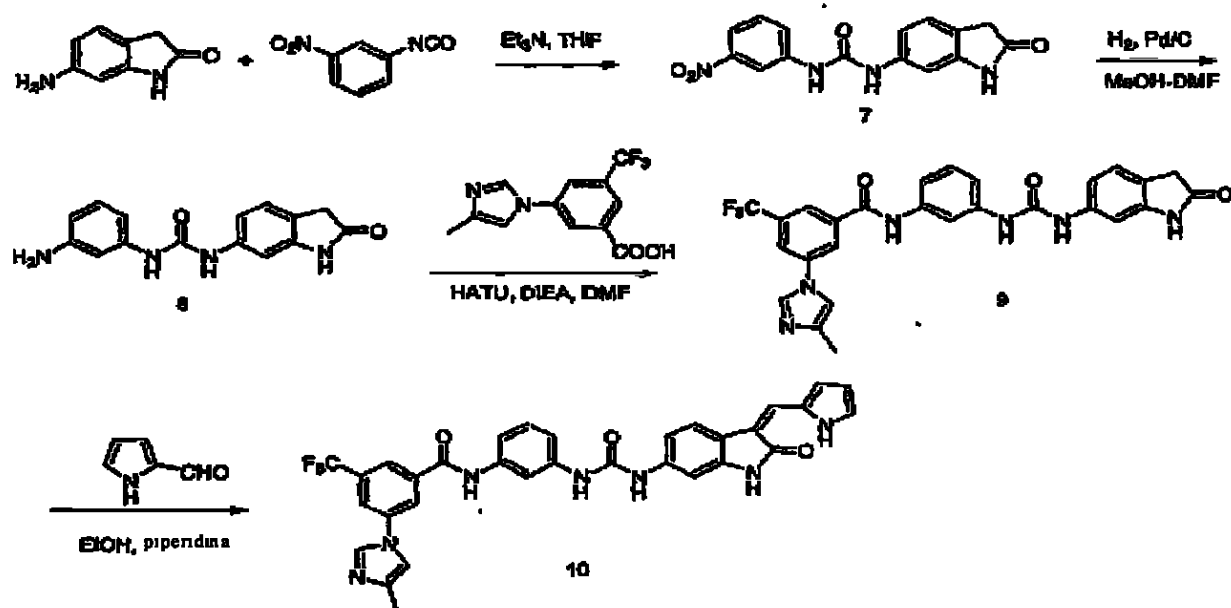


[00109] A una solución de N-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-benzamida (80 mg, 0.32 mmol) y ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-

pirrol-3-carboxílico (53 mg, 0.32 mmol) en etanol (8 ml) se agrega 4 gotas de piperidina. Esta se agita a 80° C durante 20 horas y luego se enfría a temperatura ambiente. Se recolecta el precipitado por filtración de vacío, se lava con una pequeña cantidad de etanol frío para dar ácido 5-(6-benzoilamino-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico crudo. Luego se disuelve este ácido carboxílico (20 mg, 0.050 mmol) en DMF (1 ml). También se agrega a esta reacción N,N-dietiletilenodiamina (17 mg, 0.15 mmol), N,N-diisopropiletilamina (19 mg, 0.15 mmol) y HATU (23 mg, 0.061 mmol). Esta se agita durante 2 horas y se concentra. Se obtiene el compuesto deseado después de purificación HPLC: ¹H RMN (DMSOd₆) δ 1.24 (t, 6H, J = 7.2 Hz), 2.43 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.20-3.24 (m, 6H), 3.57 (q, 2H, J = 5.4 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.53 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.73- 7.77 (m, 2H), 7.96 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 9.32 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 13.60 (s, 1H); LC-MS: 500.2 (MH⁺).

Ejemplo 4

3-(4-Metil-imidazol-1-il)-N-(3-(3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-ureido)-fenil)-5-triflucrometil-benzamida



Síntesis de 1-(3-nitro-fenil)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-urea (7)

[00110] A una solución de 6-amino-1,3-dihidro-indol-2-ona (0.15g, 1.0 mmol) y trietilamina (0.30 g, 3.0 mmol) en THF (10 ml) se agrega 1-isocianato-3-nitro-benceno (0.16 g, 1.0 mmol). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se recolecta el precipitado por filtración de vacío y se lava con etanol para dar el compuesto deseado como un sólido amarillo claro. LC-MS: 313.1 (MH⁺).

Síntesis de 1-(3-amino-fenil)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-urea (8)

[00111] Se disuelve 1-(3-nitro-fenil)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-urea (0.23 g, 0.74 mmol) en una mezcla de DMF-MeOH. Se agrega a esta solución Pd/C (10%, humedad, 0.10 g). Se coloca la reacción bajo un balón de hidrógeno y se agita durante 20 horas a temperatura ambiente. Se remueve el catalizador y se

evapora el solvente para dar 1-(3-amino-fenil)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-urea. LC-MS: 283.1 (MH⁺).

Síntesis de 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-{3-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-ureido]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida (9)

[00112] Se disuelve 1-(3-amino-fenil)-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-urea (75 mg, 0.27 mmol) en DMF (5 ml). Se agrega a esta solución ácido 3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoico (73 mg, 0.27 mmol), N,N-diisopropiletilamina (105 mg, 0.81 mmol) y HATU (0.10 g, 0.26 mmol). Esta se agita durante 24 horas y luego se concentra. Se obtiene 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-{3-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-ureido]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida después de purificación HPLC. LC-MS: 535.2 (MH⁺).

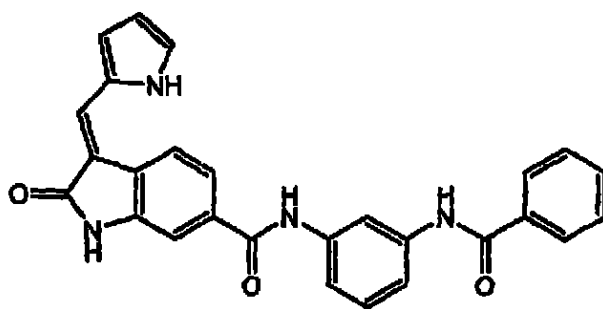
Síntesis de 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-(3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-ureido}-fenil)-5-trifluorometil-benzamida (10)

[00113] La benzamida anteriormente obtenida (25 mg, 0.047 mmol) se hace reaccionar con ácido 1H-pirrol-3-carboxílico (48 mg, 0.29 mmol) en etanol (2 ml) en la presencia de 2 gotas de piperidina a 80° C durante 12 horas. Esta se concentra y se obtiene el compuesto deseado después de purificación HPLC: ¹H RMN (DMSO-d₆) 2.20 (s, 3H), 6.32 (q, 1H, J = 2.4 Hz), 6.76 (s, 1H), 6.88 (dd, 1H, J₁ = 9.0 Hz, J₂ = 2.4 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.05 (s,

1H), 8.18 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 13.21 (s, 1H); LC-MS: 612.1 (MH⁺).

Ejemplo 5

(3-benzoilamino-fenil)-amida de ácido 2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico

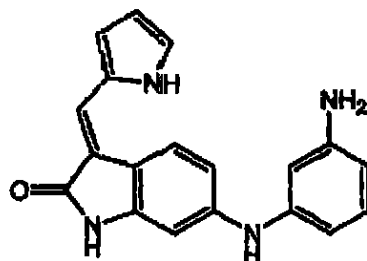


[00114] A una solución de ácido 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico (0.20 g, 1.1 mmol) en DMF (1 ml) se agrega N-(3-amino-fenil)-benzamida (0.26 g, 1.2 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0.44 g, 3.4 mmol) y HATU (0.47 g, 1.24 mmol). Se agita la reacción durante 20 horas y se concentra. Se purifica el residuo por HPLC (columna C₁₈, se eluye con CH₃CN-H₂O que contiene 0.05% de TFA) para dar (3-benzoilamino-fenil)-amida de ácido 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico como un sólido blancuzco. Esta amida (15 mg, 0.04 mmol) luego se calienta con 1H-pirrol-2-carbaldehído (6.0 mg, 0.06 mmol) en etanol (2 ml) en la presencia de 2 gotas de piperidina a 80° C durante 20 horas. Se concentra la mezcla y se obtiene el compuesto deseado después de purificación HPLC: ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 6.41 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.31 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.48-7.51 (m, 3H),

7.54 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.59 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.78 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.92 (s, 1H), 7.98 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 8.33 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 13.38 (s, 1H); LC-MS: 449.1 (MH^+).

Ejemplo 6

6-(3-Amino-fenilamino)-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-1,3-dihidro-indol-2-ona

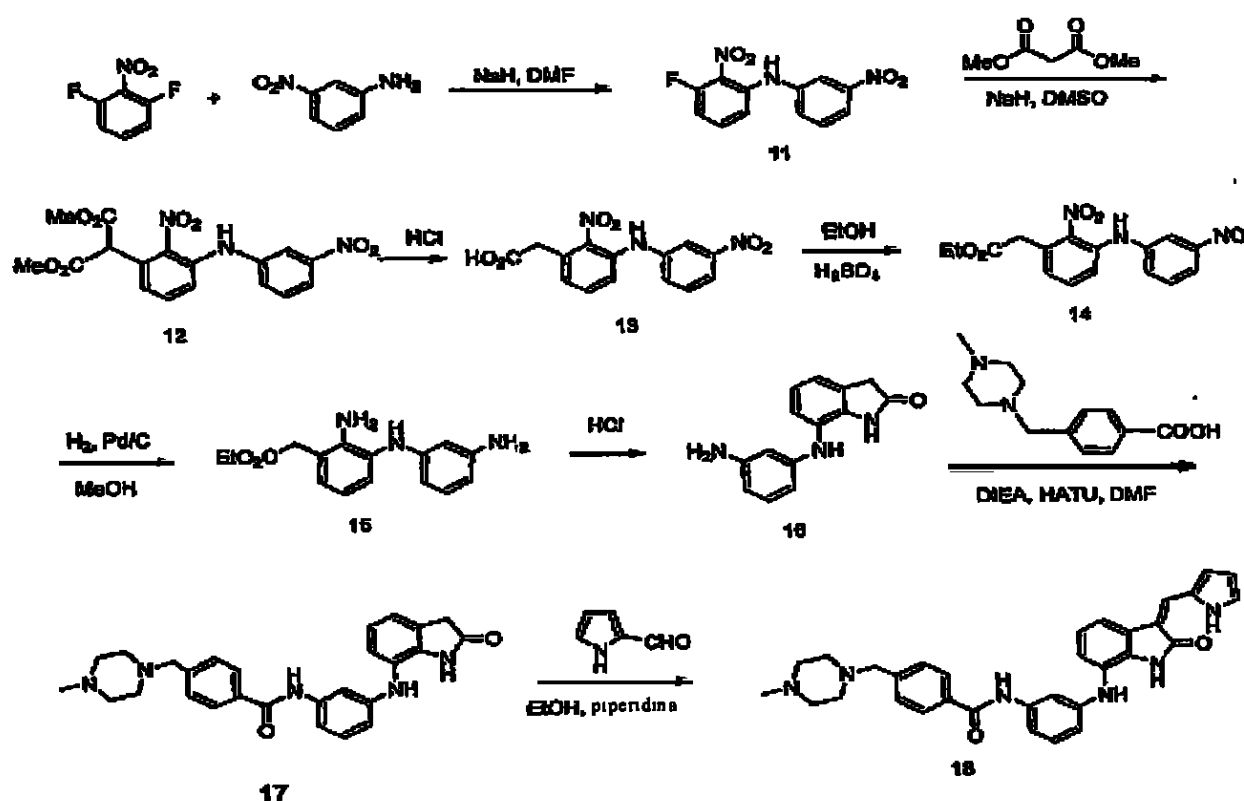


[00115] Una suspensión de 6-bromo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-1,3-dihidro-indol-2-ona (10 mg, 0.035 mmol), 1,3-diaminofenileno (4.5 mg, 0.042 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1.6 mg, 0.0017 mmol), bifenil-2-il-di-terc-butil-fosfano (2.1 mg, 0.007 mmol) y K_3PO_4 (37 mg, 0.17 mmol) en etilenglicol dimetil éter (1 ml) se calienta en vaso sellado a $85^\circ C$ durante 20 horas. Después de enfriar y diluir con acetato de etilo, se lava la capa orgánica con solución de NH_4Cl saturada, se seca y se remueve el solvente bajo vacío. Se purifica el residuo por HPLC (columna C_{18} , se eluye con CH_3CN-H_2O que contiene 0.05% de TFA) para dar el compuesto deseado como un sólido rojo: 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 5.21 (bs, 2H), 6.14 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 6.27-6.32 (m, 2H), 6.37-6.40 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.65 (ds 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.68-6.70 (m, 1H), 6.90

(t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.41 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.43 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 13.14 (s, 1H); LC-MS: 317.2 (MH⁺).

Ejemplo 7

4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-7-ilaminoi-fenil]-benzamida



Síntesis de (3-fluoro-2-nitro-fenil)-(3-nitro-fenil)-amina (11)

[00116] A una solución de 3-nitro-fenilamina (1.82 g, 0.013 mol) en DMF (8 ml) a 0° C se agrega NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 0.53 g, 0.013 mol). Se agita la reacción a esta temperatura durante 15 min. Posteriormente, se agrega lentamente una solución de 1,3-difluoro-2-nitro-benceno (0.70 g, 4.4 mmol)

en DMF (2 ml). Después de agitación durante 30 min adicionales, se vierte es una solución acuosa saturada de NH_4Cl . Por lo tanto se recolecta el precipitado formado por filtración de vacío. Se obtiene el compuesto deseado después de purificación por cromatografía de columna flash del precipitado (gel de sílice, eluido por Hexanos-acetato de etilo). ^1H RMN (CDCl_3) δ 6.77 (dd, 1H, $J_1 = 10$ Hz, $J_2 = 10.6$ Hz), 7.11 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.99 (dt, 1H, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz), 8.09 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.35 (bs, 1H); LC-MS: 278.0 (MH^+).

Síntesis de éster de dimetilo de ácido 2-[2-nitro-3-(3-nitro-fenilamino)-fenil]-malónico (12)

[00117] A una suspensión de NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 0.26 g, 11 mmol) en DMSO (30 ml) se agrega lentamente malonato de dimetilo (1.43 g, 11 mmol). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que, se agrega una solución de (3-fluoro-2-nitro-fenil)-(3-nitro-fenil)-amina (1.0 g, 3.6 mmol) en DMSO (5 ml). La reacción se lleva a 80°C y se agita durante 20 horas. Esta se vierte en NH_4Cl saturado y se extrae con acetato de etilo (30 ml x 3). Se combinan las capas orgánicas, se lavan con agua, solución salina y se secan con Na_2SO_4 . Se obtiene el compuesto deseado después de purificación del residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluido por Hexanos-acetato de etilo): LC-MS: 390.0 (MH^+).

Síntesis de ácido de [2-nitro-3-(3-nitro-fenilamino)-fenil]-acético (13)

[00118] Éster de dimetilo de ácido 2-[2-Nitro-3-(3-nitro-fenilamino)-fenil]-malónico (1.26 g, 3.24 mmol) se calienta en ácido clorhídrico 6 N (100 ml) a 110° C durante 10 horas. Este luego se enfría a temperatura ambiente; se recolecta el precipitado así formado por filtración de vacío para dar el compuesto deseado: LC-MS: 318.0 (MH⁺).

Síntesis de éster de ácido [2-nitro-3-(3-nitro-fenilamino)-fenil]-acético (14)

[00119] Se refluje ácido de [2-nitro-3-(3-nitro-fenilamino)-fenil]-acético (0.79 g, 2.5 mmol) en EtOH (50 ml) en la presencia de 0.5 ml de H₂SO₄ concentrado durante 2 horas. Este luego se concentra y se agrega al residuo NaHCO₃ saturado. Se extrae la mezcla con acetato de etilo (30 ml x 3). Se combinan las capas orgánicas y se secan con Na₂SO₄ para dar el compuesto deseado después de concentración: ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 3.92 (s, 2H), 4.20 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.92 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.03 (s, 1H), 8.17 (s, 1H); LC-MS: 346.0 (MH⁺)

Síntesis de éster de etilo de [2-amino-3-(3-amino-fenilamino)-fenil]-acético (15)

[00120] A una solución de éster de etilo de ácido de [2-nitro-3-(3-nitro-fenilamino)-fenil]-acético (0.62 g, 1.8 mmol) en etanol (50 ml) se agrega Pd/C (10%, humedad, 0.50 g). Esta se coloca bajo un balón de hidrógeno y se agita durante 20 horas. Se

filtra el catalizador y se remueve el solvente para dar el compuesto deseado: LC-MS: 286.1 (MH⁺).

Síntesis de 7-(3-amino-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona (16)

[00121] Se refluje éster de etilo de ácido [2-Amino-3-(3-amino-fenilamino)-fenil]-acético (0.50 g, 1.7 mmol) en ácido clorhídrico 1N durantr 30 minutos. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se basifica con Na₂CO₃ saturado. Luego se extrae la mezcla con acetato de etilo (30 ml x 3). Se combinan las capas orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, se eluye con acetato de etilo-metanol con 0.5% de NH₃) para dar el compuesto deseado. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 4.93 (s, 2H), 6.06 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 6.14 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.21 (s, 1H), 6.78 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.85 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 6.97 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 9.96 (s, 1H); LC-MS: 240.1 (MH⁺).

Síntesis de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-ilamino)-fenil]-benzamida (17)

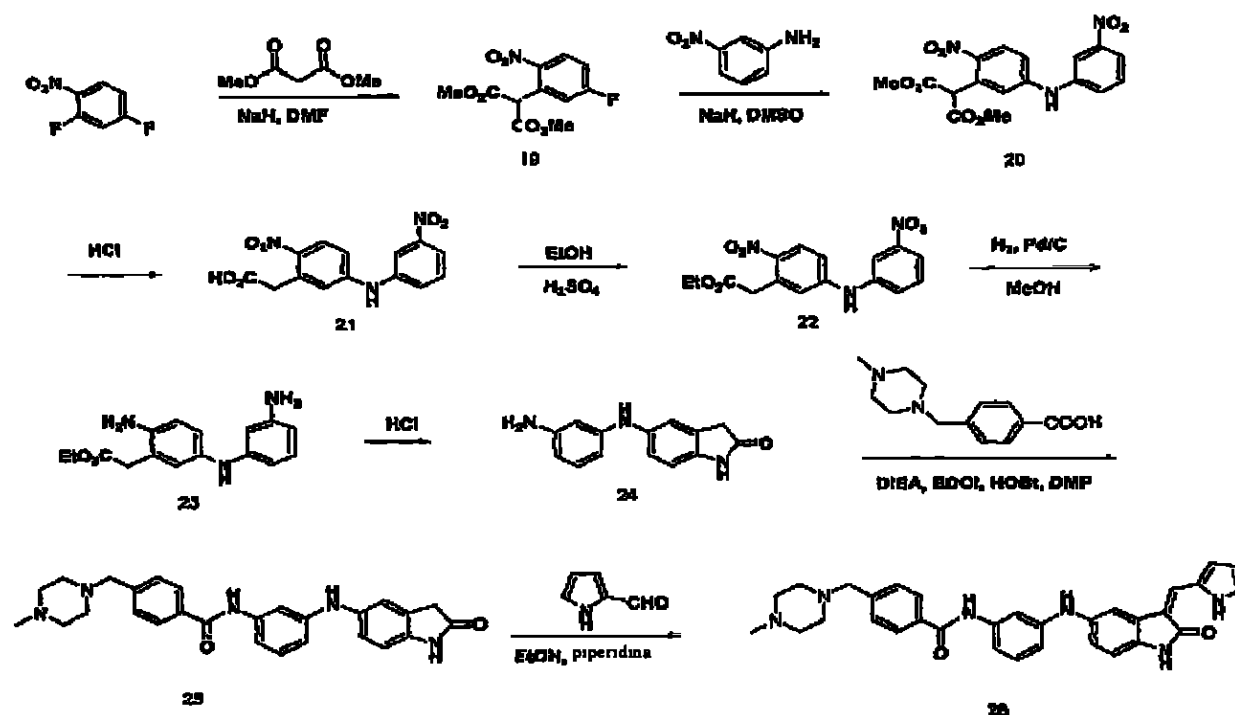
[00122] A una solución de 7-(3-amino-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona (80 mg, 0.33 mmol) en DMF (2ml) se agrega ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoico (113 mg, 0.37 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0.22 g, 1.67 mmol) y HATU (0.14 g, 0.37 mmol). Se agita la reacción durante 12 horas y se concentra. Se purifica el residuo por HPLC para producir el compuesto deseado: LC-MS: 456.2 (MH⁺).

Síntesis de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirro]-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-7-ilamino]-fenil}-benzamida (18)

[00123] Una solución de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-ilamino)-fenil]-benzamida (23 mg, 0.05 mmol) se calienta con 1H-pirrol-2-carbaldehído (5 mg, 0.05 mmol) en etanol (2 ml) en la presencia de 2 gotas de piperidina durante 12 horas. Esta luego se concentra y se purifica por HPLC para dar el compuesto deseado: ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2.40-2.48 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.96-3.08 (m, 4H), 3.36-3.46 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.71 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.85 (s, 1H), 6.97 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.19 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.30 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.36 (s, 1H), 7.47 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.53 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 10.13 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 13.36 (s, 1H); LC-MS: 533.2 (MH⁺).

Ejemplo 8

4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilaminol-fenil]-benzamida



Síntesis de éster de dimetilo de ácido 2-(5-fluoro-2-nitro-fenil)-malónico (19)

[00124] A una mezcla de malonato de dimetilo (6.24 g, 46.7 mmol) y carbonato de potasio (6.51 g, 47.2 mmol) en DMF (20 ml) se agrega 2,4-difluoronitrobenzeno (5.00 g, 30.8 mmol). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se lleva a 60° C. Después de agitación durante 1 hora, esta se enfría a temperatura ambiente y se agrega HCl 1 N (100 ml). Se extrae la mezcla con acetato de etilo (80 ml x 2). Se combinan las capas orgánicas, se secan y se concentran. Se obtiene el compuesto deseado después de purificación por cromatografía de columna flash (gel de sílice, se eluye con Hexanos-acetato de etilo): ¹H RMN (CDCl₃) δ 3.82 (s, 6H), 5.40 (s, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 8.16 (dd, 1H, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 8.8 Hz); LC-MS: 272.1 (MH⁺).

Síntesis de éster de dimetilo de ácido 2-[2-nitro-5-(3-nitro-fenilamino)-fenil]-malónico (20)

[00125] A una solución de 3-nitro-fenilamina (2.08 g, 15.1 mmol) en DMSO (40 ml) se agrega NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 0.60 g, 15 mol). Se agita la reacción a esta temperatura durante 30 minutos. Después que se agrega lentamente una solución de éster de dimetilo de ácido 2-(5-fluoro-2-nitro-fenil)-malónico (1.36 g, 5.02 mmol) en DMSO (10 ml). Se agita la reacción a 80° C durante 24 horas, y se vierte en una solución saturada de NH₄Cl (150 ml). Se extrae la mezcla con acetato de etilo (100 ml x 3). Se filtra el insoluble. Se combinan las capas orgánicas, se secan y se concentran. Se obtiene el éster deseado después de purificación por cromatografía de columna flash (gel de sílice, eluido por Hexanos- acetato de etilo): LC-MS: 390.1 (MH⁺).

Síntesis de ácido [2-nitro-5-(3-nitro-fenilamino)-fenil]-acético (21)

[00126] Una solución de éster de dimetilo de ácido 2-[2-nitro-5-(3-nitro-fenilamino)-fenil]-malónico (0.68 g, 1.7 mmol) en ácido clorhídrico 6 N (20 ml) se calienta a 110° C durante 10 horas. Esta luego se enfría a temperatura ambiente y se extrae la mezcla con acetato de etilo (100 ml x 3). Se combinan las capas orgánicas, se secan, se concentran para dar ácido [2-nitro-5-(3-nitro-fenilamino)-fenil]-acético crudo: LC-MS: 318.0 (MH⁺).

Síntesis de éster de etilo de ácido [2-nitro-5-(3-nitro-fenilamino)-fenil]-acético (22)

[00127] Una solución de ácido [2-nitro-5-(3-nitro-fenilamino)-fenil]-acético (0.49 g, 1.5 mmol) en EtOH (20 ml) se refluje en la presencia de 0.2 ml de H₂SO₄ concentrado durante 3 horas antes se concentra. Se agrega al residuo NaHCO₃ saturado. Se extrae la mezcla con acetato de etilo (30 ml x 3). Se combinan las capas orgánicas y se secan con Na₂SO₄ para dar éster de etilo de ácido [2-nitro-5-(3-nitro-fenilamino)-fenil]-acético: LC-MS: 346.0 (MH⁺).

Síntesis de éster de etilo de ácido [2-amino-5-(3-amino-fenilamino)-fenil]-acético (23)

[00128] A una solución de éster de etilo de ácido [2-nitro-5-(3-nitro-fenilamino)-fenil]-acético (0.36 g, 1.0 mmol) en metanol (10 ml) se agrega Pd/C (10%, humedad, 0.1 g). Se coloca la reacción bajo un balón de hidrógeno y se agita durante 20 horas. Se filtra el catalizador y se remueve el solvente para dar el compuesto deseado. LC-MS: 286.1 (MH⁺).

Síntesis de 5-(3-amino-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona (24)

[00129] La amina obtenida anteriormente se refluje en ácido clorhídrico 1N durante 30 min. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se basifica con Na₂CO₃ saturado. Luego se extrae la mezcla con acetato de etilo (30 ml x 3). Se combinan las capas orgánicas, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, se eluye con acetato de etilo-metanol con 0.5% NH₃) para

dar el compuesto deseado. Se purifica una muestra analítica por HPLC (columna C_{18} , se eluye con CH_3CN-H_2O que contiene 0.05% de TFA): 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 3.44 (s, 2H), 6.41 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.61 (s, 1H), 6.64 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.75 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.92 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 6.99 (s, 1H), 7.10 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.99 (bs, 1H), 10.3 (s, 1H); LC-MS: 240.1 (MH^+).

Síntesis de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-fenil]-benzamida (25)

[00130] A una solución de 5-(3-amino-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona (20 mg, 0.083 mmol) en DMF (2ml) se agrega ácido 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoico (31 mg, 0.1 mmol), N,N-diisopropiletilamina (54 mg, 0.42 mmol), EDCI (32 mg, 0.17 mmol) y HOBt (11 mg, 0.083 mmol). Se agita la reacción durante 12 horas y se concentra. Se purifica el residuo por HPLC para producir el compuesto deseado: LC-MS: 456.2 (MH^+).

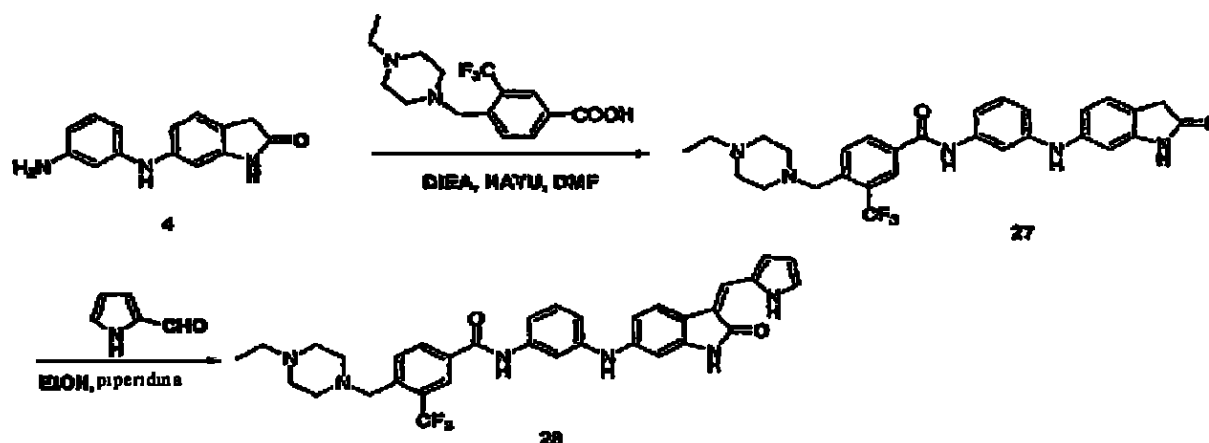
Síntesis de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino]-fenil}-benzamida (26)

[00131] A una solución de 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino)-fenil]-benzamida (23 mg, 0.05 mmol) en etanol (2ml) se agrega 1H-pirrol-2-carbaldehído (16 mg, 0.17 mmol) y 2 gotas de piperidina. Se refluje la reacción durante 12 horas y luego se concentra. El compuesto deseado después de purificación HPLC: 1H RMN ($DMSO-d_6$) δ 2.44-2.52 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.98-3.10 (m, 2H), 3.18-3.22 (m, 2H), 3.38-

3.42 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 6.32-6.36 (m, 1H), 6.61-6.69 (m, 1H), 6.81-6.82 (m, 2H), 6.92 (dd, 1H, $J_1 = 8.8$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz), 7.12-7.18, (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.46 (dd, 2H, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz), 7.48 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 8.01 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 13.39 (s, 1H); LC-MS: 533.2 (MH^+).

Ejemplo 9

4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenilo}-3-trifluorometil-benzamida



Síntesis de 4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-N-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (27)

[00120] A una solución de 6-(3-amino-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona (120 mg, 0.50 mmol, preparada como se describe en el Ejemplo 1) y clorhidrato de ácido 4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-benzoico (213 mg, 0.60 mmol) en DMF (5 mL) se agrega N,N-diisopropiletilamina (437 μ L, 2.5 mmol) seguido por

adición de HATU (191 mg, 0.50 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se diluye la mezcla con EtOAc y se lava con 10% de solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y solución salina. Se separa la capa orgánica, se seca sobre MgSO_4 , y se concentra. Se purifica el crudo por cromatografía de columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}=9:1$) para dar el compuesto deseado. LC-MS: 538.2 (MH^+).

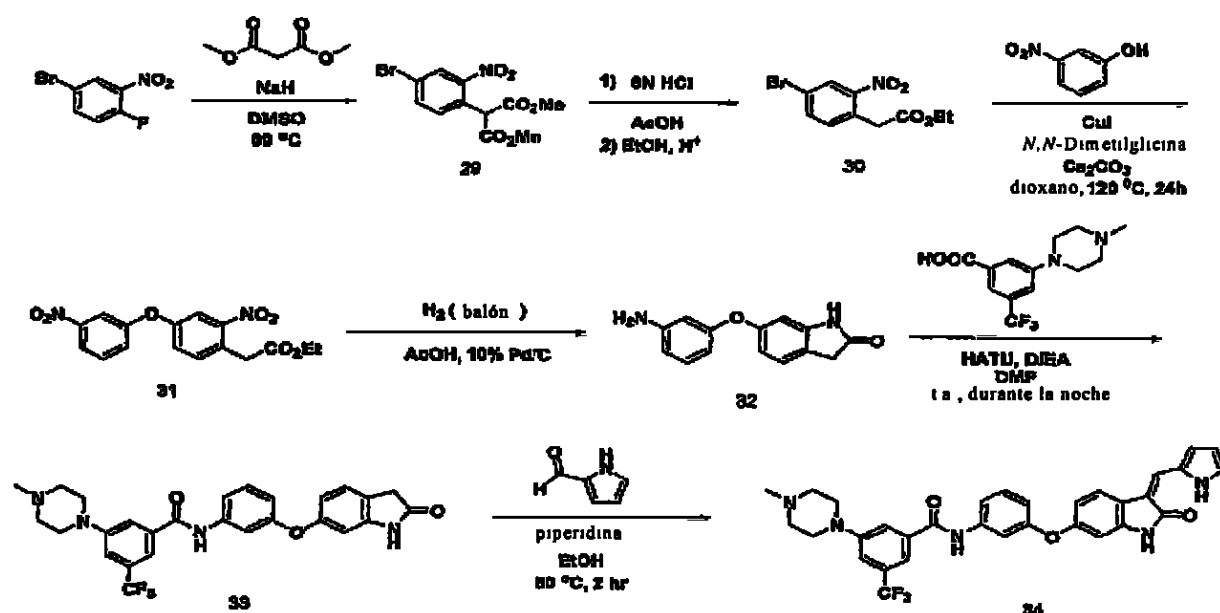
Síntesis de 4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida

(28)

[00121] A una suspensión de 4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-N~[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-fenil]-3-trifluorometil-benzamida (200 mg, 0.372 mmol) en EtOH (10 mL) se agregan pirrol-2-carboxaldehído (42 mg, 0.446 mmol) y piperidina (74 μL , 0.74 mmol). Se calienta la mezcla a 80 ° C durante 2 horas. Se evapora todo el solvente hasta secado. Se recristaliza el crudo en EtOH para dar 136 mg del compuesto deseado: ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.74 (s, 1 H), 10.34 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.18-8.24 (m, 2 H), 7.92 (d, 1 H); 7.67 (s, 1 H), 7.46-7.50 (t, 2 H), 7.24-7.28 (m, 3 H), 6.84 (d, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.72 (m, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 6.29-6.31 (m, 1 H), 3.69 (s, 2 H), 3.30 (s, 2 H), 2.30-2.48 (m, 8H), 1.00 (t, 3H); LC-MS: 615.3 (MH^+).

Ejemplo 10

3-(4-Metil-piperazin-1-il)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida



Síntesis de éster de dimetilo de ácido 2-(4-Bromo-2-nitro-fenil)-malónico (29)

A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 972 mg, 24.3 mmol) en DMSO (16 mL) se agrega malonato de dimetilo (2.78 mL, 24.3 mmol). Se calienta la mezcla a 60 ° C durante 10 min y luego se enfría a temperatura ambiente antes se agrega 4-bromo-1-fluoro-2-nitro-benceno (1.0 mL, 8.1 mmol). La mezcla resultante se calienta a 60 ° C durante 3 hr y luego se apaga con solución de NH₄Cl acuosa saturada. Se extrae la mezcla con EtOAc, se lava con solución salina, se seca sobre MgSO₄, y se concentra. El crudo se utiliza sin purificación adicional.

Síntesis de éster de etilo de ácido (4-Bromo-2-nitro-fenil)-acético (30)

A una suspensión de éster de dimetilo de ácido 2-(4-bromo-2-nitro-fenil)-malónico (crudo, 8.1 mmol) en ácido acético (10 mL) se agrega HCl 6N (10 mL). Se calienta la mezcla a 110 ° C durante la noche (aproximadamente 15 hr). Se evapora la mezcla de reacción hasta secado. Se utiliza el crudo en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución del crudo en etanol (40 mL) se agrega H₂SO₄ concentrado (3 gotas) y se calienta la mezcla de reacción resultante a reflujo durante la noche. Se remueve el solvente bajo presión reducida. Este se purifica por cromatografía de columna flash. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (s, 1 H), 7.72-7.7 (m, 1 H), 7.26-7.22 (m, 1 H), 4.23-4.13 (q, 2 H), 3.97 (s, 2 H), 1.29-1.23 (t, 3 H).

Síntesis de éster de etilo de ácido [2-Nitro-4-(3-nitro-fenoxi)-fenil]-acético (31).

Se carga en un tubo sellado con 3-nitrofenol (83 mg, 0.6 mmol), éster de etilo de ácido (4-bromo-2-nitro-fenil)-acético (180 mg, 0.63 mmol), yoduro de cobre (12 mg, 0.06 mmol), N.N-dimetilglicina (23 mg, 0.2 mmol), Cs₂CO₃ (400 mg, 1.2 mmol) en 1,4-dioxano. Se agita la mezcla resultante a 120 ° C durante 24 h. se diluye la mezcla de reacción con agua y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica, se concentra, y se purifica por cromatografía de columna flash (DCM/Hexano=9:1) para dar 130 mg del producto deseado (rendimiento 62%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.97 (m, 1 H), 7.82-7.81 (m, 1 H), 7.70- 7.69 (m, 1 H),

7.53-7.49 (m, 1 H), 7.34-7.30 (m, 1 H), 7.22-7.19 (m, 1 H), 4.14-4.09 (m, 2 H), 3.94 (s, 2 H), 1.23-1.18 (m, 3 H). LC/MS: 347.2 (MH⁺).

Síntesis de 6-(3-Amino-fenoxi)-1,3-dihidro-indol-2-ona (32).

A una solución de éster de etilo de ácido [2-nitro-4-(3-nitro-fenoxi)-fenil]-acético (496 mg, 1.4 mmol) en ácido acético (5 mL) se agrega 10% de Pd/C (48 mg). Se agita la mezcla bajo hidrógeno (balón) durante la noche. Se filtra el catalizador y se evapora el solvente hasta secado. Se purifica el producto crudo por cromatografía de columna (EtOAc/Hexano=9:1) para dar 120 mg del producto deseado (rendimiento 50%). LC/MS: 242.2 (MH⁺).

Síntesis de 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-fenil]-5-trifluorometil-benzamida (33)

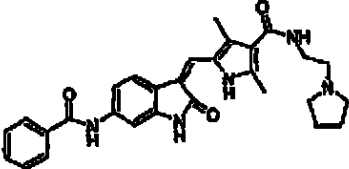
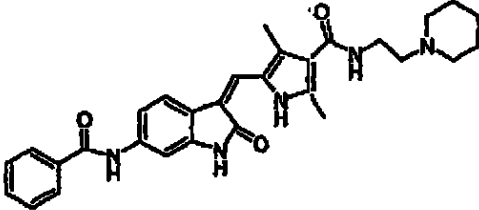
A una solución de 6-(3-amino-fenoxi)-1,3-dihidro-indol-2-ona (200 mg, 0.83 mmol) y clorhidrato de ácido 3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzoico (291 mg, 0.89 mmol) en DMF (10 mL) se agrega *N,N*-diisopropiletilamina (164 µL, 1 mmol) seguido por adición de HATU (380 mg, 1 mmol). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se diluye la mezcla con EtOAc y se lava con 10% solución de Na₂S₂O₃ acuosa y solución salina. Se separa la capa orgánica, se seca sobre MgSO₄, y se concentra. Se utiliza el crudo (310 mg) en la siguiente etapa sin purificación adicional. LC/MS: 511.2 (MH⁺).

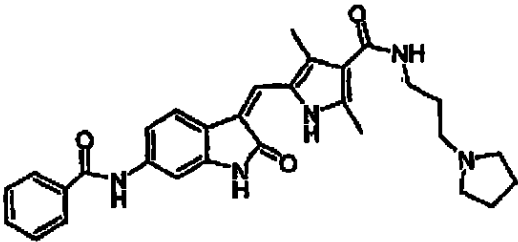
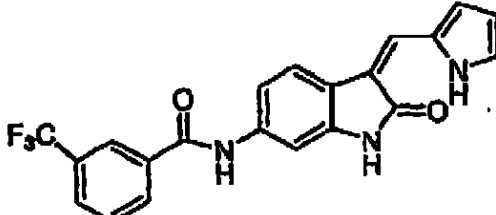
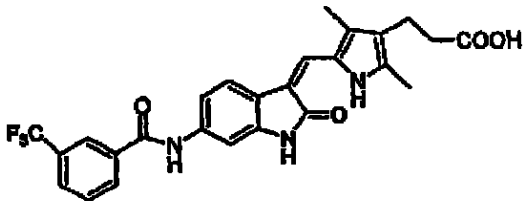
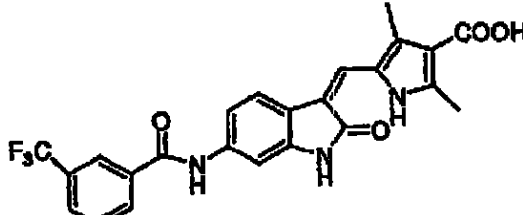
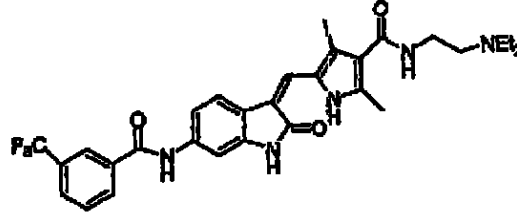
Síntesis de 3-(4-Metil-piperazin-1-il)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida (34)

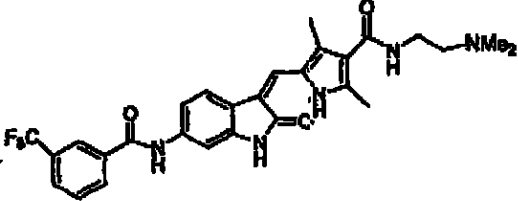
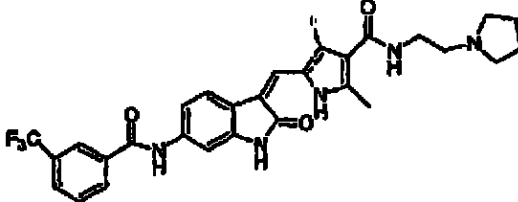
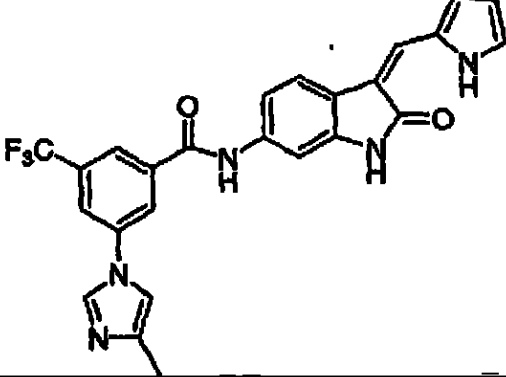
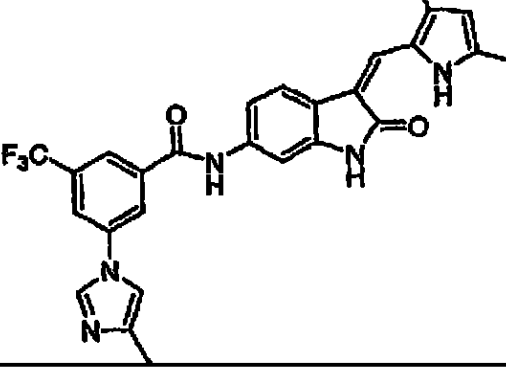
A una suspensión de 3-(4-metil-imidazol-1-il)-N-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-fenil]-5-trifluorometil-benzamida (306 mg, cruda, 0.6 mmol) en EtOH (20 mL) se agregan pirrol-2-carboxaldehído (69 mg, 0.72 mmol) y piperidina (120 μ L, 1.2 mmol). Se calienta la mezcla a 80° C durante 2 horas. Se evapora todo el solvente hasta secado. Se purifica el crudo por prep-LC/MS para dar 200 mg del producto deseado en Forma de sal de TFA. Luego se convierte la sal de TFA a sal de HCl. ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.90 (s, 1 H), 10.38 (s, 1 H), 7.72-7.70 (m, 1 H), 7.66-7.64 (m, 2 H), 7.59-7.57 (m, 2 H); 7.52-7.51 (m, 1 H), 7.41-7.33 (m, 3 H), 6.82-6.81 (m, 2 H), 6.71 (dd, 1 H), 6.51 (d, 1 H), 6.36-6.34 (m, 1 H), 3.33-3.30 (m, 4 H), 2.48-2.44 (m, 4 H), 2.28 (s, 3 H). LC/MS: 588.2 (MH^+).

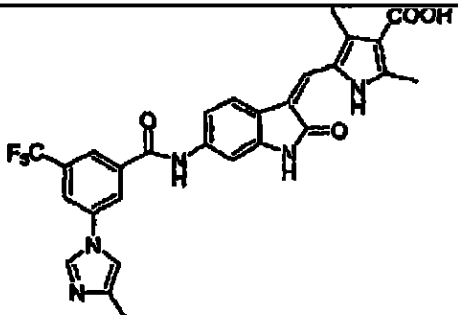
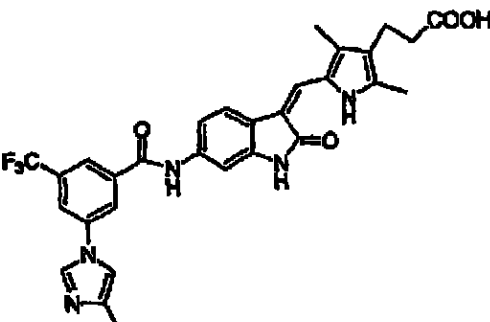
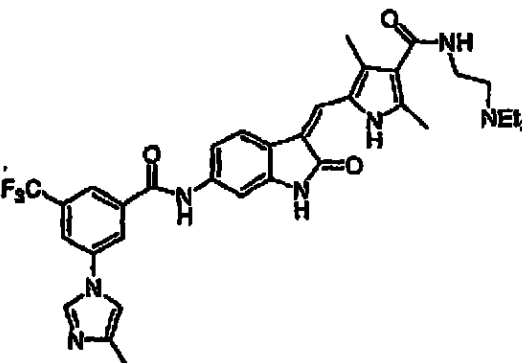
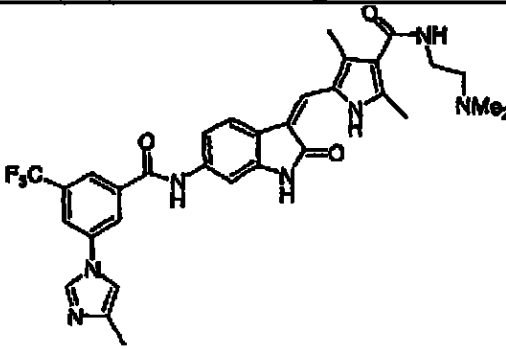
[00132] Al repetir los procedimientos descritos en los anteriores ejemplos, utilizando materiales de partida apropiados los siguientes compuestos de fórmula I, se obtienen como se identifica en la Tabla 1.

Tabla 1

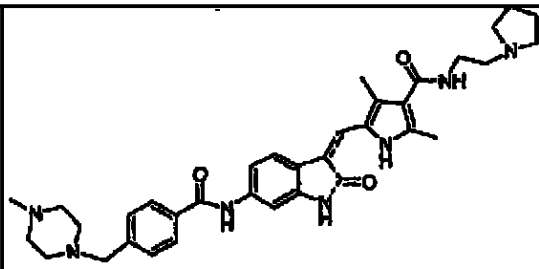
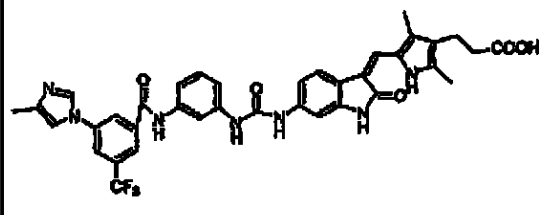
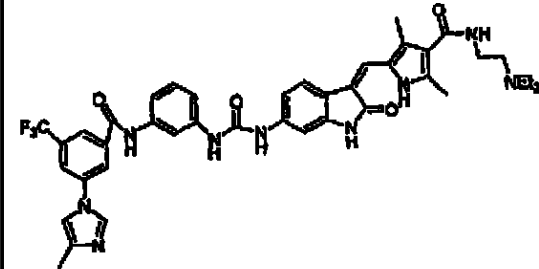
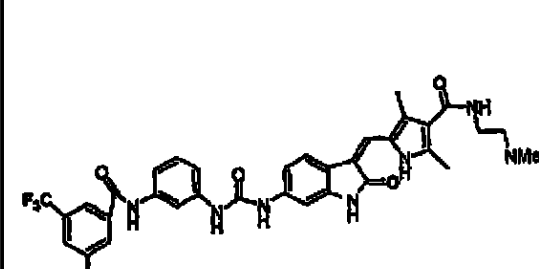
Compuesto Número	Estructura	Datos Físicos ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) and/or MS (m/z)
11		¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.86-1.92 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.44 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.04-3.12 (m, 2H), 3.33 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 3.56 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 3.64-3.69 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.53 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.72 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 7.74 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.95 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 9.62 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 13.60 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 498.2.
12		¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.38-1.44 (m, 1H), 1.62-1.72 (m, 3H), 1.82-1.88 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.92-3.00 (m, 2H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.52-3.58 (m, 2H), 3.59 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.53 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.74 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.76 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 7.96 (d, 2H, J = 6.6 Hz), 9.26 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 13.59 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 512.2.
		¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.84-

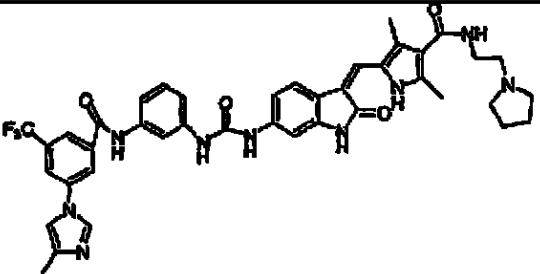
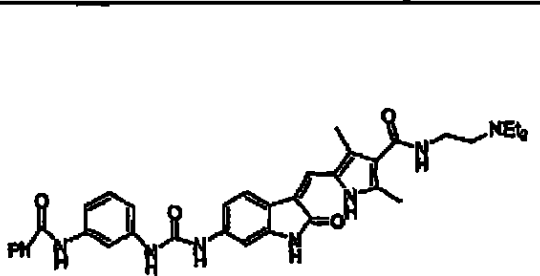
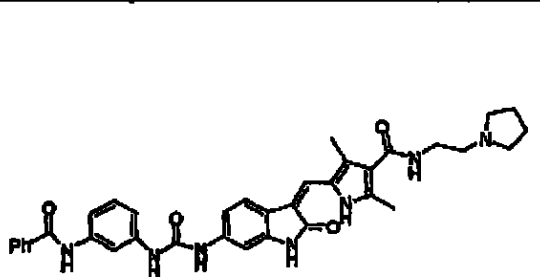
13		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 1.92 (m, 4H), 1.98-2.04 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.98-3.04 (m, 2H), 3.16-3.20 (m, 2H), 3.31 (q, 2H, J = 5.4 Hz), 3.56-3.60 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.53 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.59 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.93 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 9.61 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 13.56 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 512.2.
14		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 6.34 (q, 1H, J = 1.6 Hz), 6.80 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H, J ₁ = 8.0 Hz, J ₂ = 1.6 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.66 (s, 1H), 7.79 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.26 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.29 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 13.26 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 398.0.
15		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 6.224 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.61 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.76-2.82 (m, 2H), 7.33 (dd, 1H, J ₁ = 8.0 Hz, J ₂ = 1.2 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.57 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.78 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.27 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.30 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 13.27 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 498.1.
16		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 6.249 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 7.37 (dd, 1H, J ₁ = 8.0 Hz, J ₂ = 1.2 Hz), 7.60 (s, 2H), 7.78 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.79 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.26 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.29 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 13.72 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 470.0.
17		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 6.123 (t, 6H, J = 7.2 Hz), 2.43 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.18-3.28 (m, 6H), 3.37 (q, 2H, J = 5.6 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.76-7.81 (m, 3H), 7.97 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.27 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.29 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 13.61 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 568.2.

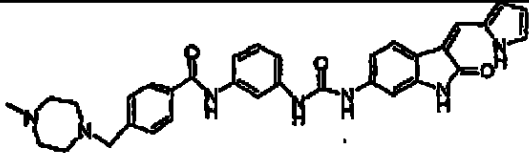
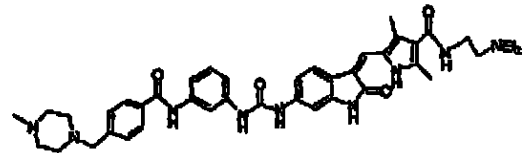
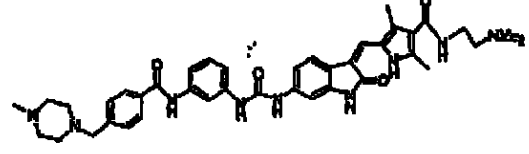
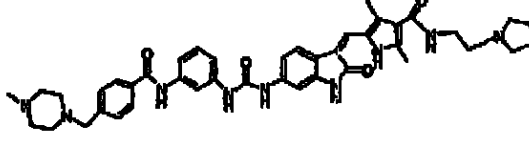
18		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.44 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.87 (d, 6H, J = 3.2 Hz), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.57 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 7.37 (dd, 1H, J ₁ = 8.0 Hz, J ₂ = 2.0 Hz), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.73-7.81 (m, 3H), 7.97 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.27 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.29 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 13.60 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 540.1.
19		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.82-1.92 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.00-3.12 (m, 2H), 3.32 (q, 2H, J = 5.6 Hz), 3.56 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 3.60-3.72 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.73-7.81 (m, 3H), 7.97 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.27 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.29 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 13.60 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 566.2.
20		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.20 (s, 3H), 6.35 (q, 1H, J = 1.8 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 13.25 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 478.1.
21		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.20 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 6.0 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H, J ₁ = 8.0 Hz, J ₂ = 1.6 Hz), 7.51 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.72 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.11 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 13.25 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 506.1.
		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.20 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 7.35 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.61 (s,

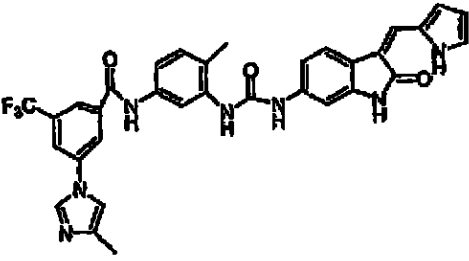
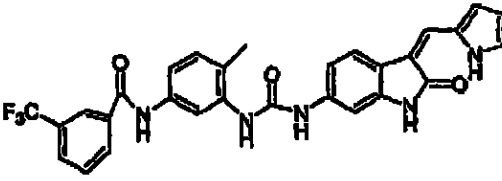
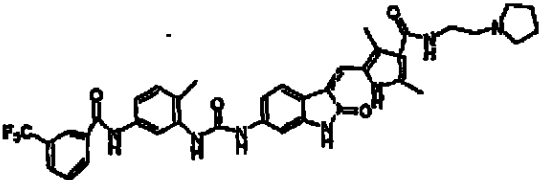
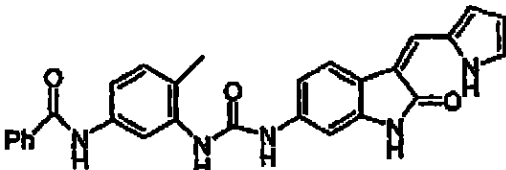
22		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.20 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 7.33 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.51 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.70-7.72 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 12.0 (bs, 1H), 13.72 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 550.1.
23		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.20 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 7.33 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.51 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.70-7.72 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 12.1 (bs, 1H), 13.29 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 578.1.
24		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.23 (t, 6H, J = 7.6 Hz), 2.32 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.20-3.28 (m, 6H), 3.54-3.67 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.78-7.82 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 9.27 (s, 2H), 9.33 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 13.60 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 648.2.
25		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.34 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.87 (s, 6H), 3.26 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.57 (s, 2H, J = 6.4 Hz), 7.36 (dd, 1H, J ₁ = 8.0 Hz, J ₂ = 1.6 Hz), 7.59-7.61 (m, 2H), 7.77 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.10 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 13.60 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 620.2.
		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.82-1.92 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.44 (s,

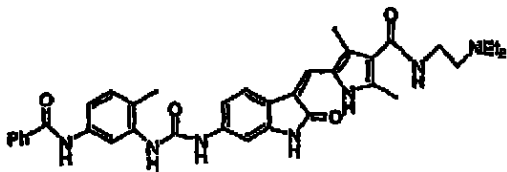
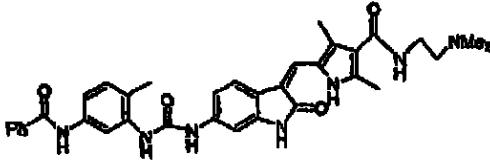
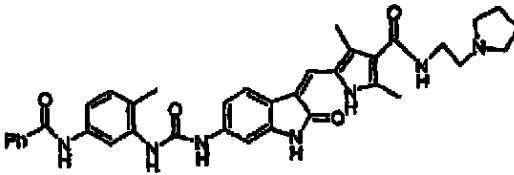
26		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.79 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.04-3.12 (m, 4H), 3.32 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.56 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.76 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.09 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 13.60 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 646.2.
27		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.79 (s, 3H), 2.48-2.52 (m, 2H), 2.98-3.12 (m, 4H), 3.36-3.44 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.50 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.75-7.61 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.96 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 10.28 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 13.25 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 442.1.
28		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.23 (t, 6H, J = 6.6 Hz), 2.43 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.93-3.12 (m, 4H), 3.20-3.27 (m, 6H), 3.36-3.44 (m, 2H), 3.57 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 3.64-3.68 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 7.37 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.49 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.73-7.76 (m, 2H), 7.96 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 9.36 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 13.60 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 612.3.
29		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.43 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.87 (d, 6H, J = 3.6 Hz), 2.96-3.10 (m, 4H), 3.24-3.28 (m, 2H), 3.26-3.46 (m, 2H), 3.57 (q, 2H, J = 5.4 Hz), 3.64-3.68 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 7.37 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.49 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.73-7.76 (m, 2H), 7.96 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 9.56 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 13.60 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 584.3.
30		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.84-1.92 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.94-3.04 (m, 2H), 3.04-3.12 (m, 4H),

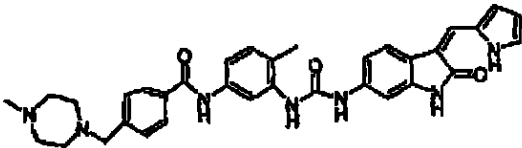
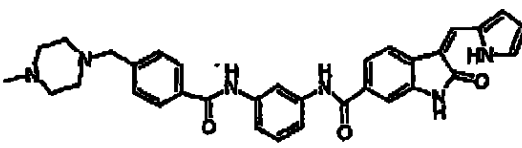
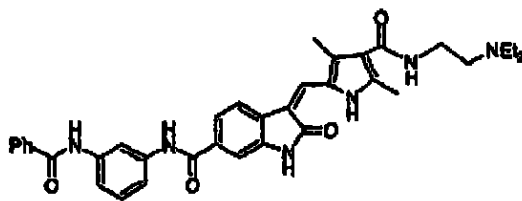
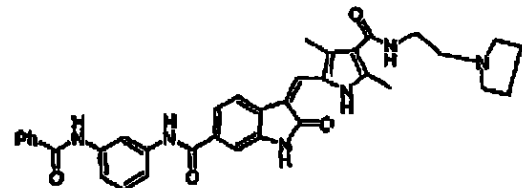
		3.32 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 3.36-3.46 (m, 2H), 3.56 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 3.64-3.70 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 7.37 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.49 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.72-7.76 (m, 2H), 7.96 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 9.69 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 13.60 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 610.3.
31		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 2.24 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.64 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.99 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 6.91 (dd, 1H, J ₁ = 8.0 Hz, J ₂ = 1.6 Hz), 7.20 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.60-7.64 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 13.21 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 712.2.
32		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 8.124 (t, 6H, J = 7.8 Hz), 2.34 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.20-3.26 (m, 6H), 3.58 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 6.98 (dd, 1H, J ₁ = 7.8 Hz, J ₂ = 1.8 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.29 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.75 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.07 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.59 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 13.55 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 782.3.
33		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 8.233 (t, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.87 (s, 6H), 3.26 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 3.58 (q, 2H, J = 5.4 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.29 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.34 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.71 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 8.06 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 13.55 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 754.2.

34		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.84-1.90 (m, 2H), 2.00-2.06 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.04-3.12 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 2H), 3.57 (q, 2H, J = 5.4 Hz), 3.64-3.68 (m, 2H), 6.99 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.29 (t, 1H, J = 9.0 Hz), 7.34 (s, 1H), 7.44 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.71 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 8.06 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.58 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 13.55 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 780.3.
35		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.24 (q, 6H, J = 5.4 Hz), 2.42 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 3.20-3.28 (m, 6H), 3.58 (q, 2H, J = 5.4 Hz), 6.95 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.24 (d, 2H, J = 4.2 Hz), 7.34 (s, 1H), 7.38 (t, 1H, J = 4.2 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.53 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 7.59 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.74 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 7.96 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 8.01 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 13.56 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 634.2.
36		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.84-1.90 (m, 2H), 2.00-2.06 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.04-3.10 (m, 2H), 3.32-3.36 (m, 2H), 3.56 (q, 2H, J = 5.4 Hz), 3.62-3.68 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.24 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 7.34 (s, 1H), 7.38 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.53 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 7.59 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.66 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 7.70 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 7.96 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 8.01 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 13.55 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 632.2.
37		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.80 (s, 3H), 2.98-3.04 (m, 4H), 3.02-3.12 (m, 2H), 3.36-3.46 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.21 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.24 (t, 1H,

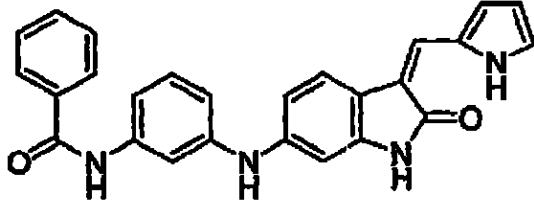
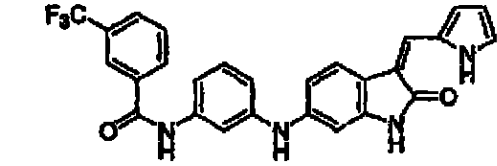
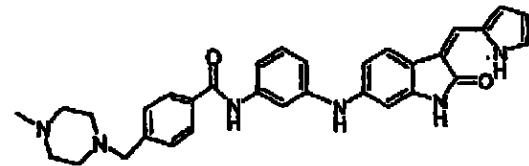
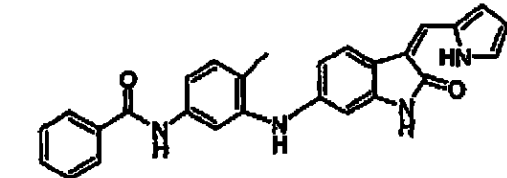
		$J = 6.6 \text{ Hz}$, 7.30 (s, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.49-7.52 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.98 (d, 2H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.02 (s, 1H), 8.35 (bs, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 13.21 (s, 1H); m/z $[M^+ + 1]$ 576.2.
38		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.23 (t, 6H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 2.42 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.98-3.16 (m, 4H), 3.20-3.26 (m, 6H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.57 (q, 2H, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 3.62-3.70 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 6.96 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.49 (d, 2H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.49 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.76 (t, 1H, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 7.97 (d, 2H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.01 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 13.56 (s, 1H); m/z $[M^+ + 1]$ 746.3.
39		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.42 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.86 (d, 6H, $J = 3.6 \text{ Hz}$), 2.96-3.02 (m, 2H), 3.00-3.10 (m, 2H), 3.24-3.28 (m, 2H), 3.36-3.46 (m, 2H), 3.57 (q, 2H, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 3.64-3.68 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 6.97 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.48 (d, 2H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.49 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.72 (t, 1H, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 7.97 (d, 2H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.01 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 13.55 (s, 1H); m/z $[M^+ + 1]$ 718.3.
40		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.86-1.90 (m, 2H), 2.00-2.06 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.04-3.10 (m, 4H), 3.32 (q, 2H, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 3.36-3.44 (m, 2H), 3.56 (q, 2H, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 3.62-3.70 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 6.96 (d, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.49 (d, 2H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.50 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.72 (t, 1H, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 7.97 (d, 2H, $J = 8.4$

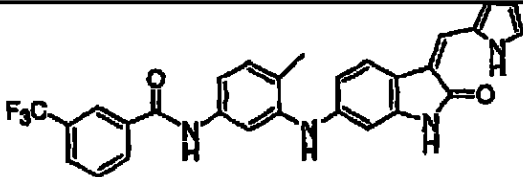
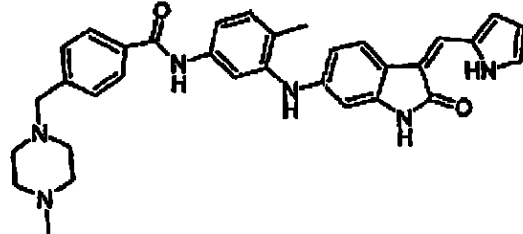
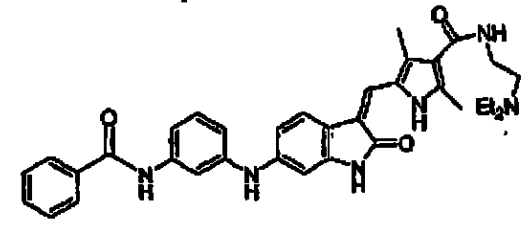
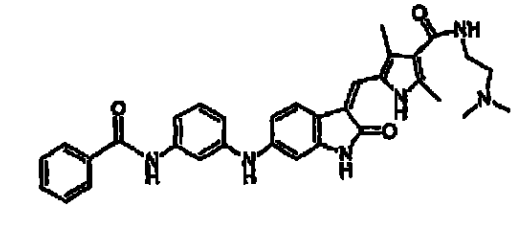
		¹ H, 8.01 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 13.55 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 744.2.
41		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.25 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 6.33 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.92 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.30 (s, 1H), 7.39 (t, 1H, J = 4.8 Hz), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 13.21 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 626.2.
42		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.24 (s, 3H), 6.33 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.16 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.50 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.78 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.01 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 13.21 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 546.1.
43		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.84-1.92 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.00-3.08 (m, 2H), 3.40-3.44 (m, 2H), 3.57 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 3.58-3.64 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.14 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.35 (s, 1H), 7.46 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.67 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.74-7.80 (m, 2H), 7.95 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.13 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 13.53 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 714.2.
44		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.22 (s, 3H), 6.32 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.30 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.46 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.51-7.54 (m, 3H), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.97 (d, 2H, J = 8.4

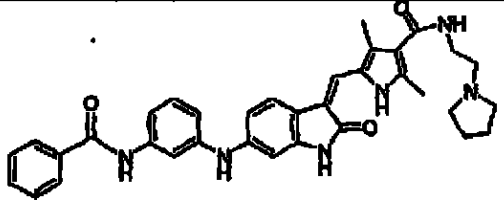
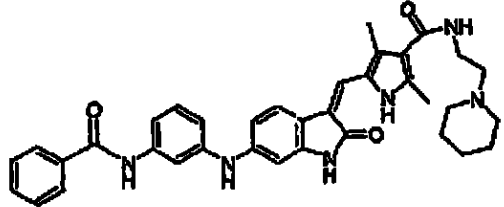
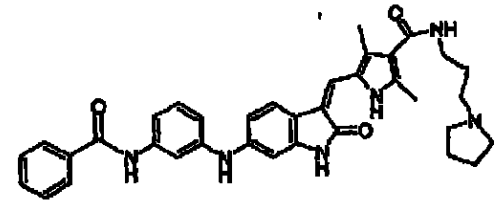
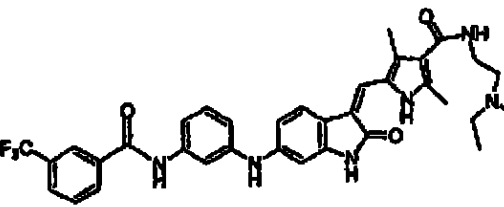
		Hz), 8.28 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 13.21 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 471.8.
45		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.23 (t, 6H, J = 6.8 Hz), 2.22 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.18-3.26 (m, 6H), 3.57 (q, 2H, J = 5.6 Hz), 6.95 (dd, 1H, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 1.6 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.44 (dd, 1H, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 1.6 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.53 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.68 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.73 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 7.97 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 8.01 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.24 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 13.55 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 648.3.
46		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.22 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.86 (s, 6H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.57 (q, 2H, J = 5.6 Hz), 6.95 (dd, 1H, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 2.0 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.44 (dd, 1H, J ₁ = 8.0 Hz, J ₂ = 2.0 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.53 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.68 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.71 (t, 1H, J = 5.6 Hz), 7.96 (s, 1H), 7.97 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.19 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 13.55 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 620.3.
47		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.60-1.86 (m, 2H), 1.96-2.08 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.00-3.12 (m, 2H), 3.32 (q, 2H, J = 5.6 Hz), 3.56 (q, 2H, J = 5.4 Hz), 3.60-3.68 (m, 2H), 6.95 (dd, 1H, J ₁ = 8.8 Hz, J ₂ = 1.6 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.44 (dd, 1H, J ₁ = 8.0 Hz, J ₂ = 1.6 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.53 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.58 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.68 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.72 (t, 1H, J = 6.4 Hz), 7.97 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 8.01 (s, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.25 (s, 1H), 9.62 (s,

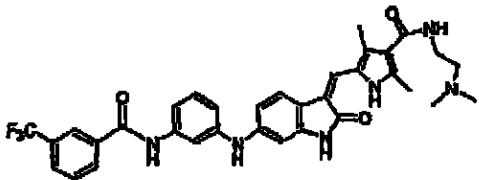
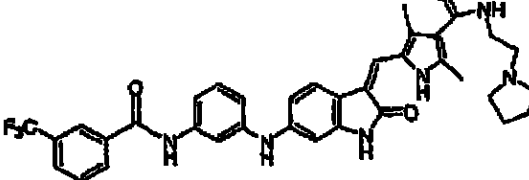
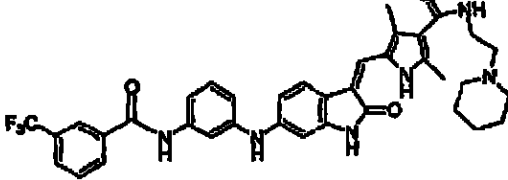
		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.22 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.96-3.16 (m, 4H), 3.36-3.46 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 6.33 (s, 1H, J = 1.6 Hz), 6.76 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 6.90 (dd, 1H, J ₁ = 7.6 Hz, J ₂ = 1.6 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.30 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.45 (dd, 1H, J ₁ = 8.8 Hz, J ₂ = 1.6 Hz), 7.48 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.98 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.01 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.23 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 13.21 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 590.3.
48		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.22 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.96-3.16 (m, 4H), 3.36-3.46 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 6.33 (s, 1H, J = 1.6 Hz), 6.76 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 6.90 (dd, 1H, J ₁ = 7.6 Hz, J ₂ = 1.6 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.30 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 7.45 (dd, 1H, J ₁ = 8.8 Hz, J ₂ = 1.6 Hz), 7.48 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.98 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 8.01 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.23 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 13.21 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 590.3.
49		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.48-2.52 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.96-3.12 (m, 4H), 3.38-3.48 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.32 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.46-7.52 (m, 5H), 7.69 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.92 (s, 1H), 7.99 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 8.35 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 13.38 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 561.2.
50		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.24 (t, 6H, J = 7.2 Hz), 2.45 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.20-3.28 (m, 6H), 3.58 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 7.32 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.51 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.54 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 7.60 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.98 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 8.34 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 13.79 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 619.3.
51		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.84-1.92 (m, 2H), 2.00-2.08 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.04-3.12 (m, 2H), 3.33 (s, 2H, J = 6.0 Hz), 3.57 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 3.63-3.69 (m, 2H), 7.32 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.47 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.52 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.54 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.60 (t, 1H, J =

		6.6 Hz), 7.71 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.80 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 7.81 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.98 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 8.34 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 13.78 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 617.3.
52		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.21 (s, 3H), 6.41 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.24 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.43 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.59 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.84 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 9.90 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 13.38 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 463.2.
53		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.22 (s, 3H), 2.48-2.52 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.92-3.16 (m, 4H), 3.36-3.48 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.24 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.51 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.59 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.78 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.84 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.98 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 9.90 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 13.38 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 575.2.
54		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.24 (t, 6H, J = 7.2 Hz), 2.21 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.20-3.28 (m, 6H), 3.58 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 6.57 (br, 1H), 7.24 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.51 (s, 1H), 7.53 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.71 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.81 (s, 1H), 7.83 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.86 (s, 1H), 7.96 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 9.33 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 13.78 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 633.3.
55		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.84-1.90 (m, 2H), 1.90-2.08 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.04-3.12 (m, 2H), 3.33 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 3.57 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 3.63-3.70 (m, 2H), 6.57 (br, 1H), 7.23 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.51 (s, 1H), 7.53 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.57-7.60 (m, 2H), 7.71 (d, 1H, J = 8.4

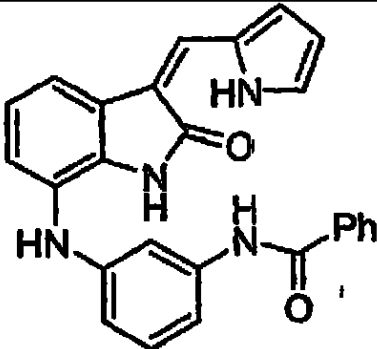
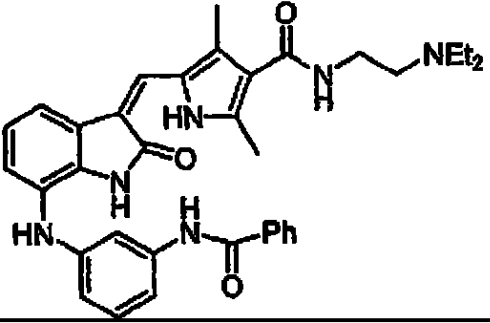
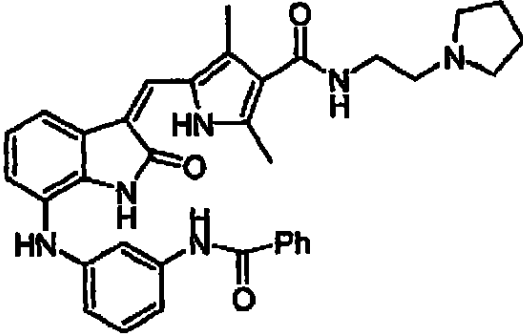
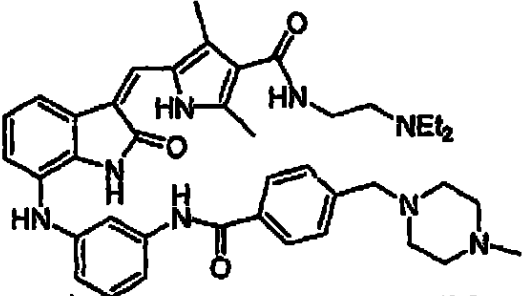
		¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.79-7.82 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.96 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 8.68 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 13.78 (s, 1H); m/z [M⁺+1] 631.3.
56		¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.82 (q, 1H, J = 3.2 Hz), 7.19 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.27 (dd, 1H, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 2.0 Hz), 7.33 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.73 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.77-7.81 (m, 2H), 7.98-8.12 (m, 5H), 8.23 (s, 1H), 8.46 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 8.90 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 12.22 (s, 1H); m/z [M⁺+1] 421.1
57		¹H NMR (DMSO-d₆) δ 6.82 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.74-7.82 (m, 3H), 8.00-8.02 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.30 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 8.47 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 8.77-8.82 (m, 2H), 8.93 (s, 1H), 11.92 (s, 1H), 11.29 (s, 1H), 12.22 (s, 1H); m/z [M⁺+1] 489.1
58		¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.79 (s, 3H), 2.96-3.08 (m, 4H), 3.36-3.46 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 6.30 (q, 1H, J = 1.6 Hz), 6.67 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 6.71 (s, 1H), 6.74 (dd, 1H, J₁ = 8.0 Hz, J₂ = 1.6 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.21 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.46-7.50 (m, 5H), 7.70 (s, 1H), 7.95 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.38 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 13.16 (s, 1H); m/z [M⁺+1] 533.5
59		¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.19 (s, 3H), 6.29 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.59 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.69 (s, 1H), 7.16 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.24 (s, 1H), 7.40 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.44 (s, 1H), 7.50 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.56 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.92 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 10.13 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 13.15 (s, 1H); m/z [M⁺+1] 435.1.
		¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.20 (s, 3H), 6.29 (dd, 1H, J₁ = 1.2 Hz, J₂ = 2.8 Hz), 6.50 (d,

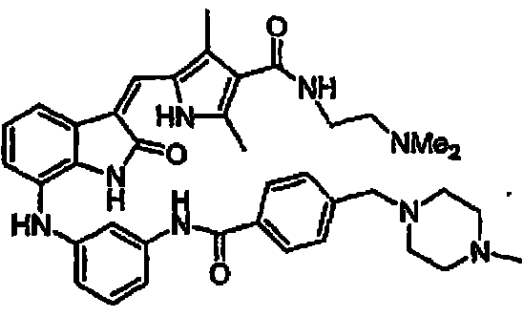
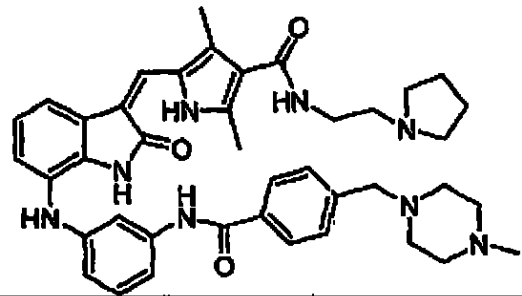
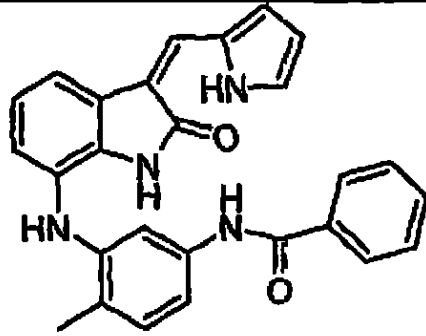
60		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.23 (t, 6H, J = 6.6 Hz), 2.40 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.20-3.24 (m, 6H), 3.57 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 6.69 (s, 1H), 6.76 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.53 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 7.59 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.70 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 8.35 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 13.50 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 591.3.
61		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.23 (t, 6H, J = 6.6 Hz), 2.40 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.20-3.24 (m, 6H), 3.57 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 6.69 (s, 1H), 6.76 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.53 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 7.59 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.70 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 8.35 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 13.50 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 591.3.
62		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.23 (t, 6H, J = 6.6 Hz), 2.40 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.20-3.24 (m, 6H), 3.57 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 6.69 (s, 1H), 6.76 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.53 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 7.59 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.70 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 8.35 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 13.50 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 591.3.
63		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.23 (t, 6H, J = 6.6 Hz), 2.40 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.20-3.24 (m, 6H), 3.57 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 6.69 (s, 1H), 6.76 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.53 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 7.59 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 7.62 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.70 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 7.75 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 8.35 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 13.50 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 591.3.
		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.80-1.84 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.88-2.96 (m,

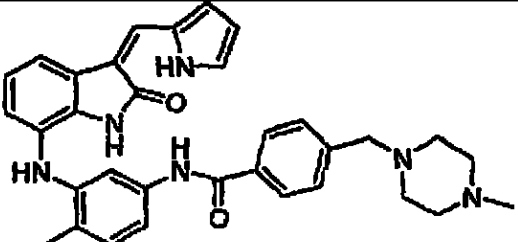
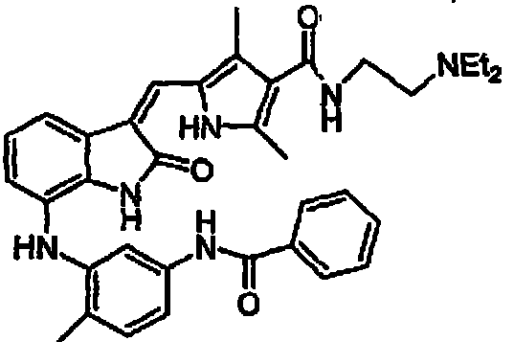
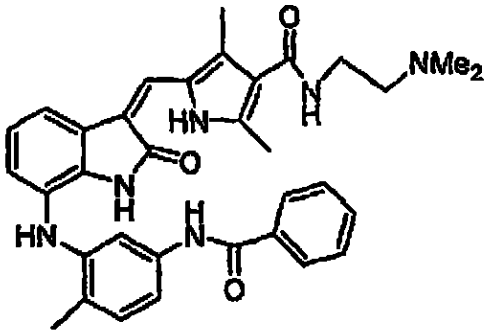
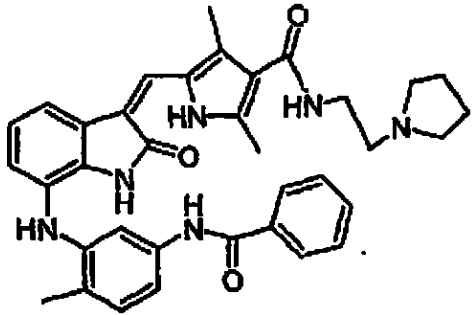
64		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.38-1.50 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.51-2.53 (m, 2H), 3.00-3.08 (m, 2H), 3.38-3.44 (m, 4H), 6.69 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.75 (dd, 1H, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 2.4 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.52 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.58 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 8.34 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 13.45 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 589.3.
65		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.38-1.50 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.51-2.53 (m, 2H), 3.00-3.08 (m, 2H), 3.38-3.44 (m, 4H), 6.69 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.75 (dd, 1H, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 2.4 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.52 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.58 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.61 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 8.34 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 13.45 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 603.3.
66		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.80-1.88 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.92-3.02 (m, 6H), 3.29 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 6.69 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 6.75 (dd, 1H, J ₁ = 7.8 Hz, J ₂ = 1.8 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.52 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.59 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.66 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.94 (d, 2H, J = 6.6 Hz), 8.35 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 13.45 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 603.3.
67		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.24 (t, 6H, J = 8.4 Hz), 2.41 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.20-3.27 (m, 6H), 3.58 (q, 2H, J = 6.6 Hz), 6.69 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.77 (dd, 1H, J ₁ = 8.4 Hz, J ₂ = 2.4 Hz), 6.88-6.92 (m, 1H), 7.23 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.78 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.26 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.28 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 13.45 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 603.3.

68		m/z $[M^+ + 1]$ 659.3. 1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.41 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.87 (d, 6H, $J = 3.0$ Hz), 3.25 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.57 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 6.69 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.77 (dd, 1H, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz), 6.84-6.86 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.69 (t, 1H, $J = 4.8$ Hz), 7.73 (s, 1H), 7.78 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.96 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.26 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 8.28 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 13.45 (s, 1H); m/z $[M^+ + 1]$ 631.2.
69		1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.84-1.92 (m, 2H), 2.00-2.06 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.04-3.12 (m, 2H), 3.33 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.56 (q, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.64-3.70 (m, 2H), 6.70 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz), 6.77 (dd, 1H, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 1.8$ Hz), 6.84-6.87 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.69 (t, 1H, $J = 4.8$ Hz), 7.73 (s, 1H), 7.78 (t, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.96 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 8.26 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.28 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 13.45 (s, 1H); m/z $[M^+ + 1]$ 657.3.
70		1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.36-1.44 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 3H), 1.82-1.86 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.94-3.00 (m, 2H), 3.22 (q, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.54-3.58 (m, 2H), 3.59 (q, 2H, $J = 6.0$ Hz), 6.70 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 6.77 (dd, 1H, $J_1 = 7.8$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz), 6.84-6.86 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.78 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.96 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.25 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 8.28 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 13.45 (s, 1H); m/z $[M^+ + 1]$ 671.3.
71		1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.84-1.92 (m, 4H), 2.00-2.04 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.96-3.04 (m, 2H), 3.16-3.20 (m, 2H), 3.31 (q,

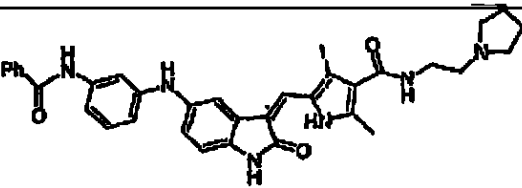
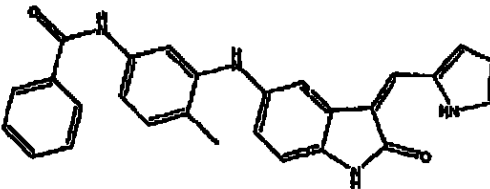
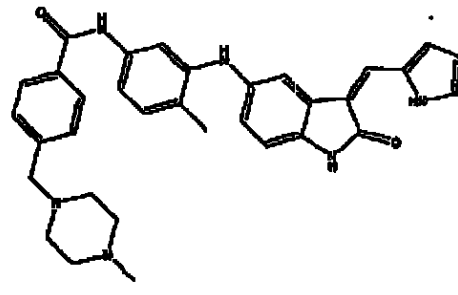
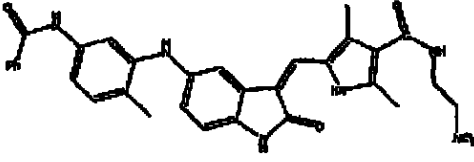
		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.23 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.98-2.06 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.08-3.20 (m, 2H), 3.30-3.32 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.16 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.34 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.37 (s, 1H), 7.50 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.55-7.62 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.92 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 9.72 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 13.49 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 603.3.
72		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.23 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.20 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.20-3.28 (m, 6H), 3.57 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 6.52 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.38 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.71 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 7.75-7.78 (m, 2H), 7.94 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.26 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 13.49 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 673.3.
73		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.23 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.20 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.20-3.28 (m, 6H), 3.57 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 6.52 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.38 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.71 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 7.75-7.78 (m, 2H), 7.94 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.26 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 13.49 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 673.3.
74		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.23 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.20 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 3.20-3.28 (m, 6H), 3.57 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 6.52 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.38 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.71 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 7.75-7.78 (m, 2H), 7.94 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.23 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.26 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 13.49 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 673.3.

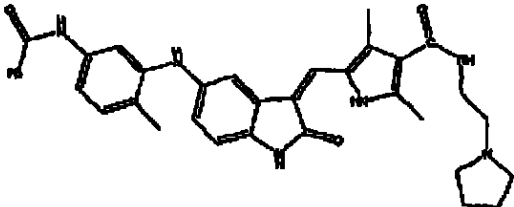
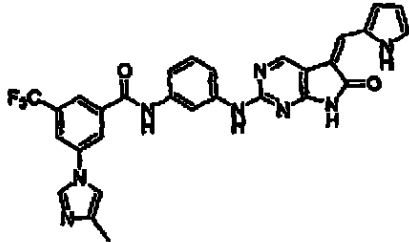
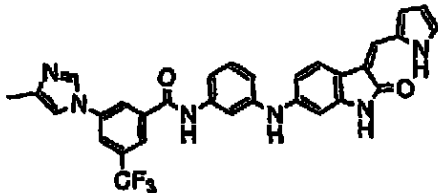
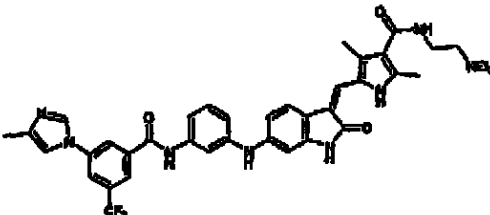
75		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 6.36 (s, 1H), 6.71 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.86 (s, 1H), 6.97 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.19 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.49-7.58 (m, 4H), 7.75 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 10.13 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 13.37 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 421.1.
76		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 1.24 (q, 6H, J = 7.2 Hz), 2.45 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.20-3.28 (m, 6H), 3.58 (q, 2H, J = 5.6 Hz), 6.72 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.98 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.45 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.48-7.50 (m, 1H), 7.52 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 7.39 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.78 (t, 1H, J = 2.8 Hz), 7.93 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 9.32 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 13.73 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 391.2.
77		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 1.84-1.92 (m, 2H), 2.00-2.06 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.04-3.12 (m, 2H), 3.33 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 3.57 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 3.60-3.70 (m, 2H), 6.70 (dt, 1H, J ₁ = 8.0 Hz, J ₂ = 1.6 Hz), 6.97 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.17-7.24 (m, 2H), 7.44 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.52 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.75 (s, 1H, J = 5.6 Hz), 7.92 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 9.32 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 13.73 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 389.2.
78		¹ H NMR (DMSO-d ₆) 1.23 (t, 6H, J = 7.2 Hz), 2.45 (s, 3H), 2.38-2.44 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.90-3.02 (m, 2H), 3.00-3.08 (m, 2H), 3.20-3.27 (m, 6H), 3.36-3.44 (m, 2H), 3.58 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 3.71 (s, 2H), 6.71 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.97 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.45 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.80 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 7.93 (d, 2H,

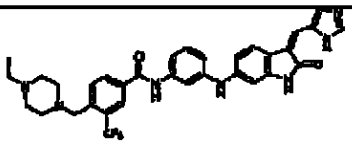
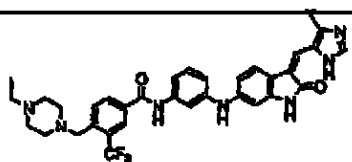
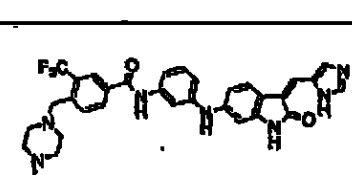
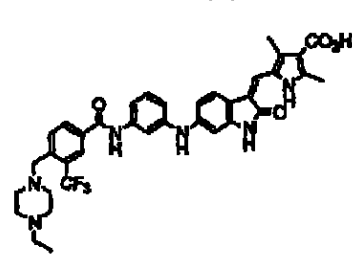
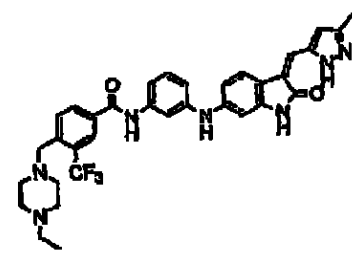
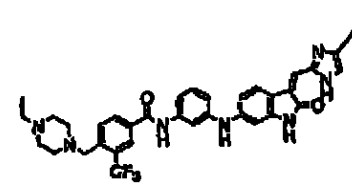
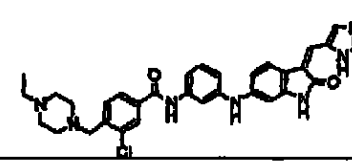
		$J = 7.8 \text{ Hz}$, 9.37 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 13.73 (s, 1H); m/z $[M^+ + 1]$ 703.3.
79		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.45 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.86 (d, 6H, $J = 4.2 \text{ Hz}$), 2.96-3.08 (m, 4H), 3.26 (q, 2H, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 3.36-3.44 (m, 2H), 3.58 (q, 2H, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 3.64-3.68 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 6.71 (d, 1H, 7.8 Hz), 6.97 (t, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.11 (d, 1H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.45 (d, 1H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.47 (d, 2H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.50 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.77 (t, 1H, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 7.93 (d, 2H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 9.54 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 13.73 (s, 1H); m/z $[M^+ + 1]$ 675.3.
80		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.84-1.92 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.92-3.00 (m, 2H), 3.04-3.10 (m, 4H), 3.33 (q, 2H, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 3.36-3.46 (m, 2H), 3.56 (q, 2H, $J = 6.0 \text{ Hz}$), 3.64-3.70 (m, 4H), 3.72 (s, 2H); m/z $[M^+ + 1]$ 701.3.
81		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.24 (s, 3H), 6.37 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.89 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 6.94 (t, 1H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.13 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.27 (s, 1H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.34 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.36 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.48 (d, 2H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.54 (t, 1H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 7.75 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 10.06 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 13.38 (s, 1H); m/z $[M^+ + 1]$ 435.2.
82		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.24 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.96-3.08 (m, 4H), 3.36-3.46 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.89 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 6.94 (t, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.13 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.28 (d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.32 (d, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.36 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.45 (d, 2H, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.75 (s, 1H), 7.90 (d, 2H, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 10.05 (s, 1H), 10.79

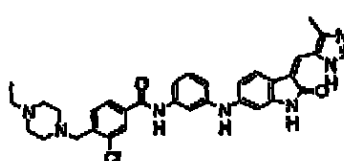
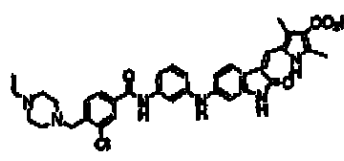
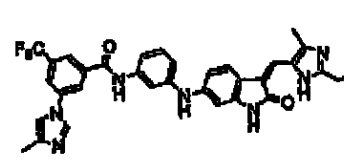
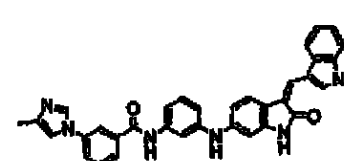
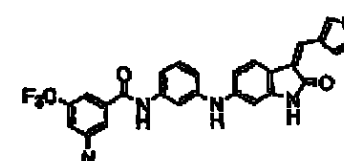
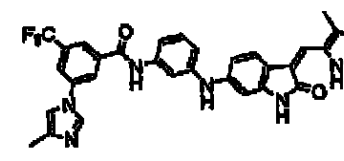
		(s, 1H), 13.38 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 547.3.
83		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.24 (t, 6H, J = 7.2 Hz), 2.34 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.20-3.28 (m, 6H), 3.58 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 6.64 (s, 1H), 6.87 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 6.94 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.48 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.55 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.79 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 9.33 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 13.74 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 605.3.
84		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.24 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.87 (d, 6H, J = 3.6 Hz), 3.26 (q, 2H, J = 5.4 Hz), 3.58 (q, 2H, J = 5.4 Hz), 6.65 (s, 1H), 6.87 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 6.94 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.48 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.55 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.75 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.88 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 9.55 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 13.74 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 577.3.
85		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.84-1.92 (m, 2H), 2.00-2.06 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.04-3.12 (m, 2H), 3.32 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 3.57 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 3.64-3.68 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.88 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 6.93 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 7.14 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.48 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.50 (s, 1H), 7.55 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.75 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.88 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 9.63 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 13.74 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 603.3.

86		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 6.35 (s, 1H), 6.45 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.66 (s, 1H), 6.70 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.83 (s, 1H), 6.84 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.91 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.14 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.35 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.03 (bs, 1H), 8.80 (bs, 2H), 10.79 (s, 1H), 13.38 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 317.1.
87		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 6.33-6.35 (m, 1H), 6.68 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.81-6.84 (m, 2H), 6.93 (dd, 1H, J ₁ = 7.8 Hz, J ₂ = 2.4 Hz), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.44 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.50 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 7.57 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.92 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 10.08 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 13.39 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 421.1.
88		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 6.32-6.35 (m, 1H), 6.70 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 6.82-6.85 (m, 2H), 6.93 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.47 (d, 2H, J = 6.6 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.76 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.94 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.95 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 8.26 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 13.38 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 489.1.
89		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.32 (s, 3H), 6.32-6.34 (m, 1H), 6.73 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.82 (s, 1H), 6.83 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.93 (dd, 1H, J ₁ = 6.6 Hz, J ₂ = 2.4 Hz), 7.13 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.19 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.34 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.48 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.98 (bs, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 13.38 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 569.2.
90		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.22 (t, 6H, J = 8.0 Hz), 2.41 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.19-3.26 (m, 6H), 3.50-3.58 (m, 2H), 6.64 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.83 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.92 (dd, 1H, J ₁ = 2.4 Hz, J ₂ = 8.0 Hz), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.50 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 7.55-7.64 (m, 4H), 7.76-7.78 (m, 1H), 7.91 (d, 2H, J = 6.8

		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 9.27 (bs, 1H), 10.11 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 13.80 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 591.2.
91		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.80-1.92 (m, 2H), 1.96-2.08 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.00-3.12 (m, 2H), 3.31 (q, 2H, J = 6.4 Hz), 3.50-3.58 (m, 4H), 6.65 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.83 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.92 (dd, 1H, J ₁ = 2.4 Hz, J ₂ = 6.4 Hz), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.50 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 7.55-7.64 (m, 4H), 7.74 (t, 1H, J = 6.4 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 9.63 (bs, 1H), 10.11 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 13.79 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 589.2.
92		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.20 (s, 3H), 6.32 (q, 1H, J = 2.4 Hz), 6.80-6.83 (m, 2H), 6.89 (dd, 1H, J ₁ = 7.2 Hz, J ₂ = 2.4 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.25 (dd, 1H, J ₁ = 7.2 Hz, J ₂ = 2.4 Hz), 7.33 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.46 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.53 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.88 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 10.02 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 13.39 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 435.1.
93		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.20 (s, 3H), 2.44-2.52 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.90-3.12 (m, 2H), 3.28-3.44 (m, 2H), 3.60-3.80 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 6.32 (q, 1H, J = 2.0 Hz), 6.80 (s, 1H), 6.81 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.90 (dd, 1H, J ₁ = 8.8 Hz, J ₂ = 2.0 Hz), 7.07 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.23 (dd, 1H, J ₁ = 8.8 Hz, J ₂ = 2.0 Hz), 7.33 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.44 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.64 (s, 1H), 7.89 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 10.02 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 13.37 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 547.2.
94		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 1.22 (t, 6H, J = 6.8 Hz), 2.01 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.18-3.25 (m, 6H), 3.56 (q, 2H, J = 5.6 Hz), 6.60 (bs, 1H), 6.83 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 6.91 (dd, 1H, J ₁ = 1.6 Hz, J ₂ = 8.0 Hz), 7.02 (bs, 1H), 7.16 (dd, 1H, J ₁ = 1.6 Hz, J ₂ = 8.0 Hz), 7.46 (s,

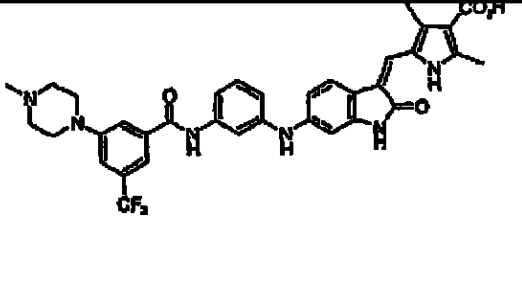
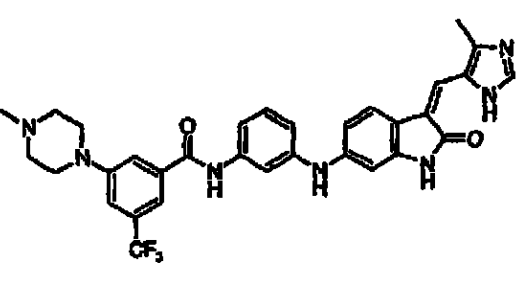
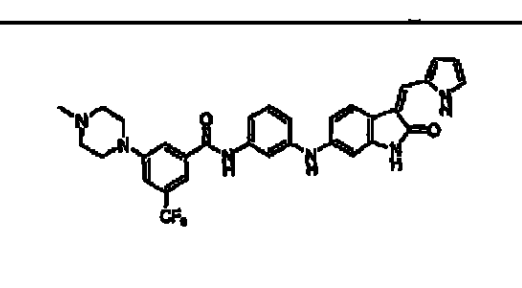
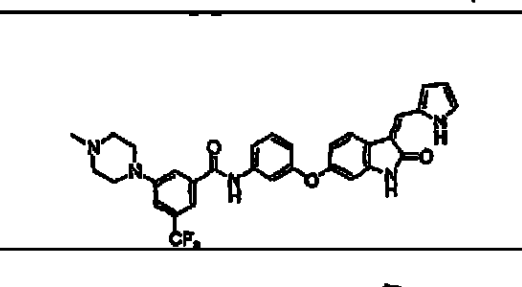
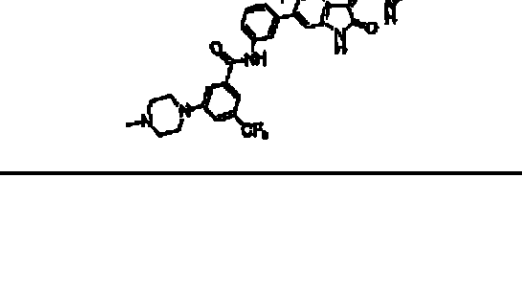
		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.80-1.92 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.02-3.10 (m, 2H), 3.31 (q, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.55 (q, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.60-3.68 (m, 2H), 6.83 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.91 (dd, 1H, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz), 7.01 (bs, 1H), 7.06 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.16 (dd, 1H, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz), 7.46 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 7.46 (s, 1H), 7.54 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.41 (t, 1H, $J = 4.8$ Hz), 7.87 (d, 2H, $J = 6.4$ Hz), 9.64 (bs, 1H), 10.03 (s, 1H), 10.81 (s, 1H); m/z [$M^+ + 1$] 605.3.
95		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.80-1.92 (m, 2H), 1.97-2.05 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.02-3.10 (m, 2H), 3.31 (q, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.55 (q, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.60-3.68 (m, 2H), 6.83 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.91 (dd, 1H, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz), 7.01 (bs, 1H), 7.06 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.16 (dd, 1H, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 7.6$ Hz), 7.46 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 7.46 (s, 1H), 7.54 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.56-7.58 (m, 2H), 7.41 (t, 1H, $J = 4.8$ Hz), 7.87 (d, 2H, $J = 6.4$ Hz), 9.64 (bs, 1H), 10.03 (s, 1H), 10.81 (s, 1H); m/z [$M^+ + 1$] 603.3.
96		LC/MS (m/z) 571.1 (MH $^+$)
97		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.78 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.27-7.54 (m, 3H), 6.88-6.86 (m, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.31 (m, 1H), 2.33 (s, 3 H); LC/MS (m/z) 569.1 (MH $^+$)
98		^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.79 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.44-9.34 (b, 1H), 9.20-9.12 (b, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44-8.39 (b, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30-7.30 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80-6.76 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 3.60-3.54 (q, 2H), 3.28-3.18 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.24 (t, 6H); LC/MS (m/z) 738.2

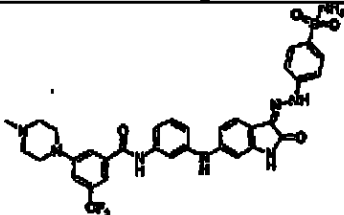
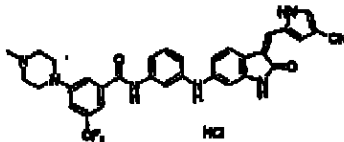
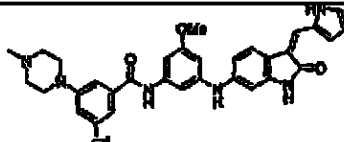
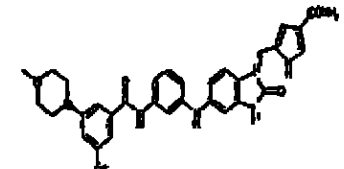
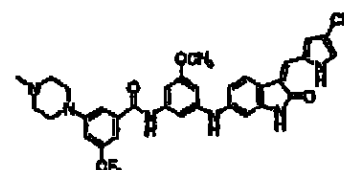
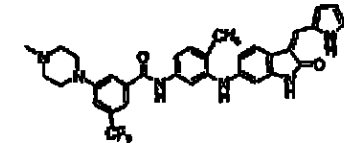
106		
107		LC/MS (m/z) 630.3 (MH ⁺)
108		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 11.09 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.29-8.28 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.11-3.09 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 4H), 2.61-2.58 (m, 2H), 1.23 (t, 3H); LC/MS (m/z) 616.3 (MH ⁺)
109		LC/MS (m/z) 687.3 (MH ⁺)
110		LC/MS (m/z) 630.2 (MH ⁺)
111		LC/MS (m/z) 630.2 (MH ⁺)
112		LC/MS (m/z) 582.3 (MH ⁺)

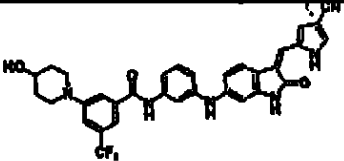
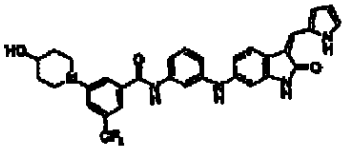
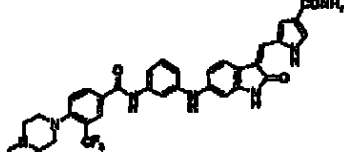
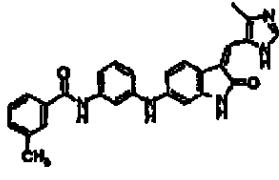
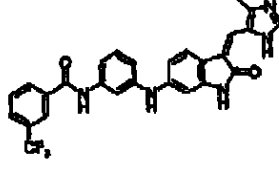
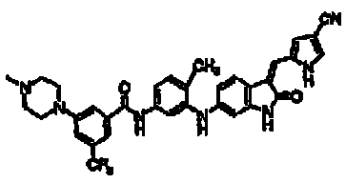
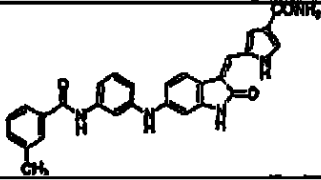
113		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 11.26 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.98-7.88 (b, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.34- 7.24 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.40-3.00 (m, 8H), 2.57 (s, 3H), 1.25 (t, 3H); LC/MS (m/z) 596.2 (MH ⁺)
114		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 10.84 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.94-7.86 (b, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.64-3.56 (m, 2H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.90-3.20 (m, 8H), 3.16 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.25 (t, 3H); LC/MS (m/z) 653.2 (MH ⁺)
115		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 11.27 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.93-6.91 (dd, 1H), 6.85- 6.81 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.36 (t, 3H); LC/MS (m/z) 612.2 (MH ⁺)
116		LC/MS (m/z) 619.2 (MH ⁺)
117		LC/MS (m/z) 570.2 (MH ⁺)
118		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 11.23 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.93-6.90 (m,

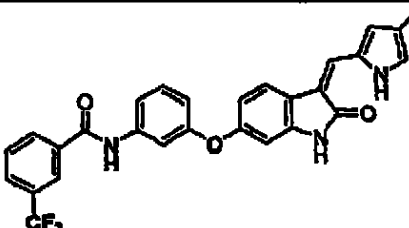
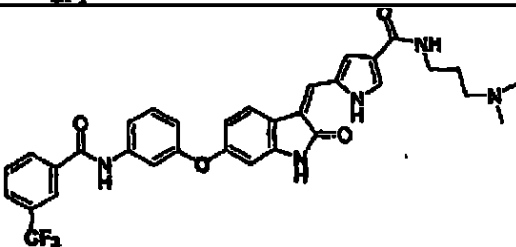
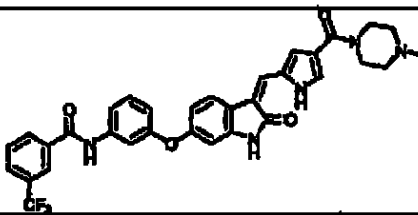
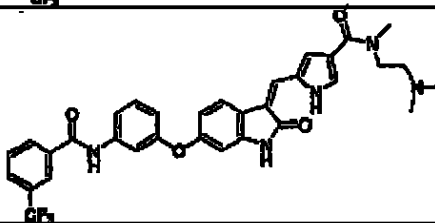
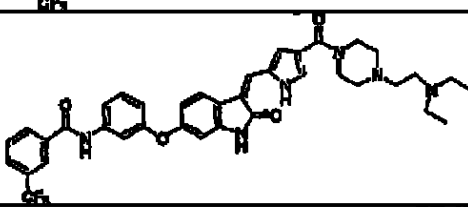
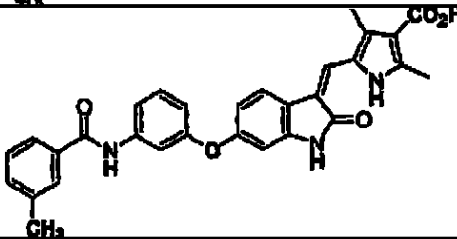
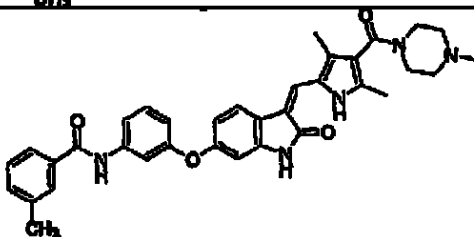
		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 11.34 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.37 (d, 3H); LC/MS (m/z) 584.2 (MH ⁺)
119		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 11.34 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.27 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.37 (d, 3H); LC/MS (m/z) 584.2 (MH ⁺)
120		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 10.81 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 9.89 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); LC/MS (m/z) 641.2 (MH ⁺)
121		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 11.12 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.31 (t, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 2.37 (s, 3H); LC/MS (m/z) 570.2 (MH ⁺)
122		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 10.98 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.30-7.25 (t, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 2.38 (s, 3H); LC/MS (m/z) 594.2 (MH ⁺)
123		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 12.86 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.92 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.31-7.20 (m, 2H), 7.06 (t, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92-6.89 (dd, 1H), 6.82-6.78 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 2.38 (s, 3H); LC/MS (m/z) 619.2 (MH ⁺)
124		¹ H NMR (DMSO) δ 11.17 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98 (s,

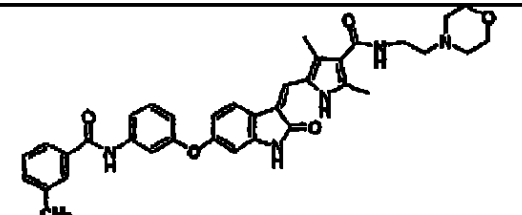
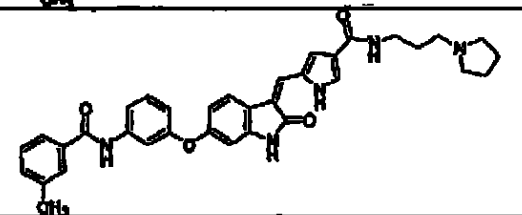
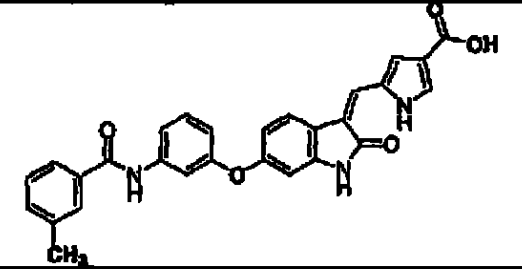
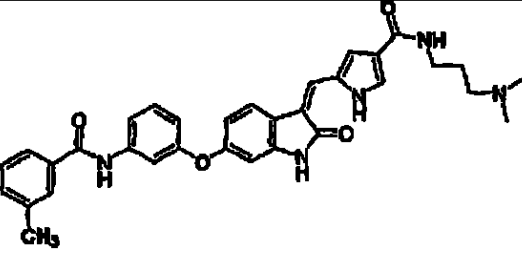
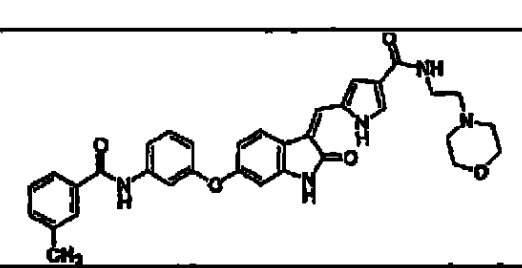
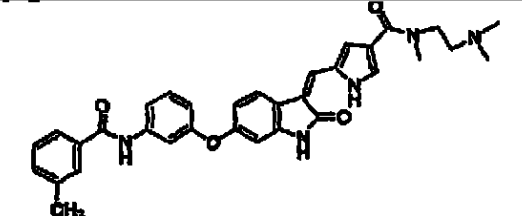
		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.34 (t, 3H); LC/MS (m/z) 626.3 (MH ⁺).
125		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 10.86 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.94 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71-7.70 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 2.38 (s, 3H); LC/MS (m/z) 612.2 (MH ⁺).
126		LC/MS (m/z) 627.2 (MH ⁺).
127		LC/MS (m/z) 617.2 (MH ⁺).
128		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 10.78 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.83 (d, 1H), 4.62 (t, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.23-3.14 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); LC/MS (m/z) 714.3 (MH ⁺).
129		LC/MS (m/z) 617.2 (MH ⁺).

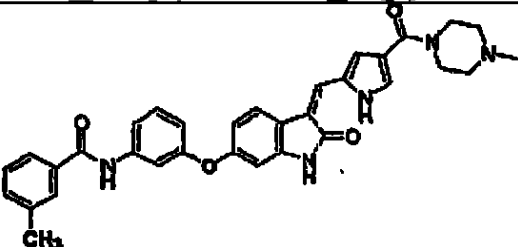
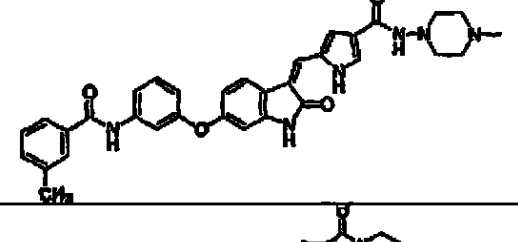
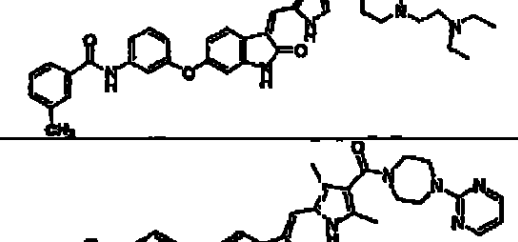
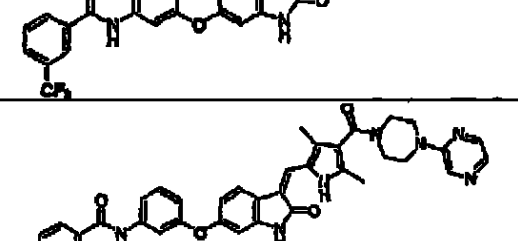
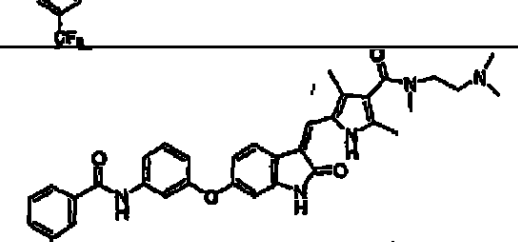
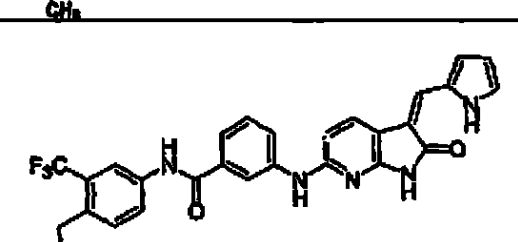
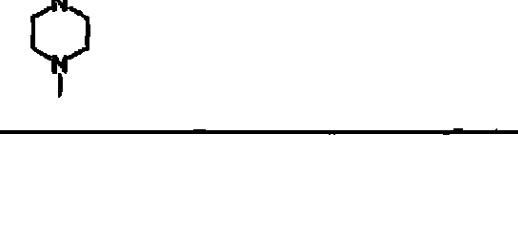
130		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 10.83 (s, 1H), 10.72-10.62 (b, 1H), 10.35 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.86-6.81 (b, 1H), 6.78-6.74 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.10 (d, 2H), 3.52 (d, 2H), 3.38-3.10 (m, 4H), 2.83 (d, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); LC/MS (m/z) 659.2 (MH ⁺)
131		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 11.24 (s, 1H), 11.12-11.00 (b, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 6.92-6.88 (dd, 1H), 6.84-6.78 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.11 (d, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.32-3.22 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.57 (s, 3H); LC/MS (m/z) 602.3 (MH ⁺)
132		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 10.77 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.28-7.20 (m, 3H), 6.86-6.82 (m, 1H), 6.78-6.74 (dd, 1H), 6.76-6.70 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.32-6.27 (m, 1H), 4.10 (d, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.82 (d, 3H); LC/MS (m/z) 587.2 (MH ⁺)
133		¹ H NMR (DMSO) δ 10.90 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.34 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.43 (m, 1H), 3.30 (m, 4H), 2.46 (m, 4H), 2.23 (s, 3H).
134		¹ H NMR (DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.70 (m, 5H), 7.45 (m, 5H), 7.08 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.78 (s, 3H); LC/MS (m/z) 572.2 (MH ⁺).
135		LC/MS (m/z) 693.2 (MH ⁺).

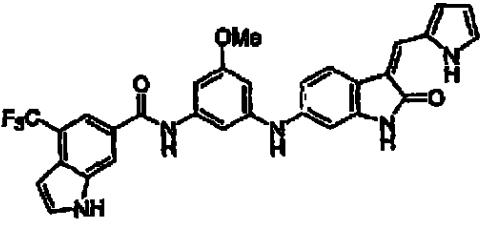
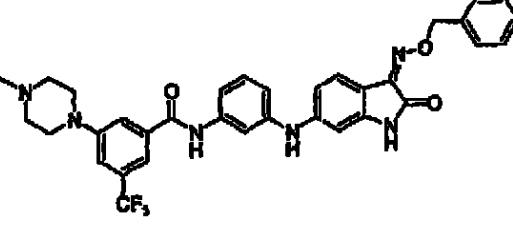
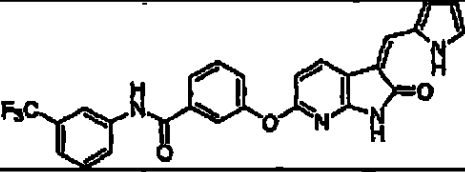
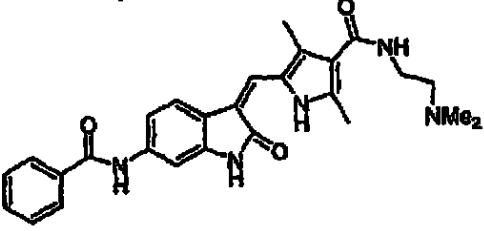
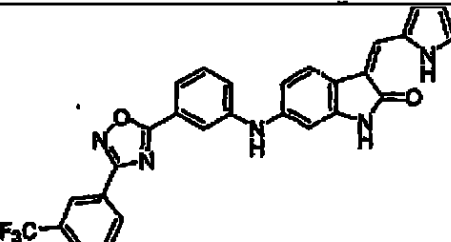
		
136		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 10.94 (s, 1H), 10.78-10.66 (b, 1H), 10.36 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.79-6.75 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.10 (d, 2H), 3.52 (d, 2H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.83 (d, 3H); LC/MS (m/z) 612.3 (MH ⁺)
137		LC/MS (m/z) 617.3 (MH ⁺)
138		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 11.15-11.05 (b, 1H), 10.86 (d, 1H), 10.41 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72-7.67 (m, 3H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.88-6.82 (m, 1H), 6.78-6.73 (m, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 4.12-4.08 (d, 2H), 3.52-3.49 (d, 2H), 3.35-3.23 (m, 2H), 3.30-3.09 (m, 2H), 2.81 (s, 3H); LC/MS (m/z) 630.2 (MH ⁺)
139		LC/MS (m/z) 642.2 (MH ⁺)
140		LC/MS (m/z) 633.3 (MH ⁺)
141		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 10.96 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 7.94-7.93 (m, 1H), 7.74- (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.76

		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 11.05-10.95 (b, 1H), 10.85 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.30-8.25 (m, 2H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39-7.20 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 3.50 (d, 2H), 3.33-3.24 (m, 2H), 3.23-3.10 (m, 4H), 2.84 (d, 3H); LC/MS (m/z) 613.2 (MH ⁺)
142		LC/MS (m/z) 588.2 (MH ⁺)
143		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 11.05-10.95 (b, 1H), 10.85 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.30-8.25 (m, 2H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39-7.20 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 3.50 (d, 2H), 3.33-3.24 (m, 2H), 3.23-3.10 (m, 4H), 2.84 (d, 3H); LC/MS (m/z) 630.3 (MH ⁺)
144		LC/MS (m/z) 450.2 (MH ⁺)
145		¹ H NMR (DMSO) δ 11.22 (s, 1H), 11.49 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 2.56 (s, 3H); LC/MS (m/z) 504.2 (MH ⁺)
146		LC/MS (m/z) 626.2 (MH ⁺)
147		LC/MS (m/z) 478.2 (MH ⁺)
148		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 11.20-11.08 (b, 1H), 10.80 (s, 1H), 10.42 (s, 1H),

160		¹ H NMR (DMSO) δ 11.02 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.26-8.22 (m, 2H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.68-7.55 (m, 3H), 7.44-7.39 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.88-6.85 (m, 1H), 6.75-6.73 (m, 1H), 6.53-6.52 (m, 1H); LC/MS (m/z) 534.1 (MH ⁺).
161		¹ H NMR (DMSO) δ 11.01 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 8.26-8.23 (m, 2H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.79-7.66 (m, 3H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.87-6.84 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.53-6.51 (m, 1H), 3.34-3.27 (m, 2H), 3.09-3.04 (m, 2H), 2.76-2.75 (m, 6H); LC/MS (m/z) 618.2 (MH ⁺).
162		LC/MS (m/z) 616.2 (MH ⁺).
163		LC/MS (m/z) 618.2 (MH ⁺).
164		LC/MS (m/z) 701.3 (MH ⁺).
165		¹ H NMR (DMSO) δ 10.95 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.85-8.83 (m, 1H), 7.73-7.55 (m, 5H), 7.40-7.34 (m, 3H), 6.82-6.80 (m, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.53-6.52 (m, 1H), 2.51 (s, 6H), 2.30 (s, 3H); LC/MS (m/z) 508.2 (MH ⁺).
166		¹ H NMR (DMSO) δ 10.93 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.82-8.80 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.60-7.57 (m, 3H), 7.42-7.34 (m, 3H), 6.82-6.79 (m, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H), 6.53-6.52 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.51-2.53 (m, 8H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 6H); LC/MS (m/z) 590.3 (MH ⁺).

167		LC/MS (m/z) 620.3 (MH ⁺).
168		LC/MS (m/z) 590.2 (MH ⁺)
169		¹ H NMR (DMSO) δ 10.99 (s, 1 H), 10.31 (s, 1 H), 7.73-7.71 (m, 3 H), 7.66-7.56 (m, 3H), 7.40-7.35 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.73-6.71 (m, 1 H), 6.52-6.48 (m, 1H) 2.38 (s, 3 H); LC/MS (m/z) 480.2 (MH ⁺)
170		¹ H NMR (DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 10.00-9.92 (m, 1H), 8.34-8.33 (m, 1H), 7.79-7.59 (m, 6 H), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 6.83-6.81 (m, 1 H), 6.74-6.72 (m, 1H), 6.51-6.52 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.07-3.06 (m, 2H), 2.75 (s, 6 H), 2.38 (s, 3H), 1.92-1.98 (m, 2H); LC/MS (m/z) 564.3 (MH ⁺).
171		LC/MS (m/z) 592.3 (MH ⁺).
172		LC/MS (m/z) 564.3 (MH ⁺).

173		LC/MS (m/z) 562.2 (MH ⁺)
174		LC/MS (m/z) 577.3 (MH ⁺)
175		LC/MS (m/z) 647.3 (MH ⁺)
176		LC/MS (m/z) 708.3 (MH ⁺)
177		LC/MS (m/z) 708.3 (MH ⁺)
178		LC/MS (m/z) 592.2 (MH ⁺)
179		

180		
181		
182		
183		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 2.44 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.87 (s, 6H), 3.26 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.58 (s, 2H, J = 6.6 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.53 (t, 2H, J = 7.8 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.96 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 9.50 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 13.60 (s, 1H); m/z [M ⁺ +1] 472.2.
184		

Ensayos

[00133] Se ensayan los compuestos de la presente invención para medir su capacidad para inhibir selectivamente proliferación celular de células 32D que expresan BCR-Abl (32D-p210) comparado con células parientes 32D. Los compuestos que inhiben selectivamente la proliferación de estas células transformadas BCR-Abl se ensayan para actividad anti-proliferativa sobre células Ba/F3 que expresan las formas tipo silvestre o de mutantes de Bcr-abl.

[00134] Los compuestos de la presente invención también se ensayan para medir su capacidad para inhibir selectivamente la proliferación celular de células Ba/F3 que expresan ETV6-NTRK3 (Ba/F3 EN) comparado con células Ba/F3 parentales. Los compuestos que inhiben selectivamente la proliferación de estas células ETV6-NTRK3 transformadas se prueban para actividad anti-proliferativa sobre células Ba/F3 que expresan fusiones Tel de miembros de la familia Trk, específicamente NTRK1 y NTRK2.

[00135] Adicionalmente, los compuestos ensayados para medir su capacidad para inhibir quinasas Abl, Aurora, Axl, Bmx, BTK, c-kit, CHK2, Flt3, MST2, p70S6K, PDGFR, PKB, PKC α , Raf, ROCK-II, Rsk1, SGK, TrkA, TrkB y TrkC.

**Inhibición de proliferación dependiente de BCR-Abl celular
(Método de Alto Rendimiento)**

[00136] La línea celular de murino que utilizada es la línea celular de progenitor hemopoyético 32D transformada con BCR-Abl cADN (32D-p210). Estas células se mantienen en RPMI/10% de suero fetal de becerro (RPMI/FCS) complementado con 50 μ g/mL de penicilina, 50 μ g/mL de estreptomycin y 200 mM de l-glutamina. Las células 32D no transformadas se mantienen similarmente con la adición de 15% de medio condicionado de WEHI como una fuente de IL3.

[00137] 50 μ l de una suspensión de células 32D o 32D-p210 se colocan en placas en Microplacas Greiner (negras) de 384 pozos en

una densidad de 5000 células por pozo. 50 nl del compuesto de ensayo (1 mM en Solución madre de DMSO) se agrega a cada pozo (STI571 se incluye como un control positivo). Se incuban las células durante 72 horas a 37° C, 5% CO₂. 10 µl de 60% de una solución Azul Alamar (Tek diagnostics) se agrega a cada pozo y se incuban las células durante unas 24 horas adicionales. La intensidad de fluorescencia (Excitación en 530 nm, Emisión en 580 nm) se cuantifica utilizando el sistema Acquest™ (Molecular Devices).

Inhibición de proliferación dependiente de BCR-Abl celular

[00138] Células 32D-p210 se colocan en placas TC de 96 pozos en una densidad de 15,000 células por pozo. 50 µL de diluciones seriales dobles del compuesto de ensayo (C_{max} es 40 µM) se agregan a cada pozo (STI571 se incluye como un control positivo). Después de incubar las células durante 48 horas a 37° C, 5% de CO₂, 15 µL de MTT (Promega) se agrega a cada pozo y se incuban las células durante 5 horas adicionales. La densidad óptica en 570 nm se cuantifica espectrofotométricamente y los valores IC₅₀, la concentración del compuesto requerido para el 50% de inhibición, determinado de una curva de respuesta de dosis.

Efecto sobre la distribución del ciclo celular

[00139] Se colocan en placas células 32D y 32D-p210 en placas TC de 6 pozos en células 2.5x10⁶ por pozo en 5 ml de medio y se agrega compuesto de ensayo en 1 o 10 µM (STI571 se incluye como un control). Las células luego se incuban durante 24 o 48 horas a

37° C, 5% CO₂. se lava 2 ml de suspensión celular con PBS, se fija en 70% EtOH durante 1 hora y se trata con PBS/EDTA/RNasa A durante 30 minutos. Se agrega yoduro de propidio (Cf= 10 µg/ml) y la intensidad de fluorescencia se cuantifica por citometría de flujo en el sistema FACScalibur™ (BD Biosciences). Los compuestos de ensayo de la presente invención demuestran un efecto apoptótico en las células 32D-p210 pero no inducen apoptosis en las células pariente 32D.

Efecto sobre la Autofosforilación del BCR-Abl celular

[00140] Se cuantifica la autofosforilación BCR-Abl con Elisa de captura utilizando un anticuerpo de captura específico c-abl y un anticuerpo antifosfotirosina. Se colocan en placas células 32D-p210 en placas TC de 96 pozos en 2x10⁵ células por pozo en 50 µL de medio. Se agregan 50 µL de diluciones en serie dobles de compuestos ensayo (C_{max} es 10 µM) a cada pozo (STI571 se incluye como un control positivo). Se incuban las células durante 90 minutos a 37° C, 5% de CO₂. Las células luego se tratan durante 1 hora en hielo con 150 µL de amortiguador de lisis (50 mM de Tris-HCl, pH 7.4, 150 mM de NaCl, 5 mM de EDTA, 1 mM de EGTA y 1% de NP-40) que contiene inhibidores de proteasa y fosfatasa. 50 µL de lisato celular se agrega a optiplacas de 96 pozos previamente cubiertos con anticuerpo específico anti-abl y se bloquea. Las placas se incuban durante 4 horas a 4° C. Después de lavar con amortiguador TBS-Tween 20, 50 µL de fosfatasa-alcalina conjugada con anticuerpo anti-fosfotirosina se agrega y la placa se incuba adicionalmente durante la noche a 4° C. Después de lavar con amortiguador TBS-Tween 20, 90 µL de un sustrato luminiscente se

agregan y la luminiscencia se cuantifica utilizando el sistema Acquest™ (Molecular Devices). Los compuestos de ensayo de la invención que inhiben la proliferación de las células que expresan BCR-Abl, inhiben la autofosforilación CR-Abl celular de una forma dependiente de dosis.

Efectos sobre proliferación de células que expresan formas mutantes de Bcr-abl

[00141] Los compuestos de la invención se prueban para su efecto antiproliferativo sobre células Ba/F3 que expresan las formas mutantes o tipo silvestre de BCR-Abl (G250E, E255V, T315I, F317L, M351 T) que confiere resistencia o sensibilidad disminuida a STI571. El efecto antiproliferativo de estos compuestos sobre las células que expresan BCR-Abl mutante y se ensayan sobre las células no transformadas en 10, 3.3, 1.1 y 0.37 μ M como se describió anteriormente (en medio que le falta IL3). Los valores IC₅₀ de los compuestos que les falta de toxicidad en las células no transformadas se determina de las curvas de respuesta de dosis obtenidas como se describió anteriormente.

FLT3 y PDGFR β

[00142] Los efectos de los compuestos de la invención sobre la actividad celular de FLT3 y PDGFR β se conducen utilizando el siguiente método. Para FLT3 y PDGFR β , se utilizan Ba/F3-FLT3-ITD y Ba/F3-Tel-PDGFR β , respectivamente.

[00143] Los compuestos de la invención se prueban para su capacidad para inhibir proliferación de células Ba/F3-FLT3-ITD o Ba/F3-Tel-PDGFR β transformadas, que dependen de actividad quinasa celular FLT3 o PDGFR β . Se cultivan Ba/F3-FLT3-ITD o Ba/F3-Tel-PDGFR β hasta 800,000 células/mL en suspensión, con RPMI 1640 complementado con 10% de suero bovino fetal como el medio de cultivo. Se distribuyen en placas de formato de 384-pozos en 5000 célula/pozo en 50 μ L de medio de cultivo. Se disuelven los compuestos de la invención y se diluyen en dimetilsulfóxido (DMSO). Se hacen doce diluciones en serie de 1:3 puntos en DMSO para crear gradiente de concentración que varía típicamente entre 10 mM a 0.05 μ M. Se agregan células con 50 nL de compuestos diluidos y se incuban durante 48 horas en incubadora de cultivo celular. AlamarBlue® (TREK Diagnostic Systems), que se puede utilizar para monitorear el ambiente de reducción creado por proliferación celular, se agregan a células en concentración final de 10%. Después de cuatro horas adicionales de incubación en una incubadora de cultivo celular a 37° C, señales de fluorescencia de AlamarBlue® reducido (Excitación en 530 nm, Emisión en 580 nm) se cuantifican en Análisis GT (Molecular Devices Corp.). Los valores IC₅₀ se calculan por análisis de regresión lineal del porcentaje de inhibición de cada compuesto en 12 concentraciones.

**Inhibición de proliferación celular dependiente de ETV6-NTRK3
(método de Alto Rendimiento)**

[00144] La línea celular de murino utilizada es la línea celular progenitora hematipoyética Ba/F3 transformada con ETV6-

NTRK3 cADN (Ba/F3 EN). Estas células se mantienen en RPMI/10% de suero fetal de becerro (RPMI/FCS) complementado con 50 µg/mL de penicilina, 50 µg/mL de estreptomycin y 200 mM de l-glutamina. Células no transformadas de BA/F3 se mantienen similarmente con la adición de 10% de medio condicionado de WEHI como una fuente de IL3.

[00145] 50 µl de una suspensión de células Ba/F3 o Ba/F3 EN se colocan en Microplacas Greiner de 384 (negras) pozos en una densidad de 2000 células por pozo. 50 nl del compuesto de ensayo (1 mM en solución madre de DMSO) se agrega a cada pozo. Se incuban las células durante 72 horas a 37° C, 5% de CO₂. Se agrega 10 µl de 60% de una solución Azul Alamar (Tek diagnostics) a cada pozo y se incuban las células durante 24 horas adicionales. La intensidad de fluorescencia (Excitación en 530 nm, Emisión en 580 nm) se cuantifica utilizando el sistema Acquest™ (Molecular Devices).

Inhibición de proliferación celular dependiente de ETV6-NTRK3

[00146] 10,000 células por pozo contenidas en 90 µL de medio de células Ba/F3 EN se colocan en placas TC de 96 pozos. 10 µL de diluciones en serie triples del compuesto de ensayo (C_{max} es 10 µM) se agregan a cada pozo (STI571 se incluye como un control positivo). Después de incubar las células durante 72 horas a 37° C, 5% de CO₂, 15 µL de MTT (Promega) se agrega a cada pozo y se incuban las células durante 5 horas adicionales. Los valores IC₅₀ y la densidad óptica en 570 nm se cuantifica espectrofotométricamente, la concentración del compuesto

requerido para 50% de inhibición, se determina de una curva de respuesta de dosis.

[00147] Por ejemplo, 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-N-(3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil)-5-trifluorometil-benzamida (Ejemplo 1) tiene un IC₅₀ de 8.2 nM y 16.7 nM para TrkB y trkC, respectivamente. Adicionalmente, N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida (compuesto 56), tiene un IC₅₀ de 29.8 nM y 33.8 nM para TrkB y TrkC, respectivamente.

Efecto sobre proliferación de células

[00148] Compuestos de la invención se prueban para su efecto anti-proliferativo sobre células Ba/F3 que expresan ETV6-NTRK3 o ETV6-NTRK1, ETV6-NTRK2, Bcr-Abl, FLT3, FGFR3, NPM-Alk, FIG-Ros y Ror1. El efecto antiproliferativo de estos compuestos sobre las diferentes líneas celulares y sobre las células no transformadas se ensayan en diluciones en serie triples en placas de 384 pozos como se describió anteriormente (en medio que le falta IL3). Los valores IC₅₀ de los compuestos de las diferentes líneas celulares se determinan a partir de las curvas de respuesta de dosis obtenidas como se describió anteriormente.

Ensayo de unión de filtro Radioenzimático-KinaseProfiler™ de Upstate

[00149] Se evalúan los compuestos de la invención por su capacidad para inhibir miembros individuales de un panel de

quinasas (una lista parcial, no limitada de quinasas que incluyen: Abl, Aurora, cSrc, TPR-Met, Tie2, MET, FGFR3, Axl, Bmx, BTK, c-kit, CHK2, Flt3, MST2, p70S6K, PDGFR, PKB, PKC α , Raf, ROCK-II, Rsk1, SGK, TrkA, TrkB y TrkC). Se ensayan los compuestos en duplicado en una concentración de 10 μ M siguiendo este protocolo genérico. Nótese que la composición de amortiguador quinasa y los sustratos varían para las diferentes quinasas incluidas en el panel "KinaseProfiler™ de Upstate". Los compuestos se ensayan por duplicados en una concentración final de 10 μ M de este protocolo genérico. Note que la composición de amortiguador quinasa y los sustratos varían para las diferentes quinasas incluidas en el panel "KinaseProfiler™ de Upstate". El amortiguador quinasa (2.5 μ L, 10 x - que contiene MnCl₂ cuando se requiere), quinasa activa (0.001-0.01 Unidades; 2.5 μ L), péptido específico o Poly(Glu4-Tyr) (5-500 μ M 0.01 mg/ml) en amortiguador quinasa y se mezcla amortiguador quinasa (50 μ M; 5 μ L) en un eppendorf en hielo. Se agrega una mezcla Mg/ATP (10 μ L; 67.5 (o 33.75) mM de MgCl₂, 450 (o 225) μ M de ATP y 1 μ Ci/ μ l [γ -³²P]-ATP (3000 Ci/mmol)) y se incuba la reacción a aproximadamente 30° C durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla de reacción se marca (20 μ L) en un P81 2cm x 2cm (fosfocelulosa, para sustratos de péptido cargados positivamente) o un papel cuadriculado Whatman No. 1 (para sustrato de Poly(Glu4-Tyr) péptido). Las cuadrículas de ensayo se lavan 4 veces, durante 5 minutos cada una, con 0.75% de ácido fosfórico y se lavan una vez con acetona durante 5 minutos. Las cuadrículas de ensayo se transfieren a un frasco de centelleo, se agrega 5 ml de cóctel de centelleo y la incorporación de ³²P (cpm) al sustrato de péptido se cuantifica

con un contador de centelleo Beckman. Se calcula el porcentaje de inhibición para cada reacción.

[00150] Compuestos de Fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, como se indica por los ensayos *in vitro* descritos en esta solicitud. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I preferiblemente muestran un IC_{50} en el rango de 1×10^{-10} a 1×10^{-5} M, preferiblemente menor de 150 nM para al menos una de las siguientes quinasas: Abl, Bcr-Abl, Aurora, Axl, Bmx, BTK, c-kit, CHK2, Flt3, MST2, p70S6K, PDGFR, PKB, PKC α , Raf, ROCK-II, Rsk1, SGK, TrkA, TrkB y TrkC. Por ejemplo. 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil)-5-trifluorometil-benzamida (Ejemplo 1) tiene un IC_{50} de 14 nM, 15 nM, 116 nM y 53 nM para TrkB, Aurora-A, c-RAF y cSRC, respectivamente.

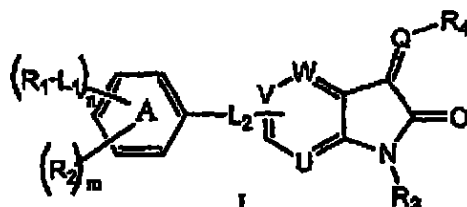
[00151] Los compuestos de Fórmula I, en una concentración de 10 μ M, preferiblemente muestran un porcentaje de inhibición mayor del 50%, preferiblemente aproximadamente mayor del 70%, contra una o más de las siguientes quinasas: Abl, Bcr-Abl, cSrc, TPR-Met, Tie2, MET, FGFR3, Aurora, Axl, Bmx, BTK, c-kit, CHK2, Flt3, MST2, p70S6K, PDGFR, PKB, PKC α , Raf, ROCK-II, Rsk1, SGK, TrkA, TrkB y TrkC.

[00152] Se entiende que los ejemplos y modalidades descritas aquí son solo para propósitos ilustrativos y que varias modificaciones o cambios en claridad de esto se sugerirá a las

personas expertas en la técnica y se incluyen dentro del espíritu y el articulado de la solicitud y el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas aquí se incorporan como referencia para todos los propósitos.

REIVINDICACIONES**LO QUE SE REIVINDICA ES:**

1. Un compuesto de Fórmula I:



en la que:

U, V y W se seleccionan independientemente de CR₅ y N; en donde R₅ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

Q se selecciona de NR₅, NNR₅, NO y CR₅; en donde R₅ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

L₁ se selecciona de -NR₅C(O)-, -NR₅C(O)NR₅-, -C(O)NR₅-, -NR₅- y heteroarilo C₅₋₁₀; en donde R₅ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

L₂ se selecciona de un enlace, -O-, -NR₅C(O)-, -NR₅C(O)NR₅-, -C(O)NR₅- y -NR₅-; en donde R₅ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

n se selecciona de 0 y 1;

m se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4;

R₁ se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterocicloalquilo C₃₋₈; en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁ es opcionalmente sustituido por uno a tres radicales independientemente seleccionados de halo, amino, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₁₆-halo-

sustituido, alcoxi C₁₋₆-halo-sustituido, aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroarilo C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquilo C₃₋₁₂-alquilo C₀₋₄ y heterocicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₀₋₄; en donde un metileno de cualquier grupo alquilo puede ser opcionalmente remplazado por oxígeno;

en donde cualquier sustituyente arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₁ puede ser opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-halo-sustituido, alcoxi C₁₋₆-halo-sustituido y alquilo C₁₋₆-hidroxi-sustituido;

R₂ se selecciona de halo, amino, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-halo-sustituido, alcoxi C₁₋₆-halo-sustituido aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₄, cicloalquil C₃₋₁₂-alquilo C₀₋₄ y heterocicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₄ en donde cualquier arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R₂ es opcionalmente sustituido por uno a tres radicales independientemente seleccionados de halo, amino, nitro, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-halo-sustituido, alcoxi C₁₋₆-halo-sustituido;

R₃ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

R₄ se selecciona de hidrógeno, -XR₆, -XNR₅XR₆, -XOXR₆ y -

XNR₅XNR₅R₆; en donde cada X se selecciona independientemente de un enlace, alquileno C₁₋₄ en donde cualquier alquileno de X puede ser opcionalmente sustituido con hidroxil; R₅ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; R₆ se selecciona de arilo C₁₋₆, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterocicloalquilo C₃₋₈; en donde cualquier arilo,

heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo de R_6 puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de alquilo C_{1-6} , hidroxilo, ciano, $-NR_5S(O)_{0-2}R_5$, $-S(O)_{0-2}NR_5R_5$, $-NR_5S(O)_{0-2}NR_5R_5$, $-C(O)NR_5XNR_5R_5$, $-XNR_5XNR_5R_5$, $-C(O)R_7$, $-C(O)NR_5XOR_5$, $-C(O)NR_5R_5$, $-C(O)NR_5R_7$, $-C(O)NR_5XR_7$ y $-XC(O)OR_5$; en donde cada X es independientemente seleccionado de un enlace, alquilenos C_{1-4} en donde cualquier alquilenos de X puede ser opcionalmente sustituido con hidroxilo; en donde cada R_5 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y R_7 se selecciona de heteroarilo C_{5-10} -alquilo C_{0-4} y heterocicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{0-4} ; en donde cualquier heteroarilo o heterocicloalquil de R_7 es opcionalmente sustituido con un radical seleccionado del grupo que consiste de dietil-amino-etilo, dimetil-amino, amino, alquilo C_{1-6} , pirimidinilo, pirazinilo, alquilo C_{1-6} -halo-sustituido y $-C(O)OR_5$;

y las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos e isómeros de estos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en la que:

W es CH;

L_1 se selecciona de $-NR_5C(O)-$, $-C(O)NR_5-$, y heteroarilo C_{5-10} ; en donde R_5 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

L_2 se selecciona de un enlace, $-O-$, $-NR_5C(O)-$, $-NR_5C(O)NR_5-$, $-C(O)NR_5-$ y $-NR_5-$; en donde R_5 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

n se selecciona de 0 y 1;

m se selecciona de 0, 1, 2 y 3;

R₁ se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀; en donde cualquier arilo o heteroarilo es opcionalmente sustituido por uno a tres radicales independientemente seleccionados de halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₁₆-halo-sustituido, heteroarilo C₅₋₁₀-alquilo C₀₋₄ y heterocicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₀₋₄; en donde un metileno de cualquier grupo alquilo puede ser opcionalmente remplazado por oxígeno;

en donde cualquier heteroarilo o heterocicloalquilo sustituido de R₁ puede ser opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆-hidroxi-sustituido;

R₂ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-halo-sustituido, y heterocicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₄ opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales;

R₃ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

R₄ se selecciona de hidrógeno, -XR₆, -XNR₅XR₆, -XOXR₆ y -

XNR₅XNR₅R₆; en donde cada X se selecciona independientemente de un enlace, alquileno C₁₋₄ en donde cualquier alquileno de X puede ser opcionalmente sustituido con hidroxil; R₆ se selecciona de arilo C₆₋₁₀, heteroarilo C₅₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₂ y heterocicloalquilo C₃₋₈; en donde cualquier heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo de R₆ es opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de hidroxil, alquilo C₁₋₆, ciano, -C(O)NR₅R₅, -C(O)NR₅XNR₅R₅, -XNR₅XNR₅R₅, -C(O)R₇, -C(O)NR₅XOR₅, -S(O)₀₋₂NR₅R₅, -C(O)NR₅XR₇ y -XC(O)OR₅; en donde cada X es independientemente seleccionado de un enlace, alquileno C₁₋₄ en donde cualquier alquileno de X puede ser

opcionalmente sustituido con hidroxilo; en donde cada R_5 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y R_7 es heterocicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{0-4} ; opcionalmente sustituido con un radical seleccionado de dietilamino, pirimidinilo, pirazinilo, dietilamino-etil, amino y metilo.

3. El compuesto de la reivindicación 2 en la que:

L_1 se selecciona de $-NHC(O)-$ $-C(O)NH-$ y [1,2,4]oxadiazol;

L_2 se selecciona de un enlace, $-O-$ $-NHC(O)-$ $-NHC(O)NH-$, $-C(O)NH-$ y $-NH-$;

n se selecciona de 0 y 1; y

m se selecciona de 0, 1 y 2.

4. El compuesto de la reivindicación 3 en la que R_1 se selecciona de fenilo, indolilo y pirazolilo; en donde cualquier fenilo, indolilo o pirazolilo es opcionalmente sustituido por uno a tres radicales independientemente seleccionados de halo, metilo, trifluorometilo, terc-butilo, morfolino, piperazinilo, piperazinil-oxi, piperazinil-metilo, piperidinilo, piperidinil-oxi y imidazolilo; en donde cualquier heteroarilo o heterocicloalquilo sustituido de R_1 puede ser opcionalmente sustituido por 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de metilo, etilo, hidroxilo y hidroxietilo.

5. El compuesto de la reivindicación 4 en la que R_2 se selecciona de metilo, metoxi, trifluorometilo e imidazolilo opcionalmente sustituido por metilo.
6. El compuesto de la reivindicación 5 en la que R_4 se selecciona de hidrógeno, $-XR_6$, $-XNR_5XR_6$, $-XOXR_6$ y $-XNR_5XNR_5R_6$; en donde cada X se selecciona independientemente de un enlace y alquileo C_{1-4} ; en donde cualquier alquileo de X puede ser opcionalmente sustituido con hidroxilo; R_6 es pirrolilo, imidazolilo, indolilo, furanilo, fenilo, tiazolilo, piridinilo y ciclopentilo; en donde cada R_6 puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de metilo, etilo, hidroxilo, ciano, $-C(O)NR_5R_5$, $-C(O)NR_5XNR_5R_5$, $-XNR_5XNR_5R_5$, $-C(O)R_7$, $-C(O)NR_5XOR_5$, $-S(O)_{0-2}NR_5R_5$, $-C(O)NR_5XR_7$ y $-XC(O)OR_5$; en donde cada X es independientemente seleccionado de un enlace y alquileo C_{1-4} ; en donde cualquier alquileo de X puede ser opcionalmente sustituido con hidroxilo; en donde cada R_5 se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo y etilo; y R_7 se selecciona de piperazinilo, pirrolidinilo y morfolino; en donde cada R_7 es opcionalmente sustituido con un radical seleccionado de dimetilamino, pirimidinilo, pirazinilo, dietilamino-etilo, amino y metilo.
7. El compuesto de la reivindicación 1 selected from: 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida; N-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-

ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-benzamida; ácido 5-(6-Benzoilamino-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-N-(3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-ureido}-fenil)-5-trifluorometil-benzamida; ácido 2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico (3-benzoilamino-fenil)-amida; 6-(3-Amino-fenilamino)-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-1,3-dihidro-indol-2-ona; 4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-7-ilamino]-fenil}-benzamida; 4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino]-fenil}-benzamida; 4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; 3-(4-Metil-piperazin-1-il)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida; ácido 5-(6-Benzoilamino-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; ácido 5-(6-Benzoilamino-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-piperidin-1-il-etil)-amida; ácido 5-(6-Benzoilamino-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (3-pirrolidin-1-il-propil)-amida; N-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-3-trifluorometil-benzamida; ácido 3-{2,4-Dimetil-5-[2-oxo-6-(3-trifluorometil-benzoilamino)-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-il}-

propiónico; ácido 2,4-Dimetil-5-[2-oxo-6-(3-trifluorometil-benzoilamino)-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico; ácido 2,4-Dimetil-5-[2-oxo-6-(3-trifluorometil-benzoilamino)-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-[2-oxo-6-(3-trifluorometil-benzoilamino)-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-[2-oxo-6-(3-trifluorometil-benzoilamino)-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; N-[3-(3,5-Dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-N-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-5-trifluorometil-benzamida; ácido 2,4-Dimetil-5-{6-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico; ácido 3-(2,4-Dimetil-5-{6-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-il)-propiónico; 4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-benzamida; ácido 2,4-Dimetil-5-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{6-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-

etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{6-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{6-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{6-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; ácido 3-{2,4-Dimetil-5-[6-(3-{3-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-fenil}-ureido)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-il}-propiónico; ácido 5-{6-[3-(3-benzoilamino-fenil)-ureido]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; 4-(4-Metil-piperazin-1-ilmetil)-N-(3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-ureido}-fenil)-benzamida; ácido 2,4-Dimetil-5-[6-(3-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-fenil}-ureido)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-[6-(3-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-fenil}-ureido)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-[6-(3-{3-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-

fenil)-ureido)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-[6-(3-{3-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-fenil)-ureido)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-amida; ácido 5-{6-[3-(3-benzoilamino-fenil)-ureido]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-[6-(3-{3-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-fenil)-ureido)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-[6-(3-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-fenil)-ureido)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-N-(4-metil-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-ureido)-fenil)-5-trifluorometil-benzamida; N-(4-Metil-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-ureido)-fenil)-3-trifluorometil-benzamida; ácido 2,4-Dimetil-5-(6-{3-[2-metil-5-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenil]-ureido)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; N-(4-Metil-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-ureido)-fenil)-benzamida; ácido 5-{6-[3-(5-Benzoilamino-2-metil-fenil)-ureido]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 5-{6-[3-(5-Benzoilamino-2-metil-fenil)-ureido]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-

ilidenometil}-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-amida; ácido 5-{6-[3-(5-Benzoilamino-2-metil-fenil)-ureido]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; N-(4-Metil-3-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-ureido}-fenil)-4-(4-metil-piperazir-1-ilmetil)-benzamida; ácido 2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico {3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-fenil}-amida; ácido 3-[4-(2-Dietilamino-etilcarbamoil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico (3-benzoilamino-fenil)-amida; ácido 3-[3,5-Dimetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico (3-benzoilamino-fenil)-amida; ácido 2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico (5-benzoilamino-2-metil-fenil)-amida; ácido 2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico {2-metil-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-fenil}-amida; ácido 3-[4-(2-Dietilamino-etilcarbamoil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico (5-benzoilamino-2-metil-fenil)-amida; ácido 3-[3,5-Dimetil-4-(2-pirrolidin-1-il-etilcarbamoil)-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxílico (5-benzoilamino-2-metil-fenil)-amida; N-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-benzamida; N-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; 4-(4-Metil-

piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-benzamida; N-{4-Metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-benzamida; N-{4-Metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; N-{4-Metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida; 5-[6-(3-Benzoilamino-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico acid (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 5-[6-(3-benzoilamino-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-amida; ácido 5-[6-(3-benzoilamino-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; ácido 5-[6-(3-Benzoilamino-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-piperidin-1-il-etil)-amida; ácido 5-[6-(3-Benzoilamino-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (3-pirrolidin-1-il-propil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{2-oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{2-oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{2-oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-1,2-dihidro-

indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{2-oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-piperidin-1-il-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{2-oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (3-pirrolidin-1-il-propil)-amida; ácido 5-[6-(5-Benzoilamino-2-metil-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 5-[6-(5-Benzoilamino-2-metil-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{6-[2-metil-5-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; N-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-7-ilamino]-fenil}-benzamida; ácido 5-[7-(3-benzoilamino-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 5-[7-(3-benzoilamino-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-(7-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-(7-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-

pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-amida; ácido
 2,4-Dimetil-5-(7-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-
 benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-
 ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-
 etil)-amida; N-{4-Metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-
 ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-7-ilamino]-fenil}-
 benzamida; N-{4-Metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-
 2,3-dihidro-1H-indol-7-ilamino]-fenil}-4-(4-metil-
 piperazin-1-ilmetil)-benzamida; ácido 5-[7-(5-
 Benzoilamino-2-metil-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-
 3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-
 dietilamino-etil)-amida; ácido 5-[7-(5-Benzoilamino-2-
 metil-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-
 2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-
 amida; ácido 5-[7-(5-Benzoilamino-2-metil-fenilamino)-2-
 oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-
 pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; 5-(3-
 Amino-fenilamino)-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-1,3-dihidro-
 indol-2-ona; N-{3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-
 dihidro-1H-indol-5-ilamino]-fenil}-benzamida; N-{3-[2-Oxo-
 3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-5-
 ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; 3-(4-Metil-
 imidazol-1-il)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-
 dihidro-1H-indol-5-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-
 benzamida; ácido 5-[5-(3-Benzoilamino-fenilamino)-2-oxo-
 1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-
 carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 5-[5-(3-
 Benzoilamino-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-
 ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-

pirrolidin-1-il-etil)-amida; N-(4-Metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino]-fenil)-benzamida; N-(4-Metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-5-ilamino]-fenil)-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida; ácido 5-[5-(5-Benzoilamino-2-metil-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 5-[5-(5-Benzoilamino-2-metil-fenilamino)-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil]-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida; 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida; 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-N-{3-[6-oxo-5-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-2-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida; 3-(4-Etil-piperazin-1-il)-N-{3-[3-(3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida; ácido 2,4-Dimetil-5-(6-{3-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dietilamino-etil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-(6-{3-[3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-5-trifluorometil-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; 3-(1-Metil-piperidin-4-iloxi)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida; N-{3-[3-(4-Ciano-1H-pirrol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-5-metoxi-fenil}-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-

5-trifluorometil-benzamida; N-{3-[3-(5-Metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-5-trifluorometil-benzamida; 3-[4-(2-Hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida; 4-Morfolin-4-il-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; 4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[3-(3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; 4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[3-(5-metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; 4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[3-(3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; ácido 5-(6-{3-[4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; 4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[3-(5-metil-2H-pirazol-3-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; 4-(4-Etil-piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-trifluorometil-benzamida; 3-Cloro-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[3-(3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-benzamida; 3-Cloro-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-N-{3-[3-(5-metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-benzamida; ácido 5-

(6-{3-[3-Cloro-4-(4-etil-piperazin-1-ilmetil)-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico; N-{3-[3-(2-Etil-5-metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; N-{3-[3-(1H-Indol-3-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; N-[3-(3-Furan-3-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil]-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-N-{3-[3-(5-metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida; 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-N-{3-[3-(4-metil-1H-imidazol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida; N-{3-[3-(3H-Imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; ácido 2,4-Dimetil-5-(6-{3-[3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; N-{3-[3-(4-Ciano-1H-pirrol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; N-{3-[3-(1H-Indol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; N-{3-[3-(2-Etil-5-metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-4-metil-fenil}-3-(4-metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; amida de ácido 5-(6-{3-[3-

(4-Metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-
 fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-
 pirrol-3-carboxílico; éster de metilo de ácido 4-(6-{3-[3-
 (4-Metil-imidazol-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-
 fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-
 pirrol-2-carboxílico; 3-(4-Metil-imidazol-1-il)-N-(3-{3-
 [(4-metilsulfamoil-fenilamino)-metileno]-2-oxo-2,3-
 dihidro-1H-indol-6-ilamino}-fenil)-5-trifluorometil-
 benzamida; ácido 2,4-Dimetil-5-(6-{3-[3-(4-metil-imidazol-
 1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-
 1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico
 (2,3-dihidroxi-propil)-amica; N-[3-(3-{4-[(2-Dietilamino-
 etilamino)-metil]-1H-pirrol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-
 dihidro-1H-indol-6-ilamino}-fenil]-3-trifluorometil-
 benzamida; ácido 2,4-Dimetil-5-(6-{3-[3-(4-metil-
 piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-
 fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-
 pirrol-3-carboxílico; N-(3-[3-(5-Metil-3H-imidazol-4-
 ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil)-
 3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; 3-
 (4-Metil-piperazin-1-il)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-
 ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-5-
 trifluorometil-benzamida; 3-(4-Metil-piperazin-1-il)-N-{3-
 [2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-
 iloxi]-fenil}-5-trifluorometil-benzamida; 3-(4-metil-
 piperazin-1-il)-N-{3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-
 2,3-dihidro-1H-indol-6-il]-fenil}-5-trifluorometil-
 benzamida; 3-(4-Metil-piperazin-1-il)-N-(3-{2-oxo-3-[(4-
 sulfamoil-fenil)-hidrazono]-2,3-dihidro-1H-indol-6-

ilamino)-fenil)-5-trifluorometil-benzamida; N-(3-[3-(4-Ciano-1H-pirrol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; N-(3-Metoxi-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; amida de ácido 5-(6-{3-[3-(4-Metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; N-{3-[3-(4-Ciano-1H-pirrol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-5-metoxi-fenil)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; N-(4-Metil-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil)-3-(4-Metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; N-(3-[3-(4-Ciano-1H-pirrol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil)-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; 3-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-N-(3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil)-5-trifluorometil-benzamida; amida de ácido 5-(6-{3-[4-(4-Metil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; 3-Metil-N-(3-[3-(5-metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil)-benzamida; N-(3-[3-(5-Metil-3H-imidazol-4-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil)-3-trifluorometil-benzamida; N-(3-[3-(4-Ciano-1H-pirrol-2-ilmetileno)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-4-metil-fenil)-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; amida de ácido 5-(6-[3-(3-

Metil-benzoilamino)-fenilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico; ácido 2,4-Dimetil-5-(6-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzoilamino]-fenilamino}-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico (3-dimetilamino-propil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{2-oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-metil-amida; N-(3-{3-[3,5-Dimetil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida; ácido 2,4-Dimetil-5-{2-oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico (3-dimetilamino-propil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{2-oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico (3-pirrolidin-1-il-propil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{2-oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico metil-(3-metilamino-propil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{2-oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-1H-pirrol-3-carboxílico (2-morfolin-4-il-etil)-amida; N-(3-{3-[4-(3-Dimetilamino-pirrolidina-1-carbonil)-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida; N-[3-(3-{4-[4-(2-Dietilamino-etil)-piperazina-1-carbonil]-3,5-dimetil-1H-pirrol-2-ilmetileno}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi)-fenil]-3-trifluorometil-

benzamida; ácido 5-{2-Oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico metil-(3-metilamino-propil)-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{2-oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico etoxi-amida; ácido 2,4-Dimetil-5-{2-oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (4-metil-piperazin-1-il)-amida; ácido 5-{2-Oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (3-dimetilamino-propil)-amida; N-(3-{3-[4-(4-Metil-piperazina-1-carbonil)-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida; ácido 5-{2-Oxo-6-[3-(3-trifluorometil-benzoilamino)-fenoxi]-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-metil-amida; N-[3-(3-{4-[4-(2-Dietilamino-etil)-piperazina-1-carbonil]-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida; ácido 2,4-Dimetil-5-{6-[3-(3-metil-benzoilamino)-fenoxi]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico; N-(3-{3-[3,5-Dimetil-4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi}-fenil)-3-metil-benzamida; ácido 2,4-Dimetil-5-{6-[3-(3-metil-benzoilamino)-fenoxi]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-morfolin-4-il-

etil)-amida; ácido 5-{6-[3-(3-Metil-benzoilamino)-fenoxi]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (3-pirrolidin-1-il-propil)-amida; ácido 5-{6-[3-(3-Metil-benzoilamino)-fenoxi]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico; ácido 5-{6-[3-(3-Metil-benzoilamino)-fenoxi]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (3-dimetilamino-propil)-amida; ácido 5-{6-[3-(3-Metil-benzoilamino)-fenoxi]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-morfolin-4-il-etil)-amida; ácido 5-{6-[3-(3-Metil-benzoilamino)-fenoxi]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-metil-amida; 3-Metil-N-(3-{3-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi}-fenil)-benzamida; ácido 5-{6-[3-(3-metil-benzoilamino)-fenoxi]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (4-metil-piperazin-1-il)-amida; N-[3-(3-{4-[4-(2-Dietilamino-etil)-piperazina-1-carbonil]-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi}-fenil)-3-metil-benzamida; N-(3-{3-[3,5-Dimetil-4-(4-pirimidin-2-il-piperazina-1-carbonil)-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida; N-(3-{3-[3,5-Dimetil-4-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carbonil)-1H-pirrol-2-ilmetileno]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi}-fenil)-3-trifluorometil-benzamida; ácido 2,4-Dimetil-5-{6-[3-(3-metil-benzoilamino)-fenoxi]-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil}-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-metil-amida; Ácido N-[4-(4-Metil-

piperazin-1-ilmetil)-3-trifluorometil-fenil]-3-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-ilamino]-benzamida; 4-Trifluorometil-1H-indol-6-carboxílico {3-metoxi-5-[2-oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino]-fenil}-amida; N-[3-(3-Benziloxiimino-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-ilamino)-fenil]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida; 3-[2-Oxo-3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-2,3-dihidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-iloxi]-N-(3-trifluorometil-fenil)-benzamida; ácido 5-(6-Benzoilamino-2-oxo-1,2-dihidro-indol-3-ilidenometil)-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (2-dimetilamino-etil)-amida; y 3-(1H-pirrol-2-ilmetileno)-6-{3-[3-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-fenilamino)-1,3-dihidro-indol-2-ona.

8. Una composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
9. Un método para tratar una enfermedad en un animal en el cual la inhibición de actividad de quinasa se puede prevenir, inhibir o mejorar la patología y/o sintomatología de la enfermedad, tal método comprende administrar a un animal una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición de la reivindicación 1.

10. El método de la reivindicación 8 en la cual la quinasa se selecciona del grupo que consiste de Abl, Bcr-Abl, cSrc, TPR-Met, Tie2, MET, FGFR3, Aurora, Axl, Bmx, BTK, c-kit, CHK2, Flt3, MST2, p70S6K, PDGFR, PKB, PKC α , Raf, ROCK-II, Rsk1, SGK, TrkA, TrkB y TrkC.

11. El uso del compuesto de la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad en un animal en que la actividad quinasa Abl, Bcr-Abl, cSrc, TPR-Met, Tie2, MET, FGFR3, Aurora, Axl, Bmx, BTK, c-kit, CHK2, Flt3, MST2, p70S6K, PDGFR, PKB, PKC α , Raf, ROCK-II, Rsk1, SGK, TrkA, TrkB y/o TrkC contribuye a la patología y/o sintomatología de la enfermedad.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 May 2006 (18.05.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/052936 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 31/4178 (2006 01)

(74) Agent: REID, Scott, W., The Genomics Institute Of The
Novartis Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins
Drive, San Diego, CA 92121 (US)

(21) International Application Number:
PCT/US2005/040372

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

(22) International Filing Date:
7 November 2005 (07 11 2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/626,785 9 November 2004 (09 11 2004) US
60/709,648 19 August 2005 (19 08 2005) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Applicant (for all designated States except US): IRM
LLC, Hurst Holme, 12 Trott Road, Hamilton, HM 11
(BM)

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WAN, Yongqin
[CN/US], 17 Bear Paw #19c, Irvine, CA 92604 (US)
MI, Yuan [CN/US], 11175 Affinity Court, Unit 45,
San Diego, CA 92131 (US) FAN, Yi [CN/US], 12228
Pepper Tree Lane, Poway, CA 92064 (US) CHENG,
Dai [CN/US], 11585-1 Compass Point Drive North, San
Diego, CA 92126 (US) LIU, Yi [CN/US], 4255 Corte De
Sausalito, San Diego, CA 92130 (US) GRAY, Nathanael,
Schlander [US/US], 5652 Lamas Street, San Diego, CA
92122 (US) ALBAUGH, Pamela, A. [US/US], 6081
Pase Monona, Carlsbad, CA 92009 (US)

Declaration under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4 17(iv))

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AS PROTEIN KINASE INHIBITORS

(57) Abstract: The invention provides a novel class of compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds and methods of using such compounds to treat or prevent diseases or disorders associated with abnormal or deregulated kinase activity particularly diseases or disorders that involve abnormal activation of the Abl, Bcr-Abl, cSrc, TPR-Met, Tie2, MET, FGFR3, Aurora, Axl, Bmx, BTK, c-kit, CHK2, Flt3, MST2, p70S6K, PDGFR, PKB, PKC, Raf, ROCK-II, Rsk1, SGK, TrkA, TrkB and TrkC kinases

WO 2006/052936 A2

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 May 2006 (18.05.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/052936 A3

- (51) International Patent Classification:
A61K 31/4178 (2006 01) C07D 403/14 (2006 01)

(21) International Application Number:
PCT/US2005/040372

(22) International Filing Date:
7 November 2005 (07 11 2005)

(25) Filing Language:
English

(26) Publication Language:
English

(30) Priority Data:
60/626,785 9 November 2004 (09 11 2004) US
60/709,648 19 August 2005 (19 08.2005) US

(74) Agent: REID, Scott, W., The Genomics Institute Of The Novartis Research Foundation, 10675 John Jay Hopkins Drive, San Diego, CA 92121 (US)

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- (71) Applicant (for all designated States except US): IRM LLC, Hurst Holme, 12 Trott Road, Hamilton, HM 11 (BM)

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WAN, Yongqin [CN/US], 17 Bear Paw #19c, Irvine, CA 92604 (US) MI, Yuan [CN/US], 11175 Affinity Court, Unit 45, San Diego, CA 92131 (US) FAN, YI [CN/US], 12228 Pepper Tree Lane, Poway, CA 92064 (US). CHENG, Dal [CN/US], 11585-1 Compass Point Drive North, San Diego, CA 92126 (US) LIU, YI [CN/US], 4255 Corte De Sausalito, San Diego, CA 92130 (US) GRAY, Nathanael, Schlander [US/US], 5652 Lamas Street, San Diego, CA 92122 (US) ALBAUGH, Pamela, A. [US/US], 6081 Pase Monona, Carlsbad, CA 92009 (US)

Declaration under Rule 4.17:
— of inventorship (Rule 4 17(iv))

Published:
— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
26 October 2006

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: COMPOUNDS AND COMPOSITIONS AS PROTEIN KINASE INHIBITORS

(57) Abstract: The invention provides a novel class of compounds, pharmaceutical compositions comprising such compounds and methods of using such compounds to treat or prevent diseases or disorders associated with abnormal or deregulated kinase activity, particularly diseases or disorders that involve abnormal activation of the Abl, Bcr-Abl, cSrc, TPR-Met, Tie2, MET, FGFR3, Aurora, Axl, Bmx, BTK, c-kit, CHK2, Flt3, MST2, p70S6K, PDGFR, PKB, PKC, Raf, ROCK-II, Rsk1, SGK, TrkA, TrkB and TrkC kinases

WO 2006/052936 A3

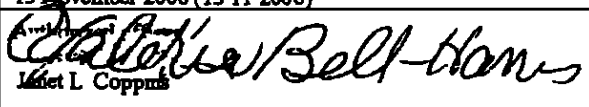
PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)	
PCT/US05/40372	07 November 2005 (07 11 2005)	09 November 2004 (09 11 2004)	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC			
IPC A61K 31/4178(2007 01),C07D 403/14(2007 01)			
USPC 514/397,548/312 1			
Applicant			
IRM LLC			
1 This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36 2 This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet 3 This report is also accompanied by ANNEXES, comprising a ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of ___ sheets, as follows ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70 16 and Section 607 of the Administrative Instructions) ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No I and the Supplemental Box. b ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions)			
4 This report contains indications relating to the following items ☒ Box No I Basis of the report ☐ Box No II Priority ☒ Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No IV Lack of unity of invention ☒ Box No V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement ☐ Box No VI Certain documents cited ☐ Box No VII Certain defects in the international application ☐ Box No VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand		Date of completion of this report	
09 June 2006 (09 06 2006)		13 November 2006 (13 11 2006)	
Name and mailing address of the IPEA/ US		 Janet L. Coppins	
Mail Stop PCT, Attn. IPEA/US Commissioner for Patents P O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450			
Facsimile No (571) 273-3201		Telephone No. (571) 272-1600	

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet)(April 2005)

Box No. I Basis of the report**1 With regard to the language, this report is based on:**

- ☒ 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 (under Rules 12.3 and 23.1(b))
- ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
- ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2 With regard to the elements of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)

- ☒ the international application as originally filed/furnished
- ☒ the description.
- pages 1-92 as originally filed/furnished
- pages* NONE received by this Authority on _____
- pages* NONE received by this Authority on _____
- ☒ the claims
- pages 93-107 as originally filed/furnished
- pages* NONE as amended (together with any statement) under Article 19
- pages* NONE received by this Authority on _____
- pages* NONE received by this Authority on _____
- ☐ the drawings
- pages NONE as originally filed/furnished
- pages* NONE received by this Authority on _____
- pages* NONE received by this Authority on _____
- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3 ☐ The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs. _____
- ☐ the sequence listing (specify): _____
- ☐ any table(s) related to the sequence listing (specify) _____

4 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c))

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs. _____
- ☐ the sequence listing (specify) _____
- ☐ any table(s) related to the sequence listing (specify) _____

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded"

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No

PCT/US05/40372

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos 1-6 and 8-11

because

☐ the said international application, or the said claim Nos _____ relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*)

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos 1-6 and 8-11 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)

Please See Continuation Sheet

☐ the claims, or said claims Nos _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*)

☐ no international search report has been established for said claims Nos _____

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter 1(a) or (b) and 13ter.2

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions

☐ See Supplemental Box for further details

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No
PCT/US05/40372**Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1 Statement**

Novelty (N)

Claims 7 YES
Claims NONE NO

Inventive Step (IS)

Claims 7 YES
Claims NONE NO

Industrial Applicability (IA)

Claims 7 YES
Claims NONE NO**2 Citations and Explanations (Rule 70 7)**

Claim 7 meets the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest the instant claimed aryl-imidazolyl species as firstly recited in claim 7, or its utility for inhibiting protein kinases

The closest relevant art, US Pat No 6,387,919 B1 (Davis et al), teaches similar aryl-substituted imidazolyl compounds but does not teach the same species as instantly recited.

Claim 7 meets the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus has industrial applicability because the subject matter claimed can be made in the pharmaceutical industry and is useful as protein kinase inhibitors for treating certain cancers, for example

Continuation of

Section III. Non-establishment of report (description/claims/drawings unclear)
In these claims, the numerous variables (e.g. U, V, W, Q, L1, L2, R1-R4, A, n, m, etc.), their voluminous complex meanings, their seemingly endless permutations and combinations make it virtually impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented, the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT article 6. Thus it is impossible to carry out a meaningful search on the same. A search will be made on the first discernable invention in the claims, which is the first recited compound in claim 7.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US05/40372

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) A61K 31/4178, C07D 403/14
 US CL 514/397, 548/312 I

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)
 U S 514/397, 548/312 I

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)
 EAST, WEST, STN CAS Online FILE REG, FILE CAPLUS, etc

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	U S 6,387,919 B1, (DAVIS et al) 14 May 2002 (14 05 2002), see entire document	7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C

☐ See patent family annex

* 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 published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubt 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

"Z"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 March 2006 (20 03 2006)

Date of mailing of the international search report

10 AUG 2006

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
 Commissioner for Patents
 P O Box 1450
 Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No (571) 273-3201

Authorized officer

Janet L. Coppins

Telephone No 703 308 1235

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US05/40372

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
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely

2

☒

Claims Nos 1-6 and 8-11
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
Please See Continuation Sheet

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 additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.

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/US05/40372

Continuation of Box II Reason 2.
In these claims, the numerous variables (e.g. U, V, W, Q, L1, L2, R1-R4, A, n, m, etc), their voluminous complex meanings, their seemingly endless permutations and combinations make it virtually impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented, the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT article 6. Thus it is impossible to carry out a meaningful search on the same. A search will be made on the first discernable invention in the claims, which is the first recited compound in claim 7.

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To
SCOTT W REID
THE GENOMICS INSTITUTE OF THE NOVARTIS
RESEARCH FO
10675 JOHN JAY HOPKINS DRIVE
SAN DIEGO, CA 92121

PCT

AUG 14 2006

NOTIFICATION BY TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44 I)

Date of mailing
(day/month/year)

10 AUG 2006

Applicant's or agent's file reference
P1171PC20

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No
PCT/US05/40372

International filing date
(day/month/year) 07 November 2005 (07 11 2005)

Applicant
IRM LLC

- 1 ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith

Filing of amendments and statement under Article 19.

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46)

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No (41-22) 338 82 70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet

- 2 ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith

- 3 ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices

☐ no decision has been made yet on the protest, the applicant will be notified as soon as a decision is made

4 Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis 1 and 90bis 3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later), otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT Atn ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No (571) 273-3201

Authorized officer

Janet L. Coppins

Telephone No 571 4272 0680

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 13 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P1171PC20	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below	
International application No PCT/US05/40372	International filing date (<i>day/month/year</i>) 07 November 2005 (07 11 2005)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 09 November 2004 (09 11 2004)
Applicant IRM LLC		

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 4 sheets.

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

I **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 ☐ 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. II)

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 No. 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/US05/40372

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
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely
- 2 ☒ Claims Nos 1-6 and 8-11
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
Please See Continuation Sheet
- 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 additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees
 - 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/US05/40372

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) A61K 31/4178, C07D 403/14

US CL 514/397, 548/312 1

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B FULLDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U S 514/397, 548/312 1

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)
EAST WEST, STN CAS Online FILE REG, FILE CAPL US, etc

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	U S 6,387,919 B1, (DAVIS et al) 14 May 2002 (14 05 2002), see entire document	7



Further documents are listed in the continuation of Box C



See patent family annex

* 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 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 March 2006 (20 03 2006)

Date of mailing of the international search report

10 AUG 2006

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn ISA/US
Commissioner for Patents
P O Box 1450
Alexandria Virginia 22133-1450

Facsimile No (571) 273-3201

Authorized officer

Janet L. Coppins

Telephone No 703 308 1235

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US05/40372

Continuation of Box II Reason 2

In these claims, the numerous variables (e.g. U, V, W, Q, L1, L2, R1-R4, A, n, m, etc), their voluminous complex meanings, their seemingly endless permutations and combinations make it virtually impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented, the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT article 6. Thus it is impossible to carry out a meaningful search on the same. A search will be made on the first discernable invention in the claims, which is the first recited compound in claim 7.

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To
SCOTT W REID
THE GENOMICS INSTITUTE OF THE NOVARTIS
RESEARCH FO
10675 JOHN JAY HOPKINS DRIVE
SAN DIEGO, CA 92121

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis 1)

Applicant's or agent's file reference P1171PC20		Date of mailing (day/month/year) 10 AUG 2006
FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below		
International application No PCT/US05/40372	International filing date (day/month/year) 07 November 2005 (07 11 2005)	Priority date (day/month/year) 09 November 2004 (09 11 2004)
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC IPC(A61K 31/4178, C07D 403/14 and US Cl. 514/397, 548/312 1		
Applicant IRM LLC		

1 This opinion contains indications relating to the following items

- | | | |
|-------------------------------------|-------------|--|
| ☒ | Box No I | Basis of the opinion |
| ☐ | Box No II | Priority |
| ☒ | Box No III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ | Box No IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No V | Reasoned statement under Rule 43bis 1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement |
| ☐ | Box No VI | Certain documents cited |
| ☐ | Box No VII | Certain defects in the international application |
| ☐ | Box No VIII | Certain observations on the international application |

2 FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66 1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later

For further options, see Form PCT/ISA/220

3 For further details, see notes to Form PCT/ISA/220

Name and mailing address of the ISA/ US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P O Box 1450 Alexandria Virginia 22313-1450 Facsimile No (571) 273-3201	Date of completion of this opinion 20 March 2006 (20 03 2006)	Authorized officer Janet L. Coppins Telephone No 703 508 1235
---	---	--

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (April 2005)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No

PCT/US05/40372

Box No 1 Basis of this opinion

1 With regard to the language, this opinion has been established 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))

2 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of

a type of material

☐ a sequence listing☐ table(s) related to the sequence listing

b format of material

☐ on paper☐ in electronic form

c time of filing/furnishing

☐ contained in the international application as filed☐ filed together with the international application in electronic form☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search3 ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished

4 Additional comments

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No
PCT/US05/40372

1-23

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
☒ claims Nos 1-6 and 8-11

because

- ☐ the said international application, or the said claim Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*)

- ☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos 1-6 and 8-11 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*)

Please See Continuation Sheet

- ☐ the claims, or said claims Nos _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*)

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos _____

- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing, the applicant did not, within the prescribed time limit

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it

- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it

- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b)

- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings, the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it

- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions

- ☐ See Supplemental Box for further details

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No
PCT/US05/40372

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Claims 7	YES
	Claims NONE	NO
Inventive step (IS)	Claims 7	YES
	Claims NONE	NO
Industrial applicability (IA)	Claims 7	YES
	Claims NONE	NO

2 Citations and explanations

Claim 7 meets the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest the instant claimed aryl-imidazolyl species as firstly recited in claim 7, or its utility for inhibiting protein kinases

The closest relevant art, U S Pat No 6,387,919 B1 (Davis et al), teaches similar aryl-substituted imidazolyl compounds but does not teach the same species as instantly recited

Claim 7 meets the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus has industrial applicability because the subject matter claimed can be made in the pharmaceutical industry and is useful as protein kinase inhibitors for treating certain cancers, for example

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No
PCT/US05/40372

Supplemental Box
In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient

Section III Non-establishment of opinion (description/claims/drawings unclear)

In these claims, the numerous variables (e.g. U, V, W, Q, L1, L2, R1-R4, A, n, m, etc), their voluminous complex meanings, their seemingly endless permutations and combinations make it virtually impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented, the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT article 6. Thus it is impossible to carry out a meaningful search on the same. A search will be made on the first discernable invention in the claims, which is the first recited compound in claim 7.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged,
- (ii) the claim is cancelled,
- (iii) the claim is new,
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed,
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter.

- 1 [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers, claims 30, 33 and 36 unchanged, new claims 49 to 51 added"
- 2 [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11"
- 3 [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged, claims 7 to 13 cancelled, new claims 15, 16 and 17 added" or
"Claims 7 to 13 cancelled, new claims 15, 16 and 17 added, all other claims unchanged"
- 4 [Where various kinds of amendments are made].
"Claims 1-10 unchanged, claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled, claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14, claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17, new claims 20 and 21 added"

"Statement under Article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1))

The statement will be published with the international application and the amended claims

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)"

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55 3(a) and 62 2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401)

If a demand for international preliminary examination is made, the written opinion of the International Searching Authority will, except in certain cases where the International Preliminary Examining Authority did not act as International Searching Authority and where it has notified the International Bureau under Rule 66 1bis(b), be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority. If a demand is made, the applicant may submit to the International Preliminary Examining Authority a reply to the written opinion together, where appropriate, with amendments before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later (Rule 43bis 1(c))

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II

GNF Legal Department
RECEIVED

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

JAN 24 2007

BY:

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To
REID, Scott, W. The Genomics Institute Of The Novartis Research Foundation 10675 John Jay Hopkins Drive San Diego, CA 92121 ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 16 January 2007 (16.01.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P1171PC20	
International application No PCT/US2005/040372	International filing date (day/month/year) 07 November 2005 (07.11 2005)

1 The following indications appeared on record concerning		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address GRAY, Nathanael, Schiander 652 Lamas Street San Diego, CA 92122 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No	

2 The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address GRAY, Nathanael, Schiander 26 Greenview Avenue Boston, MA 02115 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No	
	Facsimile No	
	Teleprinter No	

3 Further observations, if necessary.

4 A copy of this notification has been sent to	
☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☒ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No +41 22 338 82 70	Authorized officer Crocchi Christelle Facsimile No +41 22 338 89 75 Telephone No +41 22 338 80 33
--	--

GNF Legal Department
RECEIVED

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

JAN 24 2007

BY: _____

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis 1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To

REID, Scott, W.
The Genomics Institute Of The Novartis Research
Foundation
10675 John Jay Hopkins Drive
San Diego, CA 92121
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 16 January 2007 (16.01.2007)	
Applicant's or agent's file reference P1171PC20	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No PCT/US2005/040372	International filing date (day/month/year) 07 November 2005 (07 11.2005)

1 The following indications appeared on record concerning ☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address GRAY, Nathanael, Schiander 5652 Lamas Street San Diego, CA 92122 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No	
	Facsimile No	
	Teleprinter No	
2 The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning ☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address GRAY, Nathanael, Schiander 26 Greenview Avenue Boston, MA 02115 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No	
	Facsimile No	
	Teleprinter No	
3 Further observations, if necessary		
4 A copy of this notification has been sent to ☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned ☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned ☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other		
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No +41 22 338 82 70		Authorized officer Crocchi Christelle Facsimile No +41 22 338 89 75 Telephone No +41 22 338 90 33

JAN 24 2007

From the INTERNATIONAL BUREAU

BY: _____
PCT

**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**

(PCT Rule 92bis 1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To

REID, Scott, W
The Genomics Institute Of The Novartis Research
Foundation
10675 John Jay Hopkins Drive
San Diego, CA 92121
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 16 January 2007 (16.01.2007)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference P1171PC20	
International application No PCT/US2005/040372	
International filing date (day/month/year) 07 November 2005 (07.11.2005)	

1 The following indications appeared on record concerning		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address LIU, Yi 4255 Corte De Sausalito San Diego, CA 92130 United States of America	State of Nationality CN	State of Residence US
	Telephone No	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No	
2 The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address LIU, Yi 4841 Barlows Landing Cove San Diego, CA 92130 United States of America	State of Nationality CN	State of Residence US
	Telephone No	
	Facsimile No	
	Teleprinter No	
3 Further observations, if necessary		
4 A copy of this notification has been sent to		
☒ the receiving Office	☐ the designated Offices concerned	
☐ the International Searching Authority	☒ the elected Offices concerned	
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other	
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland		Authorized officer Crocchi Christelle
Facsimile No +41 22 338 82 70		Facsimile No +41 22 338 89 75 Telephone No +41 22 338 99 33

RECEIVED

DEC 06 2006

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To
SCOTT W REID
GENOMICS INSTITUTE OF THE NOVARTIS
RESEARCH FOUNDATION
10675 JOHN JAY HOPKINS DRIVE
SAN DIEGO, CA 92121

BY: PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

01 DEC 2006

Applicant's or agent's file reference

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No

International filing date (day/month/year)

Priority date (day/month/year)

PCT/US05/40372

07 November 2005 (07.11.2005)

09 November 2004 (09.11.2004)

Applicant

IRM LLC

- 1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application
- 2 A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices
- 3 Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices
- 4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301)

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the *PCT Applicant's Guide*.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA/ US

Mail Stop PCT, Attn. IPEA/US

Commissioner for Patents

P O Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No (571) 273-3201

Authorized officer

Janet L. Coppins

Telephone No

(571) 272-1600

Form PCT/IPEA/416 (January 2004)

Refino bollos 181 y 482
Tojeles

Expediente No		07039651	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	1	
10	OTROS		
Observaciones: Diskett.			



No 07-039651-00000-0000

Fecha 2007-04-20 16:35:03 Dep 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII Eje 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios 182



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de 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 ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de 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 DE TRAZADO ☐

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

20 ABR 2007

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia