



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-101319

54. TÍTULO

COMPUESTO DE DIFENIL-OX-INDOL-2-ONA

~~Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER~~

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

TOPOTARGET A/S

DOMICILIO

2100 COPENHAGEN, DINAMARCA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 deUsaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

SS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-101319-00000-0000
Fec: 2008-10-08 17:38:42 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTE
Evo: 370 FASE NACIONAL II
Act 411 PRESENTACION Folios: 281

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

1 SOLICITUD DE:												
☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.												
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: TOPOTARGET A/S sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca . Dirección: Symbion Fruebjergvej 3 2100 Copenhagen Dinamarca Domicilio: 2100 Copenhagen Dinamarca	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____										
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 38 11 Fax: 211 88 50 E-mail: <u>clientes@camvo.com.</u> Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>438.019</u> T.P <u>31.929</u>										
4 INVENTOR (ES) (72)	<table><tr><td>1. Jakob FELDING Ordruphøjvej 29, 1 2920 Charlottenlund Dinamarca</td><td>2. Hans Christian PEDERSEN Dannevirkegade 6 st. tv, 1763 Copenhagen V Dinamarca</td></tr><tr><td>3. Christian KROG-JENSEN Tværvvej 3 2960 Rungsted Kyst Dinamarca</td><td>4. Morten PRÆSTEGAARD Bueparken 130 2750 Ballerup Dinamarca</td></tr><tr><td>5. Steven Peter BUTCHER Rothesgade 9, 1. th, 2100 Copenhagen Dinamarca</td><td>6. Viggo LINDE J.E. Ohlsensgade 11, 3.th, 2100 Copenhagen Dinamarca</td></tr><tr><td>7. Thomas Stephen COULTER Orchard Lodge Grove Bridge Wantage, Oxfordshire OX12 7PA Reino Unido</td><td>8. Christian MONTALBETTI 23 Reading Road Wallingford Oxfordshire OX 9DS Reino Unido</td></tr><tr><td>9. Mohammed UDDIN 18 Vale Road Forest Gate Londres E7 8BJ Reino Unido</td><td>10. Serge REIGNIER 78 Roebuck Court Didcot Oxfordshire OX11 8UU Reino Unido</td></tr></table>		1. Jakob FELDING Ordruphøjvej 29, 1 2920 Charlottenlund Dinamarca	2. Hans Christian PEDERSEN Dannevirkegade 6 st. tv, 1763 Copenhagen V Dinamarca	3. Christian KROG-JENSEN Tværvvej 3 2960 Rungsted Kyst Dinamarca	4. Morten PRÆSTEGAARD Bueparken 130 2750 Ballerup Dinamarca	5. Steven Peter BUTCHER Rothesgade 9, 1. th, 2100 Copenhagen Dinamarca	6. Viggo LINDE J.E. Ohlsensgade 11, 3.th, 2100 Copenhagen Dinamarca	7. Thomas Stephen COULTER Orchard Lodge Grove Bridge Wantage, Oxfordshire OX12 7PA Reino Unido	8. Christian MONTALBETTI 23 Reading Road Wallingford Oxfordshire OX 9DS Reino Unido	9. Mohammed UDDIN 18 Vale Road Forest Gate Londres E7 8BJ Reino Unido	10. Serge REIGNIER 78 Roebuck Court Didcot Oxfordshire OX11 8UU Reino Unido
1. Jakob FELDING Ordruphøjvej 29, 1 2920 Charlottenlund Dinamarca	2. Hans Christian PEDERSEN Dannevirkegade 6 st. tv, 1763 Copenhagen V Dinamarca											
3. Christian KROG-JENSEN Tværvvej 3 2960 Rungsted Kyst Dinamarca	4. Morten PRÆSTEGAARD Bueparken 130 2750 Ballerup Dinamarca											
5. Steven Peter BUTCHER Rothesgade 9, 1. th, 2100 Copenhagen Dinamarca	6. Viggo LINDE J.E. Ohlsensgade 11, 3.th, 2100 Copenhagen Dinamarca											
7. Thomas Stephen COULTER Orchard Lodge Grove Bridge Wantage, Oxfordshire OX12 7PA Reino Unido	8. Christian MONTALBETTI 23 Reading Road Wallingford Oxfordshire OX 9DS Reino Unido											
9. Mohammed UDDIN 18 Vale Road Forest Gate Londres E7 8BJ Reino Unido	10. Serge REIGNIER 78 Roebuck Court Didcot Oxfordshire OX11 8UU Reino Unido											

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/DK2005/000244Fecha: 8 de abril de 2005Publicación Internacional No. WO 2005/097107 A2Fecha: 20 de octubre de 2005

6

Título (54)

COMPUESTOS DE DIFENIL-OX-INDOL-2-ONA
Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/404

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DK
DK
DK
DK

(32) Fecha

8 de abril de 2004
1 de mayo de 2004
27 de Julio de 2004
11 de agosto de 2004

(31) Número de Solicitud

PA 2004 00576
PA 2004 00693
PA 2004 01153
PA 2004 01216

9

Comprobante de pago No.: 06-73,839Fecha: 25 de septiembre de 2006

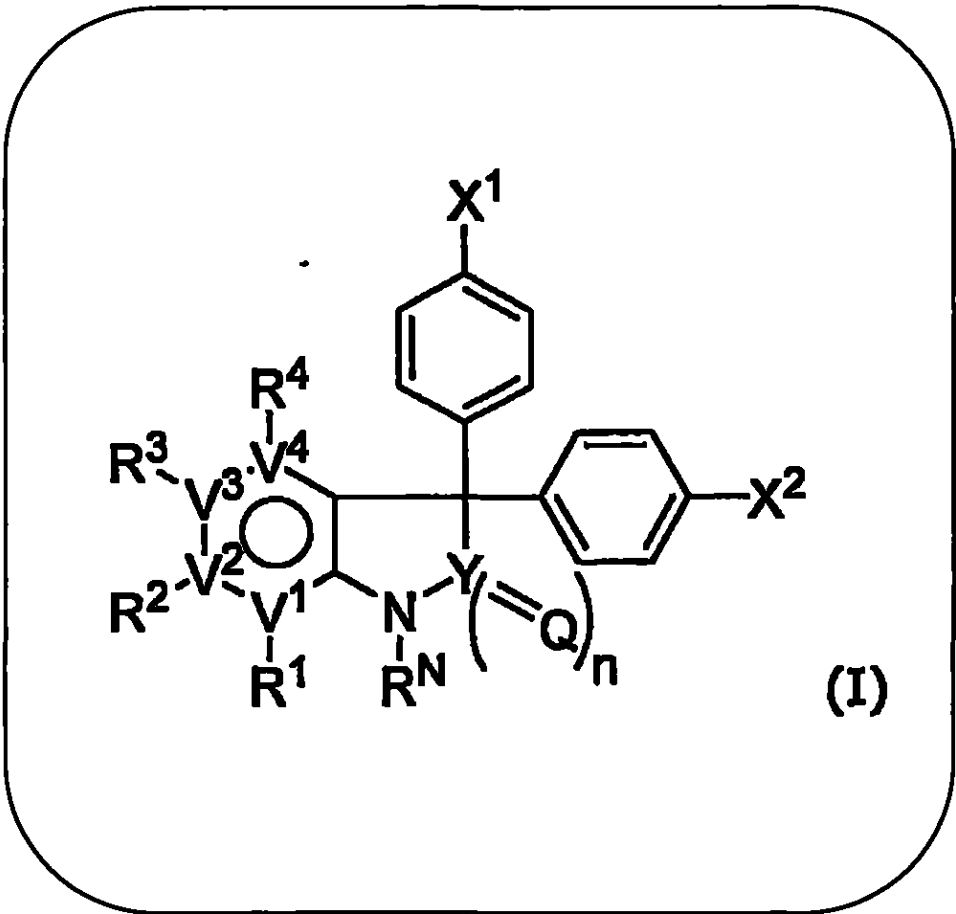
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : *Emilio Ferrero*
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

JDF

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/097107 A2
2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.
4. ☒ Forma PCT/IB/306 Notificación de cambio de nombre del solicitante

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN
FASE INTERNACIONAL**

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 October 2005 (20.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/097107 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/404,
31/437, 31/4188, 31/407, 31/5025, 31/5377, 31/496,
31/4439, 31/429, 31/4745, 45/06, A61P 35/00, C07D
209/34, 471/04, 487/04, 495/04, 491/04, 209/60, 209/30,
401/04, 513/04, 209/56, 409/04

PA 2004 01153 27 July 2004 (27.07.2004) DK
PA 2004 01216 11 August 2004 (11.08.2004) DK

(71) Applicant (for all designated States except US): BIOL-
MAGE A/S [DK/DK]; Mørkhøj Bygade 28, DK-2860
Søborg (DK).

(21) International Application Number:
PCT/DK2005/000244

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): FELDING, Jakob

(22) International Filing Date: 8 April 2005 (08.04.2005)

[DK/DK]; Ordruphøjvej 29, 1, DK-2920 Charlottenlund
(DK). PEDERSEN, Hans, Christian [DK/DK]; Dan-
nevirkegade 6 st. tv, DK-1763 Copenhagen V (DK).
KROG-JENSEN, Christian [DK/DK]; Tværvvej 3,
DK-2960 Rungsted Kyst (DK). PRÆSTEGAARD,
Morten [DK/DK]; Bueparken 130, DK-2750 Ballerup
(DK). BUTCHER, Steven, Peter [GB/DK]; Rothsgade
9, 1. th, DK-2100 Copenhagen (DK). LINDE, Viggo
[DK/DK]; J.E. Ohlsensgade 11, 3.th, DK-2100 Copen-
hagen (DK). COULTER, Thomas, Stephen [GB/GB];
Orchard Lodge, Grove Bridge, Wantage, Oxfordshire

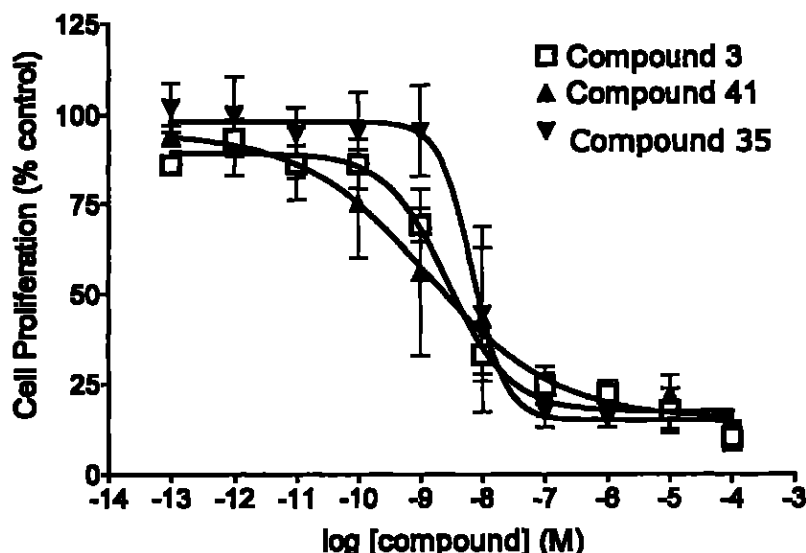
(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

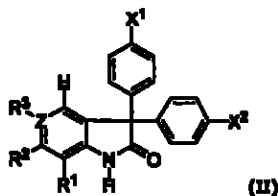
(30) Priority Data:
PA 2004 00576 8 April 2004 (08.04.2004) DK
PA 2004 00693 1 May 2004 (01.05.2004) DK

[Continued on next page]

(54) Title: DIPHENYL OX-INDOL-2-ON COMPOUNDS AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF CANCER



(57) Abstract: The present invention relates to substituted 3,3-diphenyl-1,3-dihydro-indol-2-one compounds, and the use of such compounds for the preparation of a medicament for the treatment of cancer in a mammal. It is postulated that treatment of cancers in which inhibition of protein synthesis and/or inhibition of activation of the mTOR pathway is an effective method for reducing cell growth. Examples of such cancers are breast cancer, renal cancer, multiple myeloma, leucemia, glioma, glioblastoma, rhabdomyosarcoma, prostate, soft tissue sarcoma, colorectal sarcoma, gastric carcinoma, head and neck squamous cell carcinoma, uterine, cervical, melanoma, lymphoma, and pancreatic cancer. A particular subclass of compounds are represented by the formula (II) wherein at least one of X¹ and X² is a heteroatom substituent, e.g. 6-chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one.





OX12 7PA (GB). MONTALBETTI, Christian [CH/GB];
23 Reading Road, Wallingford, Oxfordshire OX 9DS (GB).
UDDIN, Mohammed [GB/GB]; 18 Vale Road, Forest
Gate, London E7 8BJ (GB). REIGNIER, Serge [FR/GB];
78 Roebuck Court, Didcot, Oxfordshire OX11 8JU (GB).

(74) Agent: INSPICOS, A/S; Bøge Allé 5, P.O. Box 45,
DK-2970 Hørsholm (DK).

(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, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, 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, 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).

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.

DIPHENYL OX-INDOL-2-ON COMPOUNDS AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF CANCER**FIELD OF THE INVENTION**

The present invention relates to substituted 3,3-diphenyl-1,3-dihydro-indol-2-one compounds, and the use of such compounds for the preparation of a medicament for the treatment of cancer in a mammal.

BACKGROUND OF THE INVENTION

US 1,624,675 describes O-O-diacyl derivatives of diphenolsaline and that these compounds possess laxative properties.

While inhibition of protein synthesis inhibits cell proliferation, highly proliferative cancer cells may be more sensitive than normal cells to protein synthesis inhibition because many oncogenes and growth regulatory proteins required for effective cell proliferation are encoded by inefficiently translated mRNAs, and are dependent on eukaryotic translation initiation factors (Aktas et al. (1998) Proc Natl Acad Sci 95, 8280 and references therein).

Protein synthesis is regulated in response to cell stress, which can be induced by environmental or physiological challenges (such as hypoxia, amino acid or nutrient deprivation), intracellular calcium load and protein glycosylation inhibition. For example, cell stressors such as clotrimazole, 3,3-diphenylindole, thapsigargin, tunicamycin and arsenite (Aktas et al. (1998) Proc Natl Acad Sci 95, 8280; Brewer et al. (1999) Proc Natl Acad Sci 96, 8505-8510; Harding et al. (2000) Molecular Cell 5, 897-904; Natarajan et al. (2004) J Med Chem 47, 1882-1885) act as protein translation initiation inhibitors, reducing both protein synthesis and cell proliferation.

The possibility that protein translation initiation inhibitors may have potential as anti-cancer drugs has been described previously (Aktas et al. (1998) Proc Natl Acad Sci 95; Natarajan et al. (2004) J. Med. Chem. 47, 1882-1885; Natarajan et al. (2004) J. Med. Chem. 47, 4979-4982). The Natarajan papers further disclose 3,3-diaryl-1,3-dihydroindol-2-ones which potentially inhibit protein translation.

Protein synthesis is also regulated by the mTOR pathway, providing another link to a nutrient and amino acid status (Harris & Lawrence (2003) Science 301, 1181-1185; Nave et al. (1999) Biochem J 344, 427; Beaumont et al. (2003) Biochem J 372, 555-566; Inoki et al.

(2003) Cell 115, 577-590). This pathway is also linked to regulation of the protein translation initiation complex (Cherkasova & Hinnebusch (2003) Genes & Dev 17, 859-872; Kubota et al. (2003) J Biol Chem 278, 20457). Inhibition of mTOR signalling inhibits the proliferation of cancer cell lines (Noh et al. (2004) Clinical Cancer Research 10, 1013-1023; Yu et al. (2001) Endocrine-Related Cancer 8, 249-258), and has been proposed as a target for cancer therapy (Huang & Houghton (2003) Curr Opin Pharmacol 3, 371-377).

The lead compound among the 3,3-diaryl-1,3-dihydroindol-2-one compounds of the earliest Natarajan et al. paper (Natarajan et al. (2004) J. Med. Chem 47, 1882-1885) is 3-(2-hydroxy-5-*t*-butyl-phenyl)-3-phenyl-1,3-dihydroindol-2-one.

10 US 2004/0242563 A1 discloses substituted diphenyl indanone, indane and indole compounds and analogues thereof useful for the treatment or prevention of diseases characterized by abnormal cell proliferation.

However, there is still a need for improved compounds capable of inhibiting the uncontrolled growth of cancer cells, in particular compounds exhibiting selective cancer cell proliferation inhibition.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to the use of a hitherto sparsely studied subclass of 3,3-diphenyl-1,3-dihydroindol-2-one compounds in which the phenyl moieties are para-substituted via particular heteroatoms, in particular via oxygen atoms, in particular carrying hydroxy groups.

Thus, one aspect of the present invention relates to the use of a compound of the general formula (I) as defined herein for preparation of a medicament for the treatment of cancer in a mammal, cf. claim 1.

Another aspect of the present invention relates to a compound as defined herein for use as a medicament, with the proviso that the compound is not one selected from 3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one and acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl ester, claims 30.

A further aspect of the present invention relates to a novel compound of the general formula (I) or (II), cf. claims 31 and 32.

A still further aspect of the present invention relates to a pharmaceutical composition, cf. claim 33.

An even further aspect of the present invention relates to a method of treating a mammal suffering from or being susceptible to cancer.

5 BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1: shows results from the cell proliferation studies using the compounds described in the Examples section corresponding to the following formula (III) (Example 2):

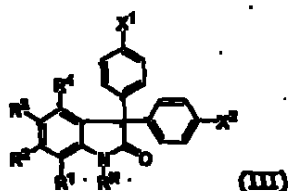


Figure 2: shows results of the protein synthesis experiments using compound 3 in the MDA-468 and MDA-231 human breast cancer cell lines (Example 3).

Figure 3: Illustrates Translational Control pathways (from the Cell Signaling Technology catalogue 2003-2004).

Figure 4: shows Western Blots on proteins involved in translational control using MDA-468 cells (24 hour compound incubation). 1: DMSO (0.08%); 2: Compound 3 (200 nM); 2: Compound 3 (2 μM); 4: other (2 μM); 5: Rapamycin (100 nM); and 6: LY294002 (10 μM) (Example 4).

Figure 5: shows Western Blots on proteins involved in translational control comparing MDA-468 & MDA-231 cells (48 hours incubation). 1: DMSO (0.08%); 2: Compound 3 (200 nM); 4: other (2 μM); 5: Rapamycin (100 nM); and 6: LY294002 (10 μM) (Example 4).

Figure 6: Illustrates the results of PC3M human prostate cancer cell xenograft experiments using Compound 3 (Example 5).

Figure 7: shows the effect of Compound 3 in a cell proliferation assay using a panel of human breast cancer cell lines in medium containing 1% FBS. PCTACT corresponds to growth inhibition relative to 50 μM terfenadine (100 PCTACT) (Example 6).

Figure 8: shows the effect of Compound 3 on proliferation of the non-transformed human breast epithelial cell line MCF10A. PCTACT corresponds to growth inhibition relative to 50 μ M terfenadine (100 PCTACT) (Example 6).

5 Figure 9: shows the effect of Compound 3 in a cell proliferation assay using a panel of human breast cancer cell lines in medium containing 10% FBS. PCTACT corresponds to growth inhibition relative to 50 μ M terfenadine (100 PCTACT) (Example 6).

10 Figure 10: shows the effect of Compound 21 in a cell proliferation assay using a panel of breast cancer cell lines in medium containing 10% FBS (except MCF10A that is grown in serum-free MEGM medium). PCTACT corresponds to growth inhibition relative to 50 μ M terfenadine (100 PCTACT) (Example 6).

Figure 11: shows the effect of oxyphenisatine in a cell proliferation assay using a panel of breast cancer cell lines in medium containing 10% FBS (except MCF10A that is grown in serum-free MEGM medium). PCTACT corresponds to growth inhibition relative to 50 μ M terfenadine (100 PCTACT) (Example 6).

15 Figure 12: shows the effect of Compounds 3 and 21, and oxyphenisatine in a cell proliferation assay using a panel of prostate cancer cell lines in medium containing 10% FBS. PCTACT corresponds to growth inhibition relative to 50 μ M terfenadine (100 PCTACT) (Example 6).

Figure 13: shows the effect of Compounds 3 and 41 in a cell proliferation assay using PC3 prostate cancer cell lines in medium containing 10% FBS (Example 6).

20 Figure 14: shows the results of the cell proliferation assay showing effect of Compound 3 on the colon cancer cell line Colo205 in medium containing 10% FBS. PCTACT corresponds to growth inhibition relative to 50 μ M terfenadine (100 PCTACT) (Example 6).

25 Figure 15: illustrates that Compound 3 reduces the rate of MDA-MB-468 tumour cell growth in xenograft experiments in a dose related manner when given as a monotherapy either by the PO or IV route. Furthermore, tumour regression is noted using the higher doses of Compound 3 (Example 7).

30 Figure 16: illustrates that Compound 41 reduces the rate of MDA-MB-468 human breast cancer tumour cell growth in xenograft experiments and induces tumour regression at all doses tested when given as a monotherapy either by the PO or IV route. The effect is more pronounced than following administration of paclitaxel (Example 7).

Figure 17: Illustrates that Compound 41 reduces the rate of MCF-7 human breast cancer tumour cell growth in xenograft experiments and induces tumour regression at all doses tested when given as a monotherapy either by the PO or IV route. The effect is more pronounced than following administration of paclitaxel (Example 8).

- 5 Figure 18: Illustrates that Compound 3 activates caspase activity in most human breast cancer cell lines, indicating that the compound exhibits pro-apoptotic activity (Example 9).

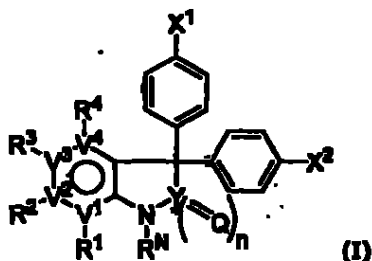
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Compounds for the treatment of cancer in a mammal

- 10 One aspect of the present invention relates to particular compounds for the preparation of a medicament for the treatment of cancer in a mammal.

- The term cancer is typically describing cell growth not under strict control. In one embodiment of the invention, treatment of cancers in which inhibition of protein synthesis and/or inhibition of activation of the mTOR pathway is an effective method for reducing cell growth. Examples of such cancers are breast cancer, renal cancer, multiple myeloma, leukemia; glioblastoma, rhabdomyosarcoma, prostate, soft tissue sarcoma, colorectal sarcoma, gastric carcinoma, head and neck squamous cell carcinoma, uterine, cervical, melanoma, lymphoma, and pancreatic cancer.

The useful compounds have the general formula (I), namely



- 20 wherein

V¹, V², V³, and V⁴ independently are selected from a carbon atom, a non-quaternary nitrogen atom, an oxygen atom, and a sulfur atom, and where V⁵ further may be selected from a

bond, so that $-V^1-V^2-V^3-V^4-$ together with the atoms to which V^1 and V^4 are attached form an aromatic or heteroaromatic ring;

R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 , when attached to a carbon atom, independently are selected from hydrogen, optionally substituted C_{1-6} -alkyl, optionally substituted C_{2-6} -alkenyl, hydroxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxy, optionally substituted C_{2-6} -alkenyloxy, carboxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxycarbonyl, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyl, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyloxy, formyl, amino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, carbamoyl, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonyl, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylsulphonylamino, cyano, carbamido, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonylamino, C_{1-6} -alkanoyloxy, C_{1-6} -alkylsulphonyl, C_{1-6} -alkylsulphinyl, aminosulfonyl, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminosulfonyl, nitro, optionally substituted C_{1-6} -alkylthio, aryl, aryloxy, arylcarbonyl, arylamino, heterocyclid, heterocyclidloxy, heterocyclidamino, heterocyclidcarbonyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylamino, heteroarylcarbonyl, and halogen, where any C_{1-6} -alkyl as an amino substituent is optionally substituted with hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, amino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, carboxy, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylaminocarbonyl, or halogen(s), and wherein any aryl, heterocyclid and heteroaryl may be optionally substituted;

R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 , when attached to a nitrogen atom, independently are selected from hydrogen, optionally substituted C_{1-6} -alkyl, hydroxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxycarbonyl, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyl, formyl, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonyl, amino, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, C_{1-6} -alkylsulphonyl, C_{1-6} -alkylsulphinyl, aryl, aryloxy, arylcarbonyl, arylamino, heterocyclid, heterocyclidloxy, heterocyclidcarbonyl, heterocyclidamino, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylcarbonyl, and heteroarylamino; where any C_{1-6} -alkyl as an amino substituent is optionally substituted with hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, amino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, carboxy, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylaminocarbonyl, or halogen(s), and wherein any aryl, heterocyclid and heteroaryl may be optionally substituted;

or R^1 and R^2 together with the carbon atoms to which they are attached form a ring, e.g. an aromatic ring, a carbocyclic ring, a heterocyclic ring or a heteroaromatic ring, in particular an aromatic ring, a heterocyclic ring or a heteroaromatic ring;

X^1 and X^2 are independently selected from halogen, hydroxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxy, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyloxy, amino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylsulphonylamino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonylamino, C_{1-6} -alkanoyloxy, mercapto, optionally substituted C_{1-6} -alkylthio, C_{1-6} -alkylsulfonyl, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminosulfonyl, aryloxy, arylamino, heterocyclidloxy, heterocyclidamino, heteroaryloxy and heteroarylamino, where any C_{1-6} -alkyl as an amino or

sulphur substituent is optionally substituted with hydroxy, C₁₋₆-alkoxy, amino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino, carboxy, C₁₋₆-alkylcarbonylamino, C₁₋₆-alkylaminocarbonyl, or halogen(s), and wherein any aryl, heterocyclyl and heteroaryl may be optionally substituted;

$>Y(=Q)_n$ is selected from $>C=O$, $>C=S$, $>S=O$ and $>S(=O)_2$; and

- 5 Rⁿ is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted C₁₋₆-alkyl, hydroxy, optionally substituted C₁₋₆-alkoxy, optionally substituted C₁₋₆-alkoxycarbonyl, optionally substituted C₁₋₆-alkylcarbonyl, formyl, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)aminocarbonyl, amino, C₁₋₆-alkylcarbonylamino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino, C₁₋₆-alkylsulphonyl, and C₁₋₆-alkylsulphinyl; where any C₁₋₆-alkyl as an amino substituent is optionally substituted with
- 10 hydroxy, C₁₋₆-alkoxy, amino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino, carboxy, C₁₋₆-alkylcarbonylamino, C₁₋₆-alkylaminocarbonyl, or halogen(s).

Also included in the class of compounds of the formula (I) are pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof.

- 15 One variant of the compounds of the formula (I) are those wherein each of the benzene rings to which X¹ and X² are attached further may be substituted with one, two, three or four fluoro atoms, in particular each benzene ring to which X¹ and X² are attached are substituted with two fluoro atoms in the ortho positions relative to the substituents X¹ and X², respectively.

Definitions

- 20 In the present context, the term "C₁₋₆-alkyl" is intended to mean a linear, cyclic or branched hydrocarbon group having 1 to 6 carbon atoms, such as methyl, ethyl, propyl, *iso*-propyl, pentyl, cyclopentyl, hexyl, cyclohexyl, and the term "C₁₋₄-alkyl" is intended to cover linear, cyclic or branched hydrocarbon groups having 1 to 4 carbon atoms, e.g. methyl, ethyl, propyl, *iso*-propyl, cyclopropyl, butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl, cyclobutyl.

- 25 Similarly, the term "C₂₋₆-alkenyl" is intended to cover linear, cyclic or branched hydrocarbon groups having 2 to 6 carbon atoms and comprising one unsaturated bond. Examples of alkenyl groups are vinyl, allyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, heptadecaenyl. Preferred examples of alkenyl are vinyl, allyl, butenyl, especially allyl.

- 30 In the present context, i.e. in connection with the terms "alkyl", "alkoxy", and "alkenyl", the term "optionally substituted" is intended to mean that the group in question may be substituted one or several times, preferably 1-3 times, with group(s) selected from hydroxy

(which when bound to an unsaturated carbon atom may be present in the tautomeric keto form), C₁₋₆-alkoxy (i.e. C₁₋₆-alkyl-oxy), C₂₋₆-alkenyloxy, carboxy, oxo (forming a keto or aldehyde functionality), C₁₋₆-alkoxycarbonyl, C₁₋₆-alkylcarbonyl, formyl, aryl, aryloxy, aryl-amino, arylcarbonyl, aryloxycarbonyl, arylcarbonyloxy, arylaminocarbonyl, arylcarbonyl-amino, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylamino, heteroarylcarbonyl, heteroaryloxy-carbonyl, heteroarylcarbonyloxy, heteroarylamino, heteroarylcarbonylamino, heterocyclyl, heterocyclioxy, heterocyclylamino, heterocyclylcarbonyl, heterocyclioxy-carbonyl, heterocyclylcarbonyloxy, heterocyclylaminocarbonyl, heterocyclylcarbonylamino, amino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino, carbamoyl, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)aminocarbonyl, C₁₋₆-alkylcarbonylamino, cyano, guanidino, carbamido, C₁₋₆-alkyl-sulphonyl-amino, aryl-sulphonyl-amino, heteroaryl-sulphonyl-amino, C₁₋₆-alkanoyloxy, C₁₋₆-alkyl-sulphonyl, C₁₋₆-alkyl-sulphinyl, C₁₋₆-alkylsulphonyloxy, nitro, C₁₋₆-alkylthio, and halogen, where any aryl, heteroaryl and heterocyclyl may be substituted as specifically described below for aryl, heteroaryl and heterocyclyl, and any alkyl, alkoxy, and the like, representing substituents may be substituted with hydroxy, C₁₋₆-alkoxy, amino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino, carboxy, C₁₋₆-alkylcarbonylamino, C₁₋₆-alkylaminocarbonyl, or halogen(s).

Typically, the substituents are selected from hydroxy (which when bound to an unsaturated carbon atom may be present in the tautomeric keto form), C₁₋₆-alkoxy (i.e. C₁₋₆-alkyl-oxy), C₂₋₆-alkenyloxy, carboxy, oxo (forming a keto or aldehyde functionality), C₁₋₆-alkylcarbonyl, formyl, aryl, aryloxy, arylamino, arylcarbonyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylamino, heteroarylcarbonyl, heterocyclyl, heterocyclioxy, heterocyclylamino, heterocyclylcarbonyl, amino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino, carbamoyl, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)aminocarbonyl, amino-C₁₋₆-alkyl-aminocarbonyl, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino-C₁₋₆-alkyl-aminocarbonyl, C₁₋₆-alkylcarbonylamino, guanidino, carbamido, C₁₋₆-alkyl-sulphonyl-amino, C₁₋₆-alkyl-sulphonyl, C₁₋₆-alkyl-sulphinyl, C₁₋₆-alkylthio, halogen, where any aryl, heteroaryl and heterocyclyl may be substituted as specifically described below for aryl, heteroaryl and heterocyclyl.

In some embodiments, substituents are selected from hydroxy, C₁₋₆-alkoxy, amino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino, carboxy, C₁₋₆-alkylcarbonylamino, C₁₋₆-alkylaminocarbonyl, or halogen.

The term "Halogen" includes fluoro, chloro, bromo, and iodo.

In the present context, the term "aryl" is intended to mean a fully or partially aromatic carbocyclic ring or ring system, such as phenyl, naphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, anthracyl, phenanthracyl, pyrenyl, benzopyrenyl, fluorenyl and xanthenyl, among which phenyl is a preferred example.

The term "heteroaryl" is intended to mean a fully or partially aromatic carbocyclic ring or ring system where one or more of the carbon atoms have been replaced with heteroatoms, e.g. nitrogen (=N- or -NH-), sulphur, and/or oxygen atoms. Examples of such heteroaryl groups are oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, coumaryl, furyl, thienyl, quinolyl, benzothiazolyl, benzotriazolyl, benzodiazolyl, benzooxazolyl, phthalazinyl, phthalanyl, triazolyl, tetrazolyl, isoquinolyl, acridinyl, carbazolyl, dibenzazepinyl, indolyl, benzopyrazolyl, phenoxazonyl. Particularly interesting heteroaryl groups are benzimidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, furyl, thienyl, quinolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoquinolyl, indolyl in particular benzimidazolyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, furyl, thienyl, quinolyl, tetrazolyl, and isoquinolyl.

The term "heterocyclyl" is intended to mean a non-aromatic carbocyclic ring or ring system where one or more of the carbon atoms have been replaced with heteroatoms, e.g. nitrogen (=N- or -NH-), sulphur, and/or oxygen atoms. Examples of such heterocyclyl groups (named according to the rings) are imidazolidine, piperazine, hexahydropyridazine, hexahydropyrimidine, diazepane, diazocane, pyrrolidine, piperidine, azepane, azocane, aziridine, azirane, azetidene, pyrrolene, tropane, oxazinanone (morpholine), azepine, dihydroazepine, tetrahydroazepine, and hexahydroazepine, oxazolane, oxazepane, oxazocane, thiazolane, thiazinane, thiazepane, thiazocane, oxazetane, diazetane, thiazetane, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, oxepane, tetrahydrothiophene, tetrahydrothiopyrane, thiepane, dithiane, dithiepane, dioxane, dioxepane, oxathiane, oxathiepane. The most interesting examples are tetrahydrofuran, imidazolidine, piperazine, hexahydropyridazine, hexahydropyrimidine, diazepane, diazocane, pyrrolidine, piperidine, azepane, azocane, azetidene, tropane, oxazinanone (morpholine), oxazolane, oxazepane, thiazolane, thiazinane, and thiazepane, in particular tetrahydrofuran, imidazolidine, piperazine, hexahydropyridazine, hexahydropyrimidine, diazepane, pyrrolidine, piperidine, azepane, oxazinanone (morpholine), and thiazinane.

In the present context, i.e. in connection with the terms "aryl", "heteroaryl", "heterocyclyl" and the like (e.g. "aryloxy", "heteroarylcabonyl", etc.), the term "optionally substituted" is intended to mean that the group in question may be substituted one or several times, preferably 1-5 times, in particular 1-3 times, with group(s) selected from hydroxy (which when present in an enol system may be represented in the tautomeric keto form), C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₆-alkenyl, oxo- (which may be represented in the tautomeric enol form), carboxy, C₁₋₆-alkoxycarbonyl, C₁₋₆-alkylcarbonyl, formyl, aryl, aryloxy, arylamino, aryloxy-carbonyl, arylcarbonyl, heteroaryl, heteroarylamino, amino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino; carbamoyl, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)aminocarbonyl, amino-C₁₋₆-alkyl-aminocarbonyl, mono-

- and di(C₁₋₆-alkyl)amino-C₁₋₆-alkyl-aminocarbonyl, C₁₋₆-alkylcarbonylamino, cyano, guanidino, carbamido, C₁₋₆-alkanoyloxy, C₁₋₆-alkyl-sulphonyl-amino, aryl-sulphonyl-amino, heteroaryl-sulphonyl-amino, C₁₋₆-alkyl-sulphonyl, C₁₋₆-alkyl-sulphinyl, C₁₋₆-alkylsulphonyloxy, nitro, sulphanyl, amino, amino-sulfonyl, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino-sulfonyl, dihalogen-C₁₋₆-alkyl, trihalogen-C₁₋₆-alkyl, halogen, where aryl and heteroaryl representing substituents may be substituted 1-3 times with C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, nitro, cyano, amino or halogen, and any alkyl, alkoxy, and the like, representing substituents may be substituted with hydroxy, C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₆-alkenyloxy, amino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino, carboxy, C₁₋₆-alkylcarbonylamino, halogen, C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkyl-sulphonyl-amino, or guanidino.
- 5
- 10 Typically, the substituents are selected from hydroxy, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, oxo (which may be represented in the tautomeric enol form), carboxy, C₁₋₆-alkylcarbonyl, formyl, amino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino; carbamoyl, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)aminocarbonyl, amino-C₁₋₆-alkyl-aminocarbonyl, C₁₋₆-alkylcarbonylamino, guanidino, carbamido, C₂₋₆-alkyl-sulphonyl-amino, aryl-sulphonyl-amino, heteroaryl-sulphonyl-amino, C₁₋₆-alkyl-sulphonyl,
- 15 C₁₋₆-alkyl-sulphinyl, C₁₋₆-alkylsulphonyloxy, sulphanyl, amino, amino-sulfonyl, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino-sulfonyl or halogen, where any alkyl, alkoxy and the like, representing substituents may be substituted with hydroxy, C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₆-alkenyloxy, amino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino, carboxy, C₁₋₆-alkylcarbonylamino, halogen, C₁₋₆-alkylthio, C₂₋₆-alkyl-sulphonyl-amino, or guanidino. In some embodiments, the substituents are selected from
- 20 C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, amino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino, sulphanyl, carboxy or halogen, where any alkyl, alkoxy and the like, representing substituents may be substituted with hydroxy, C₁₋₆-alkoxy, C₂₋₆-alkenyloxy, amino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino, carboxy, C₁₋₆-alkylcarbonylamino, halogen, C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkyl-sulphonyl-amino, or guanidino.

- The term "prodrug" used herein is intended to mean a derivative of a compound of the formula (I) which - upon exposure to physiological conditions - will liberate a compound of the formula (I) which then will be able to exhibit the desired biological action. Examples of prodrugs are esters (carboxylic acid-ester, phosphate esters, sulphuric acid-esters, etc.), acid labile ethers, acetals, ketals, etc.
- 25

- The term "pharmaceutically acceptable salts" is intended to include acid addition salts and basic salts. Illustrative examples of acid addition salts are pharmaceutically acceptable salts formed with non-toxic acids. Exemplary of such organic salts are those with maleic, fumaric, benzoic, ascorbic, succinic, oxalic, bis-methylenesulphonic, methanesulphonic, ethanesulphonic, acetic, propionic, tartaric, salicylic, citric, gluconic, lactic, malic, mandelic, cinnamic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, itaconic, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, benzenesulphonic, and theophylline acetic acids, as well as the 8-halotheophyllines; for example 8-bromotheophylline. Exemplary of such inorganic salts are those with hydrochloric,
- 30
- 35

- hydrobromic, sulfuric, sulfamic, phosphoric, and nitric acids. Examples of basic salts are salts where the (remaining) counter ion is selected from alkali metals, such as sodium and potassium, alkaline earth metals, such as calcium, and ammonium ions ($^+N(R)_3R'$, where R and R' independently designates optionally substituted C_{1-6} -alkyl, optionally substituted C_{2-6} -alkenyl, optionally substituted aryl, or optionally substituted heteroaryl). Pharmaceutically acceptable salts are, e.g., those described in Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. Ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mack Publishing Company, Easton, PA, U.S.A., 1985 and more recent editions and in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Thus, the term "an acid addition salt or a basic salt thereof" used herein is intended to comprise such salts.
- Furthermore, the compounds as well as any intermediates or starting materials may also be present in hydrate form.

Embodiments

- The function of V^1 , V^2 , V^3 , and V^4 is mainly believed to be of sterical character, i.e. determinative for the orientation of the groups R^1 - R^4 . It is, however, also believed that the selection of a heteroatom as one or more of V^1 , V^2 , V^3 , and V^4 may create dipole interactions with other entities and thereby have influence on, e.g., the solubility of the compounds of the general formula (I).

- V^1 , V^2 , V^3 , and V^4 are independently selected from a carbon atom, a non-quaternary nitrogen atom, an oxygen atom, and a sulfur atom, and where V^1 further may be selected from a bond, so that $-V^1-V^2-V^3-V^4-$ together with the atoms to which V^1 and V^4 are attached form an aromatic or heteroaromatic ring. Particularly useful examples of such aromatic rings and heteroaromatic rings are those selected from a benzene ring, a thiophene ring ($V^1=S$, $V^2=V^3=C(-)$ and $V^4=bond$; $V^2=S$, $V^1=V^3=C(-)$ and $V^4=bond$; or $V^3=S$, $V^1=V^2=C(-)$ and $V^4=bond$), a furan ring ($V^1=O$, $V^2=V^3=C(-)$ and $V^4=bond$; $V^2=O$, $V^1=V^3=C(-)$ and $V^4=bond$; or $V^3=O$, $V^1=V^2=C(-)$ and $V^4=bond$), a pyrazole ring ($V^1=N(-)$, $V^2=N$, $V^3=C(-)$ and $V^4=bond$; $V^1=N$, $V^2=N(-)$, $V^3=C(-)$ and $V^4=bond$), an imidazole ring ($V^1=N(-)$, $V^2=C(-)$, $V^3=N$ and $V^4=bond$; $V^2=N$, $V^1=C(-)$, $V^3=N(-)$ and $V^4=bond$), a pyridine ring ($V^1=N$, $V^2=V^3=V^4=C(-)$; $V^2=N$, $V^1=V^3=V^4=C(-)$; $V^3=N$, $V^1=V^2=V^4=C(-)$ and $V^4=N$, $V^1=V^2=V^3=C(-)$), a pyrimidine ring ($V^1=V^3=N$, $V^2=V^4=C(-)$; $V^2=V^4=N$, $V^1=V^3=C(-)$), pyrazines ($V^1=V^4=N$, $V^2=V^3=C(-)$), a pyridazine ring ($V^1=V^2=N$, $V^3=V^4=C(-)$; $V^2=V^3=N$, $V^1=V^4=C(-)$; $V^3=V^4=N$, $V^1=V^2=C(-)$), a thiazole ring ($V^1=N$, $V^2=C(-)$, $V^3=S$, $V^4=bond$; $V^1=S$, $V^2=C(-)$, $V^3=N$, $V^4=bond$), and an isothiazole ring ($V^1=N$, $V^2=S$, $V^3=C(-)$, $V^4=bond$; $V^1=S$, $V^2=N$, $V^3=C(-)$, $V^4=bond$; $V^3=C(-)$, $V^1=S$, $V^2=N$, $V^4=bond$; $V^1=C(-)$, $V^2=N$, $V^3=S$, $V^4=bond$).

The meaning of V^1 , V^2 , V^3 and V^4 for each heteroaromatic ring is merely specified for the purpose of illustrating that various orientations of the heteroatoms are possible. Furthermore, it should be understood that the respective rings carry the substituents R^1 , R^2 , R^3 and R^4 (where applicable) in accordance with the general formula (I). Thus, specification of "C(-)" and "N(-)" as possible meanings of V^1 , V^2 , V^3 and V^4 is made for the purpose of describing that the atoms in question carry a substituent (which may be hydrogen). Specification of "N" means that the respective atoms do not carry an "R" substituent, i.e. the corresponding "R" substituent is absent.

In one embodiment, $-V^1-V^2-V^3-V^4-$ together with the atoms to which V^1 and V^4 are attached form a ring selected from a benzene ring, a thiophene ring, a furan ring, a pyrazole ring, an imidazole ring, a pyridine ring, a pyrimidine ring, pyrazines, and a pyridazine ring, in particular from a benzene ring and a pyridine ring where the nitrogen atom represents V^3 (see also the Examples). In accordance with the general formula (I), the respective ring (aromatic or heteroaromatic) carries the substituents R^1-R^4 (where applicable).

The substituents R^1-R^4 (where applicable) are believed to be at least partly responsible for the biological effect, e.g. the ability of the compounds to inhibit cell proliferation in cancer cells.

In one embodiment, R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 are, when attached to a carbon atom, independently selected from hydrogen, optionally substituted C_{1-6} -alkyl, optionally substituted C_{2-6} -alkenyl, hydroxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxy, optionally substituted C_{2-6} -alkenyloxy, carboxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxycarbonyl, optionally substituted C_{2-6} -alkylcarbonyl, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyloxy, formyl, amino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, carbamoyl, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonyl, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylsulphonylamino, cyano, carbamido, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonylamino, C_{1-6} -alkanoyloxy, C_{1-6} -alkylsulphonyl, C_{1-6} -alkylsulphinyl, aminosulfonyl, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminosulfonyl, nitro, optionally substituted C_{1-6} -alkylthio, and halogen, where any C_{1-6} -alkyl as an amino substituent is optionally substituted with hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, amino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, carboxy, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylaminocarbonyl, or halogen(s); and R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 are, when attached to a nitrogen atom, independently selected from hydrogen, optionally substituted C_{1-6} -alkyl, hydroxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxycarbonyl, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyl, formyl, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonyl, amino, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, C_{1-6} -alkylsulphonyl, and C_{1-6} -alkylsulphinyl; where any C_{1-6} -alkyl as an amino substituent is optionally substituted with hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, amino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, carboxy, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylaminocarbonyl, or halogen(s), and wherein any aryl, heterocyclyl and heteroaryl may be optionally substituted.

More particularly, R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 are independently selected from hydrogen, halogen, optionally substituted C_{1-6} -alkyl, hydroxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxycarbonyl, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyl, amino, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylsulphonylamino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminosulfonyl, and mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, where any C_{1-6} -alkyl as an amino substituent is optionally substituted with hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, amino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, carboxy, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylaminocarbonyl, or halogen(s), such as from hydrogen, optionally substituted C_{1-6} -alkyl, hydroxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxycarbonyl, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyl, amino, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylsulphonylamino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminosulfonyl, and mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, where any C_{1-6} -alkyl as an amino substituent is optionally substituted with hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, amino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, carboxy, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylaminocarbonyl, or halogen(s).

As an alternative to the above, R^1 and R^2 may in one embodiment together with the carbon atoms to which they are attached form a heterocyclic ring or a heteroaromatic ring; and in another embodiment, R^1 and R^2 may together with the carbon atoms to which they are attached form an aromatic ring or a carbocyclic ring.

In one particular variant, R^1 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} -alkyl, trifluoromethyl and C_{1-6} -alkoxy, when V^1 is a carbon atom.

In a further variant, R^2 is selected from hydrogen, halogen, optionally substituted aryl, optionally substituted aryloxy, and optionally substituted heteroaryl, when V^2 is a carbon atom.

In a still further variant, R^3 is selected from hydrogen, optionally substituted C_{1-6} -alkoxy, halogen, cyano, optionally substituted aryl, optionally substituted aryloxy, optionally substituted heteroaryl, amino, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylsulphonylamino, and mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminosulfonyl, when V^3 is a carbon atom.

In an even still further variant, R^4 is hydrogen, when V^4 is a carbon atom.

According to the principal embodiment of the invention, it is believed that the substituents X^1 and X^2 must include a heteroatom directly bound to the phenyl ring, cf. the definition further above. (See also the alternative embodiment described further below.)

In one embodiment, X^1 and X^2 are independently selected from hydroxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxy, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyloxy, amino, mono- and

di(C₁₋₆-alkyl)amino, C₁₋₆-alkylcarbonylamino, C₁₋₆-alkylsulphonylamino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)aminocarbonylamino, C₁₋₆-alkylalkoxy, and mono- and di(C₁₋₆-alkyl)aminosulfonyl, where any C₁₋₆-alkyl as an amino substituent is optionally substituted with hydroxy, C₁₋₆-alkoxy, amino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino, carboxy, C₁₋₆-alkylcarbonylamino, C₁₋₆-alkylaminocarbonyl, or halogen(s).

In a more preferred embodiment, X¹ and X² independently are selected from halogen, OR⁶, OCOR⁶, N(R⁶)₂, NHCOR⁶, NHSO₂R⁶, and NHCON(R⁶)₂, wherein R⁶ is selected from C₁₋₆-alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl, and each R⁶ independently is selected from hydrogen, C₁₋₆-alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl, such as from OR⁶, OCOR⁶, N(R⁶)₂, NHCOR⁶, NHSO₂R⁶, and NHCON(R⁶)₂, wherein R⁶ is selected from C₁₋₆-alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl, and each R⁶ independently is selected from hydrogen, C₁₋₆-alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl, in particular X¹ and X² are independently selected from halogen, hydroxy, OAc, NH₂, NMe₂, NHAc, NHSO₂Me and NHCONMe₂, such as from hydroxy, OAc, NH₂, NMe₂, NHAc, NHSO₂Me and NHCONMe₂.

This being said, it is currently believed that X¹ and X² may be the same for both phenyl rings, i.e. X¹=X². This has the advantage that achiral compounds are achieved. In the pharmaceutical business, use of chiral drugs typically requires isolation of the individual stereoisomeric forms. Another advantage is seen in the synthesis route. A one-step introduction of the two PhX groups saves at least one synthesis step and associated time, and increases the overall yield of the preparation process.

Although not explicitly specified in the general formula (I), it is believed that introduction of fluoro atoms in the benzene rings may provide certain advantages. Thus as defined above, a variant of compounds are those wherein each of the benzene rings to which X¹ and X² are attached further may be substituted with one, two, three or four fluoro atoms, in particular each benzene ring to which X¹ and X² are attached are substituted with two fluoro atoms in the ortho positions relative to the substituents X¹ and X², respectively.

The structural element >Y(=Q)_n is not considered particularly critical. However, for synthetic reasons, it is preferred that Y is a carbon atom and Q is an oxygen atom, i.e. >Y(=Q)_n is >C=O. In the alternative, Y is a sulfur atom, n is 2, and each Q is an oxygen atom, i.e. >Y(=Q)_n is >S(=O)₂.

It is believed that Rⁿ may be selected from a wide variety of substituents. However, it is currently believed that it may be advantageous if Rⁿ is selected from hydrogen, C₁₋₆-alkyl,

amino, and C₁₋₄-alkylcarbonylamino. Most preferred is the embodiments wherein Rⁿ is hydrogen (see Figure 1).

In view of the above, and in view of the current set of biological data, it is postulated that certain subclasses of compounds may exhibit particular advantages, cf. the subclasses
5 defined in the following:

(a) One subclass of compounds are those wherein V¹, V², V³, V⁴ all are a carbon atom, >Y(=Q)_n is >C=O, and Rⁿ is hydrogen.

In a first embodiment hereof, R⁴ is hydrogen; in particular, both of R² and R³ are hydrogen.

In second embodiment within the subclass, which may be combined with the first
10 embodiment, R¹ is C₁₋₄-alkyl and R² is halogen, e.g. R¹ is methyl and R² is chloro.

In a third embodiment within this subclass, which may be combined with the first embodiment, R¹ and R² together with the carbon atoms to which they are attached form a ring, e.g. an aromatic ring, a carbocyclic ring, a heterocyclic ring or a heteroaromatic ring, in particular an aromatic ring or a carbocyclic ring.

15 In a fourth embodiment within this subclass, which may be combined with the preceding embodiments, each of X¹ and X² independently are selected from halogen, hydroxy, C₁₋₄-alkoxy, amino, and dimethylamino.

In a fifth embodiment within this subclass, which may be combined with the first embodiment, R¹, R² and R⁴ all are hydrogen.

20 In a sixth embodiment within this subclass, which may be combined with the fifth embodiment, R³ is selected from hydrogen, halogen (such as fluoro, chloro, bromo, iodo), nitro, C₁₋₄-alkyl (such as methyl), C₁₋₄-alkoxy (such as methoxy), trifluoromethoxy, amino, carboxy, and dimethylaminocarbonyl, in particular hydrogen, halogen (such as fluoro, chloro, bromo, iodo), nitro, methyl, methoxy, and amino.

25 In a seventh embodiment within this subclass, which is combined with the fifth or sixth embodiment, each of X¹ and X² independently are selected from halogen, hydroxy, C₁₋₄-alkoxy, amino, and dimethylamino.

In an eighth embodiment within this subclass, R¹, R² and R⁴ all are hydrogen.

In a ninth embodiment within this subclass, which may be combined with the eighth embodiment, R^1 is selected from fluoro, chloro, bromo, C_{1-4} -alkyl (such as methyl or tert-butyl), trifluoromethyl, C_{1-4} -alkoxy (such as methoxy), and dimethylaminocarbonyl.

- 5 In a tenth embodiment, which may be combined with any of the eighth and ninth embodiments, each of X^1 and X^2 independently are selected from halogen (such as fluoro) hydroxy, C_{1-4} -alkoxy (such as methoxy), amino, and dimethylamino.

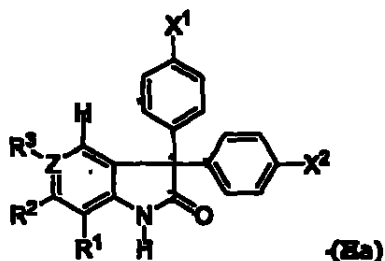
- 10 In an eleventh embodiment series, which may be combined with the first embodiment, R^1 is selected from halogen (such as fluoro, chloro, bromo), C_{1-4} -alkyl (such as methyl or tert-butyl), trifluoromethyl, C_{1-4} -alkoxy (such as methoxy), and dimethylaminocarbonyl, R^2 is selected from hydrogen and halogen, and R^3 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-4} -alkyl (such as methyl), and amino; where R^2 and R^3 are not both hydrogen.

Also preferred within this subclass and any of the embodiments are the variants, wherein X^1 and X^2 are the same.

- 15 (b) Another subclass of compounds are those wherein at least one of V^1 , V^2 , V^3 , and V^4 is selected from a non-quaternary nitrogen atom, an oxygen atom, and a sulfur atom, and where V^4 further may be selected from a bond, so that $-V^1-V^2-V^3-V^4-$ together with the atoms to which V^1 and V^4 are attached form a heteroaromatic ring. In this case, the heteroaromatic ring is preferably selected from a pyridine ring and a pyrazole ring.

- 20 Within this subclass, it is further preferred that $>Y(=Q)_n$ is $>C=O$ and R^H is hydrogen. Also preferred are the embodiments, wherein X^1 and X^2 are the same.

A further aspect of the invention relates to the use of a 3,3-diphenyl-1,3-dihydro-indol-2-one type compound of the formula (IIa)



wherein

R^1 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} -alkyl, trifluoromethyl and C_{1-6} -alkoxy;

R^2 is selected from hydrogen, halogen, optionally substituted aryl, optionally substituted aryloxy, and optionally substituted heteroaryl;

5 R^3 is selected from hydrogen, optionally substituted C_{1-6} -alkoxy, halogen, cyano, and optionally substituted aryl, optionally substituted aryloxy, optionally substituted heteroaryl, amino, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylsulphonylamino, and mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminosulfonyl;

Z is CH or N; and

10 X^1 and X^2 are independently selected from halogen, OR^4 , $OCOR^4$, $N(R^4)_2$, $NHCOR^4$, $NHSO_2R^4$, and $NHCON(R^4)_2$, wherein R^4 is selected from C_{1-6} -alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl, and each R^5 independently is selected from hydrogen, C_{1-6} -alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl; and

pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof (as defined further above);

for the preparation of a medicament for the treatment of cancer in a mammal.

15 As above, each of the benzene rings to which X^1 and X^2 are attached further may be substituted with one, two, three or four fluoro atoms; in particular each benzene ring to which X^1 and X^2 are attached are substituted with two fluoro atoms in the ortho positions relative to the substituents X^1 and X^2 , respectively.

20 In one embodiment, X^1 and X^2 are independently selected from OR^4 , $OCOR^4$, $N(R^4)_2$, $NHCOR^4$, $NHSO_2R^4$, and $NHCON(R^4)_2$, wherein R^4 is selected from C_{1-6} -alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl, and each R^5 independently is selected from hydrogen, C_{1-6} -alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl.

25 In one variant which may be combined with the before-mentioned embodiments within this aspect, R^1 is selected from C_{1-6} -alkyl and C_{1-6} -alkoxy, such as from methyl, ethyl, isopropyl, methoxy, ethoxy and isopropoxy, in particular from methoxy, ethoxy and isopropoxy, or from methyl, ethyl, and isopropyl.

In another variant which may be combined with the before-mentioned embodiments and variants within this aspect, R^2 is selected from hydrogen, chloro, methoxy, dimethylamino,

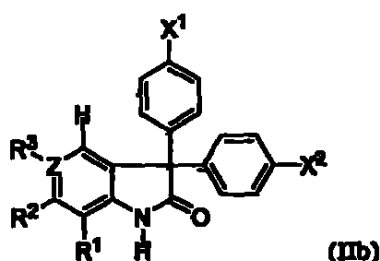
phenyl, phenoxy, optionally substituted thiophen-2-yl, and optionally substituted thiophen-3-yl.

- In still another variant which may be combined with the before-mentioned embodiments and variants within this aspect, R^3 is selected from hydrogen, methoxy, fluoro, chloro, cyano, phenyl, phenoxy, optionally substituted thiophen-2-yl, and optionally substituted thiophen-3-yl, amino, acetylamino, methylsulfonylamino, and dimethylaminosulfonyl.

In a still further variant, X^1 and X^2 independently are selected from halogen, hydroxy, OAc, NH_2 , NMe_2 , NHAc, $NHSO_2Me$ and $NHCONMe_2$, such as from hydroxy, OAc, NH_2 , NMe_2 , NHAc, $NHSO_2Me$ and $NHCONMe_2$.

- 10 Within this aspect, each X^1 and X^2 are preferably the same.

A still further aspect of the invention relates to the use of a 3,3-diphenyl-1,3-dihydro-indol-2-one type compound of the formula (IIb)



wherein

- 15 R^1 , R^2 , and R^3 , when attached to a carbon atom, independently are selected from hydrogen, optionally substituted C_{1-6} -alkyl, optionally substituted C_{2-6} -alkenyl, hydroxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxy, optionally substituted C_{2-6} -alkenyloxy, carboxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxycarbonyl, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyl, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyloxy, formyl, amino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, carbamoyl, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonyl, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylsulphonylamino, cyano, carbamido, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonylamino, C_{1-6} -alkanoyloxy, C_{1-6} -alkylsulphonyl, C_{1-6} -alkylsulphinyl, aminosulfonyl, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminosulfonyl, nitro, optionally substituted C_{1-6} -alkylthio, and halogen, where any C_{1-6} -alkyl as an amino substituent is optionally substituted with hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, amino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, carboxy, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylaminocarbonyl, or halogen(s); and
- 25

75
25

R^1 , R^2 , and R^3 , when attached to a nitrogen atom, independently are selected from hydrogen, optionally substituted C_{1-6} -alkyl, hydroxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxycarbonyl, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyl, formyl, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonyl, amino, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, C_{1-6} -alkylsulphonyl, and C_{1-6} -alkylsulphinyl; where any C_{1-6} -alkyl as an amino substituent is optionally substituted with hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, amino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, carboxy, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylaminocarbonyl, or halogen(s), and wherein any aryl, heterocyclyl and heteroaryl may be optionally substituted;

or wherein R^1 and R^2 together with the carbon and/or nitrogen atoms to which they are attached form a heterocyclic ring, a heteroaromatic ring, an aromatic ring or a carbocyclic ring;

Z is CH or N; and

X^1 and X^2 are independently selected from halogen, OR^4 , $OCOR^4$, $N(R^4)_2$, $NHCO R^4$, $NHSO_2R^4$, and $NHCON(R^4)_2$, wherein R^4 is selected from C_{1-6} -alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl, and each R^4 independently is selected from hydrogen, C_{1-6} -alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl; and

pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof;

for the preparation of a medicament for the treatment of cancer in a mammal.

In one embodiment, R^1 , R^2 , and R^3 independently are selected from hydrogen, halogen, optionally substituted C_{1-6} -alkyl, hydroxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxycarbonyl, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyl, amino, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylsulphonylamino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminosulfonyl, nitro, cyano, and mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, where any C_{1-6} -alkyl as an amino substituent is optionally substituted with hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, amino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, carboxy, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylaminocarbonyl, or halogen(s); preferably, R^1 , R^2 , and R^3 independently are selected from hydrogen, optionally substituted C_{1-6} -alkyl, hydroxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxycarbonyl, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyl, amino, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylsulphonylamino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminosulfonyl, nitro, cyano, and mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, where any C_{1-6} -alkyl as an amino substituent is optionally substituted with hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, amino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, carboxy, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylaminocarbonyl, or halogen(s).

An another embodiment, R^1 and R^2 together with the carbon atoms to which they are attached form a heterocyclic ring or a heteroaromatic ring.

In still another embodiment, R^1 and R^2 together with the carbon atoms to which they are attached form an aromatic ring or a carbocyclic ring.

- 5 In preferred variants of the above aspect and embodiments, Z is CH.

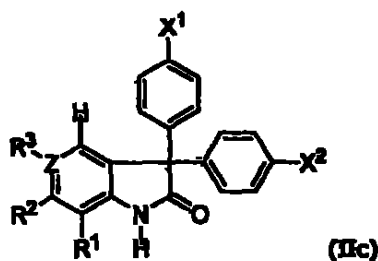
- In further preferred variants of the above aspect, embodiments and variant, X^1 and X^2 are independently selected from halogen, OR^5 , $OCOR^5$, $N(R^5)_2$, $NHCOR^5$, $NHSO_2R^5$, and $NHCON(R^5)_2$, wherein R^5 is selected from C_{1-6} -alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl, and each R^6 independently is selected from hydrogen, C_{1-6} -alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl; in particular X^1 and X^2 are independently selected from halogen, OR^6 , and $OCOR^6$, wherein R^6 is selected from C_{1-6} -alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl, and each R^6 independently is selected from hydrogen, C_{1-6} -alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl.
- 10

- 15 In further preferred variants of the above aspect, embodiments and variants, R^1 and R^2 independently are selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} -alkyl, cyano, trifluoromethyl and C_{1-6} -alkoxy; R^3 is selected from hydrogen, C_{1-6} -alkoxy, halogen, nitro, cyano, and amino.

Alternative embodiments

- An alternative subclass of compound applicable for the use defined hereinabove, is essentially as defined above for the compounds of Formula I, but with the modification that X^1 and X^2 are not the same. In a main embodiment hereof, one of X^1 and X^2 is as defined for X^1 and X^2 above, whereas the other of X^1 and X^2 is a carbon-substituent, e.g. a substituent selected from optionally substituted C_{1-6} -alkyl, optionally substituted C_{2-6} -alkenyl, carboxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxycarbonyl, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyl, formyl, carbamoyl, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonyl, cyano, aryl, arylcarbonyl, heterocyclyl, heterocyclcarbonyl, heteroaryl, heteroarylcarbonyl, where any C_{1-6} -alkyl as an amino substituent is optionally substituted with hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, amino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, carboxy, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylaminocarbonyl, or halogen(s), and wherein any aryl, heterocyclyl and heteroaryl may be optionally substituted. The remaining substituents are as defined above.
- 20
- 25
- 30

Thus, a further aspect of the invention relates to the use of a 3,3-diphenyl-1,3-dihydro-indol-2-one type compound of the formula (IIc)



wherein

5 R¹ is selected from hydrogen, halogen, C₁-₆-alkyl, trifluoromethyl and C₁-₆-alkoxy;

R² is selected from hydrogen, halogen, optionally substituted aryl, optionally substituted aryloxy, and optionally substituted heteroaryl;

R³ is selected from hydrogen, optionally substituted C₁-₆-alkoxy, halogen, cyano, and optionally substituted aryl, optionally substituted aryloxy, optionally substituted heteroaryl, amino, C₁-₆-alkylcarbonylamino, C₁-₆-alkylsulfonylamino, and mono- and di(C₁-₆-alkyl)amino sulfonyl;

10

Z is CH or N; and

one of X¹ and X² is selected from halogen, OR⁵, OCOR⁵, N(R⁵)₂, NHCOR⁵, NHSO₂R⁵, and NHCON(R⁵)₂, wherein R⁵ is selected from C₁-₆-alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl, and each R⁵ independently is selected from hydrogen, C₁-₆-alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl; and the other of X¹ and X² is selected from optionally substituted C₁-₆-alkyl, optionally substituted C₂-₆-alkenyl, carboxy, optionally substituted C₁-₆-alkoxycarbonyl, optionally substituted C₁-₆-alkylcarbonyl, formyl, carbamoyl, mono- and di(C₁-₆-alkyl)aminocarbonyl, cyano, aryl, arylcarbonyl, heterocyclyl, heterocyclylcarbonyl, heteroaryl, heteroarylcarbonyl, where any C₁-₆-alkyl as an amino substituent is optionally substituted with hydroxy, C₁-₆-alkoxy, amino, mono- and di(C₁-₆-alkyl)amino, carboxy, C₁-₆-alkylcarbonylamino, C₁-₆-alkylaminocarbonyl, or halogen(s), and wherein any aryl, heterocyclyl and heteroaryl may be optionally substituted; and

15

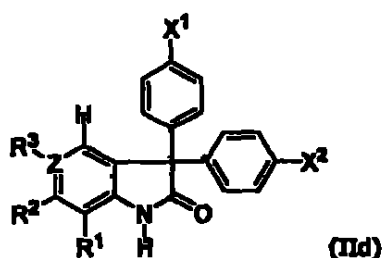
20

pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof (as defined further above);

for the preparation of a medicament for the treatment of cancer in a mammal.

The embodiments defined for the compound (IIa) above also apply for the compound of the Formula (IIc), *mutatis mutandis*.

A still further aspect of the invention relates to the use of a 3,3-diphenyl-1,3-dihydro-indol-2-one type compound of the formula (IIId)



wherein

R¹, R², and R³, when attached to a carbon atom, independently are selected from hydrogen, optionally substituted C₁₋₆-alkyl, optionally substituted C₂₋₆-alkenyl, hydroxy, optionally substituted C₁₋₆-alkoxy, optionally substituted C₂₋₆-alkenyloxy, carboxy, optionally substituted C₁₋₆-alkoxycarbonyl, optionally substituted C₁₋₆-alkylcarbonyl, optionally substituted C₁₋₆-alkylcarbonyloxy, formyl, amino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino, carbamoyl, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)aminocarbonyl, C₁₋₆-alkylcarbonylamino, C₁₋₆-alkylsulphonylamino, cyano, carbamido, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)aminocarbonylamino, C₁₋₆-alkanoyloxy, C₁₋₆-alkylsulphonyl, C₁₋₆-alkylsulphinyl, aminosulfonyl, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)aminosulfonyl, nitro, optionally substituted C₁₋₆-alkylthio, and halogen, where any C₁₋₆-alkyl as an amino substituent is optionally substituted with hydroxy, C₁₋₆-alkoxy, amino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino, carboxy, C₁₋₆-alkylcarbonylamino, C₁₋₆-alkylaminocarbonyl, or halogen(s); and

R¹, R², and R³, when attached to a nitrogen atom, independently are selected from hydrogen, optionally substituted C₁₋₆-alkyl, hydroxy, optionally substituted C₁₋₆-alkoxy, optionally substituted C₁₋₆-alkoxycarbonyl, optionally substituted C₁₋₆-alkylcarbonyl, formyl, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)aminocarbonyl, amino, C₁₋₆-alkylcarbonylamino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino, C₁₋₆-alkylsulphonyl, and C₁₋₆-alkylsulphinyl; where any C₁₋₆-alkyl as an amino substituent is optionally substituted with hydroxy, C₁₋₆-alkoxy, amino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino, carboxy, C₁₋₆-alkylcarbonylamino, C₁₋₆-alkylaminocarbonyl, or halogen(s), and wherein any aryl, heterocyclyl and heteroaryl may be optionally substituted;

or wherein R^1 and R^2 together with the carbon and/or nitrogen atoms to which they are attached form a heterocyclic ring, a heteroaromatic ring, an aromatic ring or a carbocyclic ring;

Z is CH or N; and

- 5 one of X^1 and X^2 is selected from halogen, OR^5 , $OCOR^5$, $N(R^5)_2$, $NHCOR^5$, $NHSO_2R^5$, and $NHCON(R^5)_2$, wherein R^5 is selected from C_{1-6} -alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl, and each R^5 independently is selected from hydrogen, C_{1-6} -alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl; and the other of X^1 and X^2 is selected from optionally substituted C_{1-6} -alkyl, optionally substituted C_{2-6} -alkenyl, carboxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxycarbonyl, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyl, formyl, carbamoyl, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonyl, cyano, aryl, arylcarbonyl, heterocyclid, heterocyclidcarbonyl, heteroaryl, heteroarylcarbonyl, where any C_{1-6} -alkyl as an amino substituent is optionally substituted with hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, amino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, carboxy, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylaminocarbonyl, or halogen(s), and
- 10 where in any aryl, heterocyclid and heteroaryl may be optionally substituted; and

pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof;

for the preparation of a medicament for the treatment of cancer in a mammal.

The embodiments defined for the compound (IIb) above also apply for the compound of the Formula (IIc), *mutatis mutandis*.

- 20 Presently very interesting compounds of the formula I are those listed in the following as Items 1 to 225:

- | | | |
|----|---|--|
| 1 | 5-Amino-6-chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one | |
| 2 | 5-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one | |
| 3 | 5-Fluoro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one | |
| 25 | 4 | 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one |
| 5 | 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-one | |
| 6 | 6-Bromo-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-one | |
| 7 | 6-Bromo-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-one | |
| 8 | 6-Bromo-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-5,7-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one | |
| 30 | 9 | 6-Bromo-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbonitrile |
| 10 | 6-Bromo-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-methoxy-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one | |
| 11 | 6-Bromo-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methoxy-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-one; | |
| 12 | 6-Bromo-7-ethyl-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-one | |
| 13 | 6-Bromo-7-ethyl-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one | |
| 35 | 14 | 6-Bromo-5-ethyl-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one |
| 15 | 6-Bromo-7-ethyl-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbonitrile | |
| 16 | 6-Bromo-7-ethyl-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-methoxy-1,3-dihydro-indol-2-one | |
| 17 | 6-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-one | |

- 18 6-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-one
- 19 6-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-5,7-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one
- 20 6-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbonitrile
- 21 6-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-methoxy-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one
- 5 22 6-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methoxy-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-one
- 23 6-Chloro-7-ethyl-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-one
- 24 6-Chloro-7-ethyl-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one
- 25 6-Chloro-5-ethyl-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one
- 26 6-Chloro-7-ethyl-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbonitrile
- 10 27 6-Chloro-7-ethyl-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-methoxy-1,3-dihydro-indol-2-one
- 28 6-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-methyl-7-methoxy-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 29 6-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carbonitrile;
- 30 6-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methoxy-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-one;
- 31 6-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methoxy-5-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 15 32 6-Chloro-5-ethyl-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methoxy-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 33 6-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-5,7-dimethoxy-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 34 N-(4-[3-(4-Acetylamino-phenyl)-5-chloro-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl)-acetamide;
- 35 N-(4-[5-Chloro-3-(4-methanesulfonylamino-phenyl)-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl)-methanesulfonamide
- 20 36 N-(4-[3-(4-Acetylamino-phenyl)-6-chloro-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl)-acetamide;
- 37 N-(4-[6-Chloro-3-(4-methanesulfonylamino-phenyl)-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl)-methanesulfonamide;
- 25 38 N-(4-[3-(4-Acetylamino-phenyl)-5-chloro-7-methoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl)-acetamide;
- 39 N-(4-[5-Chloro-3-(4-methanesulfonylamino-phenyl)-7-methoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl)-methanesulfonamide;
- 40 N-(4-[3-(4-Acetylamino-phenyl)-6-chloro-7-methoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl)-acetamide; and
- 30 41 N-(4-[6-Chloro-3-(4-methanesulfonylamino-phenyl)-7-methoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl)-methanesulfonamide
- 42 2-Chloro-6,6-bis-(4-hydroxy-phenyl)-3-methyl-4,6-dihydro-3H-pyrrolo[2,3-d]imidazol-5-one
- 43 Acetic acid 4-[6-(4-acetoxy-phenyl)-2-chloro-3-methyl-5-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-pyrrolo[2,3-d]imidazol-6-yl]-phenyl ester
- 35 44 6,6-Bis-(4-amino-phenyl)-2-chloro-3-methyl-4,6-dihydro-3H-pyrrolo[2,3-d]imidazol-5-one
- 45 2-Chloro-6,6-bis-(4-dimethylamino-phenyl)-3-methyl-4,6-dihydro-3H-pyrrolo[2,3-d]imidazol-5-one
- 46 N-(4-[6-(4-Acetylamino-phenyl)-2-chloro-3-methyl-5-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-pyrrolo[2,3-d]imidazol-6-yl]-phenyl)-acetamide
- 40 47 N-(4-[2-Chloro-6-(4-methanesulfonylamino-phenyl)-3-methyl-5-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-pyrrolo[2,3-d]imidazol-6-yl]-phenyl)-methanesulfonamide
- 48 4,4-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-4,6-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyrazol-5-one
- 49 Acetic acid 4-[4-(4-acetoxy-phenyl)-1-methyl-5-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-pyrrolo[2,3-c]pyrazol-4-yl]-phenyl ester
- 45 50 4,4-Bis-(4-amino-phenyl)-1-methyl-4,6-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyrazol-5-one
- 51 N-(4-[4-(4-Methanesulfonylamino-phenyl)-1-methyl-5-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-pyrrolo[2,3-c]pyrazol-4-yl]-phenyl)-methanesulfonamide
- 52 4,4-Bis-(4-dimethylamino-phenyl)-1-methyl-4,6-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-c]pyrazol-5-one
- 53 N-(4-[4-(4-Acetylamino-phenyl)-1-methyl-5-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-pyrrolo[2,3-c]pyrazol-4-yl]-phenyl)-acetamide
- 50 54 4,4-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-2,6-dihydro-4H-pyrrolo[2,3-c]pyrazol-5-one
- 55 55 Acetic acid 4-[4-(4-acetoxy-phenyl)-2-methyl-5-oxo-2,4,5,6-tetrahydro-pyrrolo[2,3-c]pyrazol-4-yl]-phenyl ester
- 56 4,4-Bis-(4-amino-phenyl)-2-methyl-2,6-dihydro-4H-pyrrolo[2,3-c]pyrazol-5-one
- 57 4,4-Bis-(4-dimethylamino-phenyl)-2-methyl-2,6-dihydro-4H-pyrrolo[2,3-c]pyrazol-5-one
- 58 N-(4-[4-(4-Acetylamino-phenyl)-2-methyl-5-oxo-2,4,5,6-tetrahydro-pyrrolo[2,3-c]pyrazol-4-yl]-phenyl)-acetamide
- 59 N-(4-[4-(4-Methanesulfonylamino-phenyl)-2-methyl-5-oxo-2,4,5,6-tetrahydro-pyrrolo[2,3-c]pyrazol-4-yl]-phenyl)-methanesulfonamide
- 60 60 4,4-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-4,6-dihydro-thieno[2,3-b]pyrrol-5-one
- 61 Acetic acid 4-[4-(4-acetoxy-phenyl)-5-oxo-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-b]pyrrol-4-yl]-phenyl ester
- 62 4,4-Bis-(4-amino-phenyl)-4,6-dihydro-thieno[2,3-b]pyrrol-5-one
- 63 4,4-Bis-(4-dimethylamino-phenyl)-4,6-dihydro-thieno[2,3-b]pyrrol-5-one

- 64 N-(4-[4-(4-Acetylamino-phenyl)-5-oxo-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-b]pyrrol-4-yl]-phenyl)-acetamide
 65 N-(4-[4-(4-Methanesulfonylamino-phenyl)-5-oxo-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-b]pyrrol-4-yl]-phenyl)-methanesulfonamide
 66 2-Chloro-4,4-bis-(4-hydroxy-phenyl)-4,6-dihydro-thieno[2,3-b]pyrrol-5-one
 5 67 Acetic acid 4-[4-(4-acetoxy-phenyl)-2-chloro-5-oxo-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-b]pyrrol-4-yl]-phenyl ester
 68 4,4-Bis-(4-amino-phenyl)-2-chloro-4,6-dihydro-thieno[2,3-b]pyrrol-5-one
 69 2-Chloro-4,4-bis-(4-dimethylamino-phenyl)-4,6-dihydro-thieno[2,3-b]pyrrol-5-one
 70 N-(4-[4-(4-Acetylamino-phenyl)-2-chloro-5-oxo-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-b]pyrrol-4-yl]-phenyl)-acetamide
 10 71 N-(4-[2-Chloro-4-(4-methanesulfonylamino-phenyl)-5-oxo-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-b]pyrrol-4-yl]-phenyl)-methanesulfonamide
 72 4,4-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-4,6-dihydro-furo[2,3-b]pyrrol-5-one
 73 Acetic acid 4-[4-(4-acetoxy-phenyl)-5-oxo-5,6-dihydro-4H-furo[2,3-b]pyrrol-4-yl]-phenyl ester
 15 74 4,4-Bis-(4-amino-phenyl)-4,6-dihydro-furo[2,3-b]pyrrol-5-one
 75 4,4-Bis-(4-dimethylamino-phenyl)-4,6-dihydro-furo[2,3-b]pyrrol-5-one
 76 N-(4-[4-(4-Acetylamino-phenyl)-5-oxo-5,6-dihydro-4H-furo[2,3-b]pyrrol-4-yl]-phenyl)-acetamide
 77 N-(4-[4-(4-Methanesulfonylamino-phenyl)-5-oxo-5,6-dihydro-4H-furo[2,3-b]pyrrol-4-yl]-phenyl)-methanesulfonamide
 20 78 2-Chloro-4,4-bis-(4-hydroxy-phenyl)-4,6-dihydro-furo[2,3-b]pyrrol-5-one
 79 Acetic acid 4-[4-(4-acetoxy-phenyl)-2-chloro-5-oxo-5,6-dihydro-4H-furo[2,3-b]pyrrol-4-yl]-phenyl ester
 80 4,4-Bis-(4-amino-phenyl)-2-chloro-4,6-dihydro-furo[2,3-b]pyrrol-5-one
 81 2-Chloro-4,4-bis-(4-dimethylamino-phenyl)-4,6-dihydro-furo[2,3-b]pyrrol-5-one
 82 N-(4-[4-(4-Acetylamino-phenyl)-2-chloro-5-oxo-5,6-dihydro-4H-furo[2,3-b]pyrrol-4-yl]-phenyl)-acetamide
 25 83 N-(4-[2-Chloro-4-(4-methanesulfonylamino-phenyl)-5-oxo-5,6-dihydro-4H-furo[2,3-b]pyrrol-4-yl]-phenyl)-methanesulfonamide
 84 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-6-methyl-3,8-dihydro-1H-1,8-diaza-as-indacen-2-one
 85 Acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,8-tetrahydro-1,8-diaza-as-indacen-3-yl]-phenyl ester
 30 86 3,3-Bis-(4-amino-phenyl)-6-methyl-3,8-dihydro-1H-1,8-diaza-as-indacen-2-one
 87 3,3-Bis-(4-dimethylamino-phenyl)-6-methyl-3,8-dihydro-1H-1,8-diaza-as-indacen-2-one
 88 N-(4-[3-(4-Acetylamino-phenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,8-tetrahydro-1,8-diaza-as-indacen-3-yl]-phenyl)-acetamide
 35 89 N-(4-[3-(4-Methanesulfonylamino-phenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,8-tetrahydro-1,8-diaza-as-indacen-3-yl]-phenyl)-methanesulfonamide
 90 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[g]indol-2-one
 91 Acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[g]indol-3-yl]-phenyl ester
 92 3,3-Bis-(4-amino-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[g]indol-2-one
 40 93 3,3-Bis-(4-dimethylamino-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[g]indol-2-one
 94 N-(4-[3-(4-Acetylamino-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[g]indol-3-yl]-phenyl)-acetamide
 95 N-(4-[3-(4-Methanesulfonylamino-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[g]indol-3-yl]-phenyl)-methanesulfonamide
 45 96 1-Amino-6-chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one
 97 Acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-1-amino-6-chloro-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl ester
 98 N-(4-[3-(4-Acetylamino-phenyl)-1-amino-6-chloro-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl)-acetamide
 99 N-(4-[1-Amino-6-chloro-3-(4-methanesulfonylamino-phenyl)-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl)-methanesulfonamide
 50 100 Acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-1-acetylamino-6-chloro-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl ester
 101 N-(3,3-Bis-(4-amino-phenyl)-6-chloro-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl)-acetamide
 102 N-(6-Chloro-3,3-bis-(4-dimethylamino-phenyl)-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl)-acetamide
 55 103 N-(3,3-Bis-(4-acetylamino-phenyl)-6-chloro-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl)-acetamide
 104 N-(6-Chloro-3,3-bis-(4-methanesulfonylamino-phenyl)-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl)-acetamide
 105 6-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indole-2-thione
 106 Acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-6-chloro-7-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl ester
 60 107 3,3-Bis-(4-amino-phenyl)-6-chloro-7-methyl-1,3-dihydro-indole-2-thione
 108 6-Chloro-3,3-bis-(4-dimethylamino-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indole-2-thione

- 109 N-(4-[3-(4-Acetylamino-phenyl)-6-chloro-7-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl)-acetamide
- 110 Methanesulfonic acid 4-[6-chloro-3-(4-methanesulfonyloxy-phenyl)-7-methyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl ester
- 5 111 Acetic acid 4-[4-(4-acetoxy-phenyl)-2-chloro-5-thioxo-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-b]pyrrol-4-yl]-phenyl ester
- 112 Acetic acid 4-[4-(4-acetoxy-phenyl)-2-chloro-5-thioxo-5,6-dihydro-4H-furo[2,3-b]pyrrol-4-yl]-phenyl ester
- 113 6,6-Bis-(4-amino-phenyl)-2-chloro-3-methyl-4,6-dihydro-thieno[3,2-b]pyrrole-5-thione
- 10 114 2-Chloro-6,6-bis-(4-dimethylamino-phenyl)-3-methyl-4,6-dihydro-3H-pyrrolo[2,3-d]imidazole-5-thione
- 115 N-(4-[6-(4-Acetylamino-phenyl)-3-chloro-5-thioxo-1,4,5,6-tetrahydro-pyrrolo[3,2-c]pyrazol-6-yl]-phenyl)-acetamide
- 116 Methanesulfonic acid 4-[2-chloro-4-(4-methanesulfonyloxy-phenyl)-5-thioxo-5,6-dihydro-4H-furo[2,3-b]pyrrol-4-yl]-phenyl ester
- 15 117 6-Chloro-7-cyclopropyl-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one
- 118 6-Chloro-7-cyclopropyl-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-one
- 119 6-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-trifluoromethyl-1,3-dihydro-indol-2-one
- 120 6-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-trifluoromethyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-one
- 121 6-Chloro-7-cyclopropoxy-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one
- 20 122 6-Chloro-7-cyclopropoxy-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-one
- 123 6-(4-Fluoro-phenoxy)-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-trifluoromethyl-1,3-dihydro-indol-2-one
- 124 Acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-6-chloro-7-cyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl ester
- 125 Acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-6-chloro-7-cyclopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl]-phenyl ester
- 25 126 Acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-6-chloro-2-oxo-7-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl ester
- 127 Acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-6-chloro-2-oxo-7-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl]-phenyl ester
- 30 128 Acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-6-chloro-7-cyclopropoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl ester
- 129 Acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-6-chloro-7-cyclopropoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl]-phenyl ester
- 130 Acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-6-(4-fluoro-phenoxy)-2-oxo-7-trifluoromethyl-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl ester
- 35 131 Dimethylamino-acetic acid 4-[6-chloro-7-cyclopropyl-3-[4-(2-dimethylamino-acetoxy)-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl ester
- 132 Dimethylamino-acetic acid 4-[6-chloro-7-cyclopropyl-3-[4-(2-dimethylamino-acetoxy)-phenyl]-2-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-3-yl]-phenyl ester
- 40 133 Dimethylamino-acetic acid 4-[6-chloro-3-[4-(2-dimethylamino-acetoxy)-phenyl]-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl ester
- 134 6-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-trifluoromethoxy-1,3-dihydro-indol-2-one
- 135 Acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-6-chloro-2-oxo-7-trifluoromethoxy-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl ester
- 45 136 Dimethylamino-acetic acid 4-[6-chloro-3-[4-(2-dimethylamino-acetoxy)-phenyl]-2-oxo-7-trifluoromethoxy-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl ester
- 137 6-Chloro-4-fluoro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one
- 138 3-Chloro-7,7-bis-(4-hydroxy-phenyl)-4-methyl-5,7-dihydro-pyrrolo[3,2-c]pyridazin-6-one
- 139 Acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-6-chloro-4-fluoro-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl ester
- 50 140 Acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-6-chloro-4,7-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl ester
- 141 Acetic acid 4-[7-(4-acetoxy-phenyl)-3-chloro-4-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,2-c]pyridazin-7-yl]-phenyl ester
- 55 142 6-Chloro-4,5-difluoro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one
- 143 Acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-6-chloro-4,5-difluoro-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl ester
- 144 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-3,6,7,8-tetrahydro-1H-1-aza-as-indacen-2-one
- 145 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3,6,7,8,9-hexahydro-benzo[g]indol-2-one
- 60 146 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-trifluoromethyl-1,3-dihydro-indol-2-one
- 147 7-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one
- 148 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-7-carbonitrile
- 149 7-Ethyl-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one

- 150 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-morpholin-4-yl-1,3-dihydro-indol-2-one
 151 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-isopropyl-1,3-dihydro-indol-2-one
 152 7-tert-Butyl-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one
 153 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-7-carboxylic acid dimethylamide
 5 154 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-1,3-dihydro-indol-2-one
 155 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carboxylic acid
 156 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-5-carboxylic acid dimethylamide
 157 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-(morpholine-4-carbonyl)-1,3-dihydro-indol-2-one
 158 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-4-methoxy-1,3-dihydro-indol-2-one
 10 159 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-6-methoxy-1,3-dihydro-indol-2-one
 160 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-1,3-dihydro-indol-2-one
 161 6-Chloro-3,3-bis-(4-mercapto-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one
 162 N-(4-[3-(4-Acetylamino-phenyl)-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl)-acetamide
 163 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-1,3-dihydro-indol-2-one
 15 164 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-pyridin-3-yl-1,3-dihydro-indol-2-one
 165 7-Bromo-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one
 166 6-Chloro-3,3-bis-(4-methanesulfonyl-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one
 167 6,6-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-4,6-dihydro-pyrrolo[3,2-d]thiazol-5-one
 168 6,6-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-2-methyl-4,6-dihydro-pyrrolo[3,2-d]thiazol-5-one
 20 169 6,6-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-2-isopropyl-4,6-dihydro-pyrrolo[3,2-d]thiazol-5-one
 170 2-Chloro-6,6-bis-(4-hydroxy-phenyl)-4,6-dihydro-pyrrolo[3,2-d]thiazol-5-one
 171 4,4-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-4,6-dihydro-pyrrolo[3,2-d]isothiazol-5-one
 172 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-one
 173 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one
 25 174 3,3-Bis-(4-fluoro-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-b]pyridin-2-one
 175 3,3-Bis-(4-fluoro-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-one
 176 3,3-Bis-(4-fluoro-phenyl)-7-isopropyl-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-one
 177 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-3,6,7,8-tetrahydro-1H-1,5-diaza-as-indacen-2-one
 178 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-3,6,7,8-tetrahydro-1H-1,4-diaza-as-indacen-2-one
 30 179 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3,6,7,8,9-hexahydro-pyrrolo[3,2-c]quinolin-2-one
 180 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3,6,7,8,9-hexahydro-pyrrolo[3,2-c]isoquinolin-2-one
 181 5-Fluoro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-3,6,7,8-tetrahydro-1H-1-aza-as-indacen-2-one
 182 7-Ethyl-5-fluoro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one
 183 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3,6,8-tetrahydro-7-oxa-1-aza-as-indacen-2-one
 35 184 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3,7,8-tetrahydro-6-oxa-1-aza-as-indacen-2-one
 185 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,6,7,9-tetrahydro-3H-8-oxa-1-aza-cyclopenta[a]naphthalen-2-one
 186 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,7,8,9-tetrahydro-3H-pyrano[2,3-g]indol-2-one
 187 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-3,6,7,8-tetrahydro-1H-1,7-diaza-as-indacen-2-one
 188 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3,7,8-tetrahydro-1,7-diaza-as-indacene-2,6-dione
 40 189 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7,8,8-trimethyl-1,3,7,8-tetrahydro-1,7-diaza-as-indacene-2,6-dione
 190 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-iodo-1,3-dihydro-indol-2-one
 191 5-Amino-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one
 192 5-Amino-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one
 193 6-Bromo-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one
 45 194 7-Fluoro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one
 195 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methoxy-1,3-dihydro-indol-2-one
 196 4,7-Dichloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one
 197 6-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,7-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one
 198 6-Chloro-3,3-bis-(4-fluoro-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one
 50 199 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-(morpholine-4-carbonyl)-1,3-dihydro-indol-2-one
 200 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-d]pyridin-2-one
 201 N-(4-[6-Chloro-3-(4-methanesulfonylamino-phenyl)-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl)-methanesulfonamide
 202 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-4,7-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one
 55 203 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-iodo-1,3-dihydro-indol-2-one
 204 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-pyridin-4-yl-1,3-dihydro-indol-2-one
 205 Acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-6-chloro-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl-ester
 206 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-phenyl-1,3-dihydro-indol-2-one
 207 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-thiophen-2-yl-1,3-dihydro-indol-2-one
 60 208 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-pyridin-4-yl-1,3-dihydro-indol-2-one
 209 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-thiophen-2-yl-1,3-dihydro-indol-2-one
 210 5,7-Difluoro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one
 211 6-Fluoro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one

- 212 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-6-methoxy-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one
 213 6,7-Difluoro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one
 214 6-Chloro-7-fluoro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one
 215 5-Fluoro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one
 5 216 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-methoxy-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one
 217 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-pyrrolo(2,3-b)pyridin-2-one
 218 7-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-4-methoxy-1,3-dihydro-indol-2-one
 219 6-Fluoro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one
 220 N-[3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl]-acetamide
 10 221 5-[3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-pentanoic acid methyl ester
 222 5-[3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yl]-pentanoic acid
 223 5-[3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-pentanoic acid methyl ester
 15 224 5-[3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl]-pentanoic acid
 225 7-Chloro-6-fluoro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one.

Method of treatment

- 20 A further aspect of the present invention relates to a method of treating a mammal suffering from or being susceptible to cancer, the method comprising administering to the mammal a therapeutically effective amount of a compound defined hereinabove. Conditions with respect to dosage, administration, etc. may be as defined further below.

Biological effects

- 25 The present inventors have found that many compounds of general formula (I) are shown to inhibit the proliferation of MDA-468 cells at lower concentrations as those required to inhibit proliferation of MDA-231 cells. A possible mechanism to explain this finding is the selective inhibition of protein synthesis by compounds of general formula (I) in MDA-468 cells compared to MDA-231 cells. Our present hypothesis is that compounds of the general formula (I) inhibit protein synthesis by selective inhibition of mTOR pathway activation
 30 and/or other biochemical pathways involved in the regulation of protein synthesis.

- The selective inhibition of mTOR pathway activation by compounds of the general formula (I) in Western blots correlates with cell proliferation and protein synthesis data. This suggests that detection of mTOR pathway activity by measurement of either p70S6K, 4E-BP1 or S6K phosphorylation status using phospho-specific or total protein antibodies by Western blot or
 35 ELISA, or measurement of p70S6K kinase activity, in patient tumour material or blood samples, may provide a useful method for selecting patients who will respond to compounds of general formula (I). Alternatively, measurement of p70S6K or S6K phosphorylation status using phosphospecific antibodies, or p70S6K kinase activity, in tumour material or blood

samples may provide a biomarker useful for determining drug dosing of compounds of the general formula (I) in human clinical trials.

Compounds for medical use

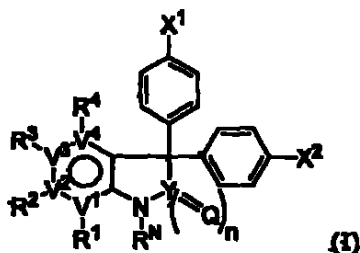
Apart from the more specific medical use outlined above, it is also believed that the majority of the compounds defined herein are generally applicable for medical use.

Thus, in a further aspect the present invention relates to a compound as defined hereinabove for use as a medicament, with the proviso that the compound is not one selected from 3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one and acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl ester. Particularly interesting compounds of the Formula (I) are those of the formulae (IIa), (IIb), (IIc) and (IId) defined above.

Novel compounds

As mentioned in the introductory section, a few compounds according to the general formula (I) have been described in the literature and (unrelated) biological effects have previously been described for some of these compounds.

Thus, a still further aspect of the present invention relates to a compound of the formula (I)



as defined further above, with the proviso that the compound is not one selected from

- 3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one,
- 3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-4,5-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one ;
- 3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-5,7-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-bromo-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 5-chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one;
- 3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-methoxy-1,3-dihydro-indol-2-one;

3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one;
6-chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one;
acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl ester; and
acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-5-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl ester.

- 5 The specification of the compound of the formula (I) and the preferences are as described hereinabove. In particular, preferred compounds of the Formula (I) are those of the formulae (IIa), (IIb), (IIc) and (IId) defined above.

Preparation of compounds of the formula (I) and the formula (IIa)-(IId)

The compounds generally can be synthesized as described in the Examples section.

10 *Formulation of pharmaceutical compositions*

The compound of the formula (I) (and the more specific compound of the formula (II)) is suitably formulated in a pharmaceutical composition so as to suit the desirable route of administration.

- 15 The administration route of the compounds may be any suitable route which leads to a concentration in the blood or tissue corresponding to a therapeutic effective concentration. Thus, e.g., the following administration routes may be applicable although the invention is not limited thereto: the oral route, the parenteral route, the cutaneous route, the nasal route, the rectal route, the vaginal route and the ocular route. It should be clear to a person skilled in the art that the administration route is dependent on the particular compound in question; particularly the choice of administration route depends on the physico-chemical properties of the compound together with the age and weight of the patient and on the particular disease or condition and the severity of the same.

- 20 The compounds may be contained in any appropriate amount in a pharmaceutical composition, and are generally contained in an amount of about 1-95%, e.g. 1-10%, by weight of the total weight of the composition. The composition may be presented in a dosage form which is suitable for the oral, parenteral, rectal, cutaneous, nasal, vaginal and/or ocular administration route. Thus, the composition may be in form of, e.g., tablets, capsules, pills, powders, granulates, suspensions, emulsions, solutions, gels including hydrogels, pastes, ointments, creams, plasters, drenches, delivery devices, suppositories, enemas, injectables, implants, sprays, aerosols and in other suitable form.

The pharmaceutical compositions may be formulated according to conventional pharmaceutical practice, see, e.g., "Remington's Pharmaceutical Sciences" and "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", edited by Swarbrick, J. & J. C. Boylan, Marcel Dekker, Inc., New York, 1988. Typically, the compounds defined herein are formulated with (at least) a
5 pharmaceutically acceptable carrier or excipient. Pharmaceutically acceptable carriers or excipients are those known by the person skilled in the art. Formation of suitable salts of the compounds of the Formula I will also be evident in view of the before-mentioned.

Thus, the present invention provides in a further aspect a pharmaceutical composition comprising a compound of the general Formula I in combination with a pharmaceutically
10 acceptable carrier.

The compound is preferably one of those defined under "Compounds for medical use".

In a particular embodiment, the compound is as defined under "Novel compounds", i.e. novel compounds of the Formula (I) and Formula (II) respectively.

Pharmaceutical compositions according to the present invention may be formulated to release
15 the active compound substantially immediately upon administration or at any substantially predetermined time or time period after administration. The latter type of compositions is generally known as controlled release formulations.

In the present context, the term "controlled release formulation" embraces i) formulations which create a substantially constant concentration of the drug within the body over an
20 extended period of time, ii) formulations which after a predetermined lag time create a substantially constant concentration of the drug within the body over an extended period of time, iii) formulations which sustain drug action during a predetermined time period by maintaining a relatively, constant, effective drug level in the body with concomitant minimization of undesirable side effects associated with fluctuations in the plasma level of the
25 active drug substance (sawtooth kinetic pattern), iv) formulations which attempt to localize drug action by, e.g., spatial placement of a controlled release composition adjacent to or in the diseased tissue or organ, v) formulations which attempt to target drug action by using carriers or chemical derivatives to deliver the drug to a particular target cell type.

Controlled release formulations may also be denoted "sustained release", "prolonged
30 release", "programmed release", "time release", "rate-controlled" and/or "targeted release" formulations.

Controlled release pharmaceutical compositions may be presented in any suitable dosage forms, especially in dosage forms intended for oral, parenteral, cutaneous nasal; rectal, vaginal and/or ocular administration. Examples include single or multiple unit tablet or capsule compositions, oil solutions, suspensions, emulsions, microcapsules, microspheres, nanoparticles, liposomes, delivery devices such as those intended for oral, parenteral, cutaneous, nasal, vaginal or ocular use.

Preparation of solid dosage forms for oral use, controlled release oral dosage forms, fluid liquid compositions, parenteral compositions, controlled release parenteral compositions, rectal compositions, nasal compositions, percutaneous and topical compositions, controlled release percutaneous and topical compositions, and compositions for administration to the eye will be well-known to those skilled in the art of pharmaceutical formulation. Specific formulations can be found in "Remington's Pharmaceutical Sciences".

Capsules, tablets and pills etc. may contain for example the following compounds: microcrystalline cellulose, gum or gelatin as binders; starch or lactose as excipients; stearates as lubricants; various sweetening or flavouring agents. For capsules the dosage unit may contain a liquid carrier like fatty oils. Likewise coatings of sugar or enteric agents may be part of the dosage unit. The pharmaceutical compositions may also be emulsions of the compound(s) and a lipid forming a micellular emulsion.

For parenteral, subcutaneous, intradermal or topical administration the pharmaceutical composition may include a sterile diluent, buffers, regulators of tonicity and antibacterials. The active compound may be prepared with carriers that protect against degradation or immediate elimination from the body, including implants or microcapsules with controlled release properties. For intravenous administration the preferred carriers are physiological saline or phosphate buffered saline.

25 Dosages

In one embodiment, the pharmaceutical composition is in unit dosage form. In such embodiments, each unit dosage form typically comprises 0.1-500 mg, such as 0.1-200 mg, e.g. 0.1-100 mg, of the compound.

More generally, the compound are preferably administered in an amount of about 0.1-250 mg per kg body weight per day, such as about 0.5-100 mg per kg body weight per day.

For compositions adapted for oral administration for systemic use, the dosage is normally 0.5 mg to 1 g per dose administered 1-4 times daily for 1 week to 12 months depending on the disease to be treated.

5 The dosage for oral administration of the composition in order to prevent diseases or conditions is normally 1 mg to 100 mg per kg body weight per day. The dosage may be administered once or twice daily for a period starting 1 week before the exposure to the disease until 4 weeks after the exposure.

10 For compositions adapted for rectal use for preventing diseases, a somewhat higher amount of the compound is usually preferred, i.e. from approximately 1 mg to 100 mg per kg body weight per day.

15 For parenteral administration, a dose of about 0.1 mg to about 100 mg per kg body weight per day is convenient. For intravenous administration, a dose of about 0.1 mg to about 20 mg per kg body weight per day administered for 1 day to 3 months is convenient. For intraarticular administration, a dose of about 0.1 mg to about 50 mg per kg body weight per day is usually preferable. For parenteral administration in general, a solution in an aqueous medium of 0.5-2% or more of the active ingredients may be employed.

For topical administration on the skin, a dose of about 1 mg to about 5 g administered 1-10 times daily for 1 week to 12 months is usually preferable.

Combination treatment

20 In an intriguing embodiment of the present invention, the compound of the general formula (I) or the general formula (II) is used therapeutically in combination with one or more other chemotherapeutic agents. Examples of such chemotherapeutic agents are those selected from daunorubicin, docetaxel, prednisone, dexamethasone, decadron, altretamine, amifostine, aminoglutethimide, dactinomycin, anastrozole, asparaginase, bicalutamide, 25 bleomycin, busulfan, carboplatin, carmustine, chlorambucil, chlorodeoxyadenosine, cisplatin, cytosine arabinoside, decarbazine, doxorubicin, epirubicin, estramustine, diethylstilbestrol, fludarabine, flutamide, 5-fluorouracil, gemcitabine, goserelin, idarubicin, irinotecan, levamisole, lomustine, mechlorethamine, alkeran, mercaptopurine, taxol (e.g. paclitaxel). In particular, the further chemotherapeutic agent is selected from taxanes such as Taxol, 30 Paclitaxel and Docetaxel.

Thus, with respect to the use and the method of treatment defined herein, the medicament may further comprise one or more other chemotherapeutic agents.

With respect to the pharmaceutical composition defined herein, such a composition may further comprise one or more other chemotherapeutic agents.

5 EXAMPLES

Materials:

The following cell lines were obtained from ATCC: MDA-MB-231, MDA-MB-4356, MDA-MB-453, MDA-MB-468, SKBr-3, BT-474, BT-549, MCF-7, MCF10A, T-47D, ZR75-1, HCC-1954, DU-145, PC-3, LnCaP, and Colo205. PC-3/M was obtained from NCI. Terfenadine was
10 obtained from Sigma-Aldrich. Penicillin-Streptomycin and gentamicin was purchased from Invitrogen. Alamar Blue reagent is from BioSource.

Starting materials, reagents and solvents for the chemical syntheses were obtained from commercial sources unless otherwise stated. Oxyphenisatine (Commercial A) and 7-methyl-oxyphenisatine (Commercial B) were also obtained from commercial sources.

15 Example 1: Procedures for preparation of isatin derivatives

Isatin derivatives used as intermediates can be obtained by either Protocol A or Protocol B.

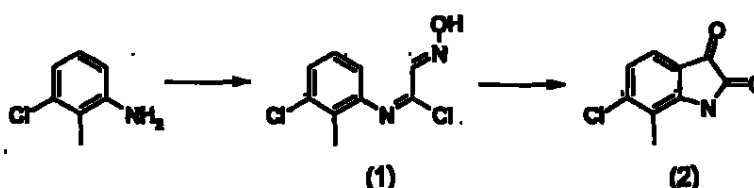
Protocol A, based on literature procedures, was used to generate aromatic isatins with either electron-donating substituents (see Stolle: *J. Prakt. Chem.* (1922), 105, 137 and Sandmeyer: *Helv. Chim. Acta* (1919), 12, 234) or a 5-membered electron rich heteroaromatic
20 moiety (see Shvedov et al. (Chem. Heterocycl. Compd. Engl. Transl. (1975), 11, 666). Examples of preferred 5-membered heterocycles are thiophenes ($V^1=S$, $V^2=V^3=C(-)$ and $V^4=bond$; $V^1=S$, $V^2=V^3=C(-)$ and $V^4=bond$ or $V^1=S$, $V^2=V^3=C(-)$ and $V^4=bond$), furans ($V^1=O$, $V^2=V^3=C(-)$ and $V^4=bond$; $V^1=O$, $V^2=V^3=C(-)$ and $V^4=bond$ or $V^1=O$, $V^2=V^3=C(-)$ and $V^4=bond$), pyrazoles ($V^1=N(-)$, $V^2=N$, $V^3=C(-)$ and $V^4=bond$; $V^1=N$, $V^2=N(-)$, $V^3=C(-)$ and
25 $V^4=bond$) and imidazoles ($V^1=N(-)$, $V^2=C(-)$, $V^3=N$ and $V^4=bond$; $V^1=N$, $V^2=C(-)$, $V^3=N(-)$ and $V^4=bond$).

Protocol B, based on literature procedures, was used to generate aromatic isatins with electron-withdrawing substituents (see Hewawasam and Maenwell: *Tet. Lett.* (1994), 35,

7303) and 6-membered electron-poor heteroaromatic isatins (see Rivalle and Bisagni: *J. Heterocycl. Chem.* (1997), 34, 441). Examples of preferred 6-membered heterocycles are pyridines ($V^1=N$, $V^2=V^3=V^4=C(-)$; $V^2=N$, $V^1=V^3=V^4=C(-)$; $V^3=N$, $V^1=V^2=V^4=C(-)$ and $V^4=N$, $V^1=V^2=V^3=C(-)$), pyrimidines ($V^1=V^3=N$, $V^2=V^4=C(-)$; $V^2=V^4=N$, $V^1=V^3=C(-)$), pyrazines ($V^1=V^4=N$, $V^2=V^3=C(-)$) and pyridazines ($V^1=V^2=N$, $V^3=V^4=C(-)$; $V^2=V^3=N$, $V^1=V^4=C(-)$; $V^3=V^4=N$, $V^1=V^2=C(-)$).

Other isatins of interest could in addition be prepared using one of the alternative methods published in the literature (see *i.e.* Tatsugi *et al.* *ARKIVOC* (2001), 67-73 or the review by Silva *et al.* in *J. Braz. Chem. Soc.* (2001), 12, 273-324).

10 Protocol A: Preparation of isatin derivatives

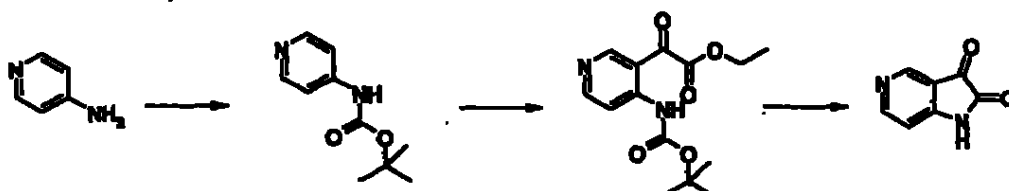


To a well stirred suspension of sodium sulfate (314 g, 2211 mmol) in water (700 mL) at 60°C were added in sequence hydroxylamine hydrochloride (56 g, 806 mmol), chloral hydrate (47 g, 284 mmol), 2-methyl-3-chloro-aniline (40 g, 283 mmol) in water (500 mL) and finally concentrated hydrochloric acid (12 M, 24.2 mL, 290 mmol). The mixture temperature was risen to 100°C. After 20 minutes, the brown solution was left to cool to room temperature and kept stirring overnight. The solid present was filtered, washed with water (3X), heptane (2X) and dried at 60°C under vacuum for 6 hours. Obtained 62 g of N-(3-chloro-2-methyl-phenyl)-2-hydroxyimino-acetimidoyl chloride (1) as a beige solid used without further purification. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 12.3 (1 H, s), 9.8 (1 H, s), 7.7 (1 H, s), 7.42 (1 H, d, $J=7.8$), 7.36 (1 H, d, $J=7.6$), 7.3 (1 H, m), 2.25 (3 H, s).

To well stirred sulphuric acid (18.3 M, 300 mL) heated at 50°C was added N-(3-chloro-2-methyl-phenyl)-2-hydroxyimino-acetimidoyl chloride (1) in small portion over 20 minutes (exothermic up to 70°C) (60 g, 282 mmol). After addition was completed, the temperature was risen to 80°C and kept for 20 minutes after which the reaction was left cool to room temperature. The brown mixture was slowly poured into ice (~500 g) and water (500 mL), diluted with more water (1 L) to yield a brown-orange slurry. The solid was collected by filtration, washed with water (2X) under suction to yield an orange solid. This solid was dissolved in 0.4 M-sodium hydroxide (1 L). All insoluble tar was removed by filtration.

Concentrated hydrochloric acid (12 M, 70 mL) was added, the resulting brown-orange solid was collected by filtration, washed with water (3X), heptane (2X) and dried at 54°C under vacuum for 6 hours. Obtained 34.5 g (208 mmol, 62%) of 6-chloro-7-methyl-1H-indole-2,3-dione (2). δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 11.3 (1 H, s), 7.4 (1 H, d, $J=8.0$), 7.2 (1 H, d, $J=8.1$), 2.25 (3 H, s).

Protocol B: Preparation of Isatin derivatives



To a well stirred solution of Boc anhydride (2.56 g, 11.7 mmol) in THF (10 mL) was added 4-aminopyridine (1.0 g, 10.6 mmol) in portions over 3 minutes while maintaining the temperature between 20°C and 25°C. No more exotherm was observed after 5 minutes. The reaction was then stirred at room temperature for 3.5 hours. After *in vacuo* concentration the crude mixture was then titrated in hexane (20 mL), filtered and washed with more hexane (~5 mL). The resulting solid dried under reduced pressure to yield 1.93 g (9.9 mmol, 94%) of pyridin-4-yl-carbamic acid tert-butyl ester as a white solid and was used without further purification. LCMS (BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5 minutes) m/z 195 $[MH]^+$ @ retention time 0.90 minutes, 100% by UV at 215 nm.

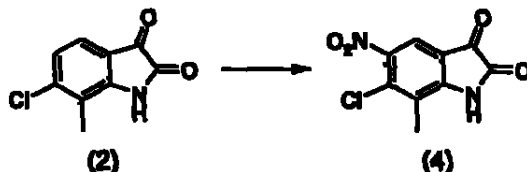
To a stirred solution of pyridin-4-yl-carbamic acid tert-butyl ester (0.62 g, 3.09 mmol) in THF (9 mL) cooled to -5°C was slowly added a solution of *t*-BuI (1.7M in THF, 5.5 mL, 9.27 mmol) over 17 minutes while maintaining the temperature between -5°C and 1°C. A red brown precipitate resulted and the reaction mixture stirred at 0°C for a further 1.5 hours. The reaction mixture was then cooled back down to -5°C and diethyloxalate (1.3 mL, 9.27 mmol) was added. The reaction was allowed to reach room temperature and then after 2 hours quenched with water (10 mL). After *in vacuo* concentration the resulting mixture was diluted in ethyl acetate (20 mL) and washed with water (10 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (30% EtOAc/ Hexane) afforded 0.16 g (0.54 mmol, 17%) of (4-tert-butoxycarbonylamino-pyridin-3-yl)-oxo-acetic acid ethyl-ester as a brown oil.

LCMS (BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5 minutes) m/z 295 $[MH]^+$ + H_2O adduct @ retention time 1.07 minute, 96% by UV at 215 nm

(4-tert-Butoxycarbonylamino-pyridin-3-yl)-oxo-acetic acid ethyl ester (0.14 g, 0.476 mmol) was heated at 186°C under 5 mmHg for 25 minutes in a Kugelrohr apparatus. The brown oil darkens and subsequently gives off gases to form a dark green solid. The solid was dissolved in MeOH and concentrated *in vacuo* to yield 0.04 g (0.3 mmol, 56%) of 1H-pyrrolo[3,2-c]pyridine-2,3-dione as a dark solid. The isatin was then taken to the next step without further purification.

Protocol C: Introduction of functional groups on the isatin derivatives

6-Chloro-7-methyl-5-nitro-1H-Indole-2,3-dione (4)



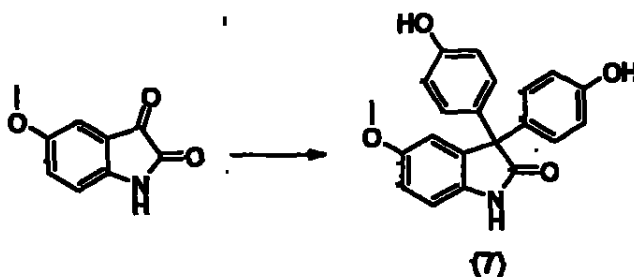
- 10 To a well stirred suspension of 2 (2.0 g, 10.2 mmol) in glacial acetic acid (2 mL) and sulphuric acid (4 mL) cooled in ice/water was added a cold mixture of nitric acid (69%, 1 g, 10.9 mmol) and sulphuric acid (0.7 g, 7.3 mmol) at such a rate to maintain internal temperature below 5°C. After addition was completed reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, then slowly poured over ice (~20 g) and left standing for 10 minutes.
- 15 The solid formed was collected by filtration, washed with cold water (3X), dried under vacuum overnight to yield 1.92 g (8.0 mmol, 78%) of 6-chloro-7-methyl-5-nitro-1H-indole-2,3-dione (4) as an orange solid. LCMS *m/z* 118.79 [Fragment]⁺ @ *R_t* 1.14min, 95%

Example 2: Procedures for preparation of the final compounds of the invention

- The obtained isatin derivatives were used to generate the final compounds of the invention.
- 20 Typically, an isatin derivative was heated with a benzene derivative to 100 °C in a mixture of glacial acetic acid and sulphuric acid under nitrogen. Alternatively, the isatin derivative was reacted at room temperature with a benzene derivative in triflic acid under nitrogen (see Klumpp *et al. J. Org. Chem.* (1998), 63, 4481-84). Thioamide derivatives of the final compounds (Q=S and n=1) were obtained by reacting the corresponding amides (Q=O and
- 25 n=1) with Lawesson's reagent as described in Organic Synthesis Coll. Vol. VII, p372.

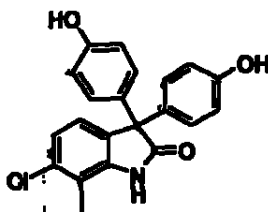
Protocol D: Preparation of the final compounds

(a)



To a suspension of phenol (0.28 g, 2.9 mmol) and 5-methoxy-1H-indole-2,3-dione (0.24 g (1.3 mmol) in glacial acetic acid (1.5 ml) under nitrogen was added sulphuric acid (18.3 M, 0.145 mL). The mixture was heated at 100°C for 2 hours. Crude reaction mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate (2X). The organic layer was dried (Na₂SO₄) and concentrated under reduced pressure to yield a brown solid. This solid was mixed with DCM:AcOEt (9:1) (3X) and gave 0.08 g (0.35 mmol, 18%) of 3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-methoxy-1,3-dihydro-indol-2-one (7). LCMS m/z 348.19 [M+H]⁺ @ R_T 1.09 min, 100%. ¹H (400 MHz, Methanol-d₄) 6.92 (4 H, d, J=8.80 Hz), 6.79 - 6.82 (1 H, m), 6.69 - 6.73 (1 H, m), 6.61 (5 H, m), 3.62 (3 H, s).

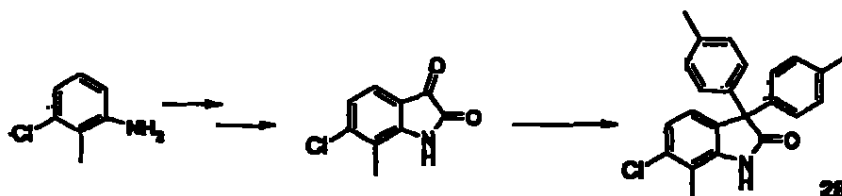
(b)



Phenol (15.3 g, 163.6 mmol) and 6-chloro-7-methyl-1H-indole-2,3-dione (16.0 g, 81.8 mmol) were suspended in glacial acetic acid (82 ml) and sulphuric acid (18.3 M, 8.8 mL) under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was heated at 85°C, after 2 hour left cool to room temperature, diluted in ethyl acetate and washed with water (3X). The organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by re-crystallization from toluene: ethyl acetate (20 volume: 1 volume) to yield 13.3 g of yellow solid containing sole toluene. Dried overnight in high vacuum at 45°C to yield 10.65 g (29.2 mmol, 38 %) of 6-chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-

Indol-2-one (3) as a white solid. LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5 minute) m/z 366.3 [(Cl^{35}) M+H] $^+$ @ R_T 1.3 min, 100%. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 10.9 (1 H, s), 9.5 (2 H, s), 7.1 (1 H, d, $J=9.8$), 7.05 (1 H, d, $J=9.6$), 6.95 (4 H, d, $J=10.2$), 6.7 (4 H, d, $J=10.2$), 2.35 (3 H, s).

5 Protocol E: Preparation of the final compounds



To a well stirred suspension of 6-chloro-7-methyl-1H-indole-2,3-dione (0.15 g, 0.76 mmol) in toluene (anhydrous) (1 mL) was added trifluoromethane sulfonic acid (1.25 mL). The tube was sealed and the mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The dark brown reaction mixture was then slowly poured over ice (~10 g) and left standing for 10 minutes. The formed precipitate was collected by filtration, washed with cold water (3X 100 mL), dried under vacuum. Purification by flash column chromatography (gradient elution with EtOAc/Heptane (1:9 to 1:1)) followed by recrystallisation (MeOH/EtOAc) gave 25.2 mg (0.07 mmol, 9%) of 6-chloro-7-methyl-3,3-di-p-tolyl-1,3-dihydro-indol-2-one (28) as a light brown solid.

LCMS (BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5 minutes) m/z major 362.12 [MH] $^+$ and minor 403.17 [MH+MeCN] $^+$ @ retention time 2.18 minutes, 100% by UV at 215 nm.

δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 2.24 (6 H, s) 2.28 (3 H, s) 7.00 - 7.03 (5 H, m) 7.05 - 7.12 (5 H, m) 10.96 (1 H, s).

The following compounds were all prepared according to Protocols D or E, unless otherwise specified.

6-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one (3)
See protocol D.

6-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-5-nitro-1,3-dihydro-indol-2-one (5)
LCMS m/z 411.1 [(Cl^{35}) M+H] $^+$ @ R_T 1.26 min, 93%. δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 7.48 (1 H, s), 6.96 - 6.96 (4 H, m), 6.66 - 6.59 (4 H, m), 2.35 (3 H, s).

5-Amino-6-chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one (6)

- To a solution of 5 (0.1 g, 0.24 mmol) in methanol (2 mL) was added Pd/C (10% w/w, 0.03 g). The black mixture was stirred under hydrogen at room temperature for 16 hours. The catalyst was removed by filtration, and the solvent was removed under reduced pressure to yield 0.084 g (0.22 mmol, 92%) of 5-Amino-6-chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one (6). LCMS m/z 381.16 [(Cl³⁵) M+H]⁺ @ R_T 0.94 min, 84%. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 11.7 (1 H, s), 8.1 (1 H, s), 2.3 (3 H, s).

3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-methoxy-1,3-dihydro-indol-2-one (7)

See protocol D.

10 3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-trifluoromethoxy-1,3-dihydro-indol-2-one (8)

LCMS m/z 402.12 [M+H]⁺ @ R_T 1.27 min, 96%. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 10.78 (1 H, s), 9.43 (2 H, s), 7.23 (1 H, d, J=8.56), 7.17 (1 H, s), 6.99 (1 H, d, J=8.56), 6.93 (4 H, d, J=8.80), 6.66 (4 H, d, J=8.56).

3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-5,7-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (9)

- 15 LCMS m/z 346.19 [M+H]⁺ @ R_T 1.24 min, 92%. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 10.39 (1 H, s), 9.25 (2 H, s), 6.8 (4 H, d, J=8.6), 6.70 (1 H, s), 6.68 (1 H, s), 6.52 (4 H, d, J=8.6), 2.09 (6 H, s).

3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-7-carboxylic acid (10)

- 20 LCMS m/z 362.13 [M+H]⁺ @ R_T 1.06 min, 90%. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 10.11 (1 H, s), 9.43 (2 H, s), 7.71 (1 H, dd, J=8.1, 1.2), 7.38 (1 H, dd, J=7.3, 0.7), 7.08 (1 H, t, J=7.8), 6.92 (4 H, d, J=8.8), 6.67 (4 H, d, J=8.8).

5-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one (11)

LCMS m/z 352.11 [(Cl³⁵) M+H]⁺ @ R_T 1.21 min, 100%. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 10.72 (1 H, s), 9.42 (2 H, s), 7.25 (1 H, dd, J=8.2, 2.1), 7.18 (1 H, d, J=2.2), 6.89-6.95 (5 H, m), 6.68 (4 H, d, J=8.6).

25 5-Fluoro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one (12)

LCMS m/z 336.16 [M+H]⁺ @ R_T 1.14 min, 90%. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 10.61 (1 H, s), 9.41 (2 H, s), 7.00-7.10 (2 H, m), 6.93 (4 H, d, J=8.6), 6.89 (1 H, dd, J=8.4, 4.5), 6.67 (4 H, d, J=8.8).

3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-nitro-1,3-dihydro-Indol-2-one (13)

LCMS m/z 362.86 [M+H]⁺ @ R_T 1.25 min, 93%. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 11.31 (1 H, s), 9.48 (2 H, s), 8.19 (1 H, dd, J=8.7, 2.3), 7.90 (1 H, d, J=2.2), 7.12 (1 H, d, J=8.8), 6.94 (4 H, d, J=8.8), 6.70 (4 H, d, J=8.8).

5 5-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-Indol-2-one (14)

LCMS m/z 365.92 [(Cl³⁵) M+H]⁺ @ R_T 1.36 min, 91%. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 10.77 (1 H, s), 9.41 (2 H, s), 7.10 (1 H, d, J=1.5), 6.98 (1 H, d, J=1.9), 6.91 (4 H, d, J=8.6), 6.67 (4 H, d, J=8.6), 2.22 (3 H, s).

3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-methyl-1,3-dihydro-Indol-2-one (15)

10 LCMS m/z 331.97 [M+H]⁺ @ R_T 1.37 min, 91%. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 10.42 (1 H, s), 9.33 (2 H, s), 6.90-6.97 (2 H, m), 6.88 (4 H, d, J=8.6), 6.75 (1 H, d, J=7.8), 6.62 (4 H, d, J=8.8), 2.17 (3 H, s).

5-Bromo-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-Indol-2-one (16)

15 LCMS m/z 396.05 [(Br⁷⁹) M+H]⁺ @ R_T 1.14 min, 94%. δ_H (400 MHz, MeOD) 7.28 (1 H, dd, J=8.3, 2.0), 7.14 (1 H, d, J=2.0), 6.88-6.92 (4 H, m), 6.81 (1 H, d, J=8.3), 6.60-6.64 (4 H, m).

3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-iodo-1,3-dihydro-Indol-2-one (17)

20 LCMS m/z 444.01 [M+H]⁺ @ R_T 1.70 min, 100%. δ_H (250 MHz, MeOD) 6.72 - 6.85 (5 H, m) 6.99 - 7.08 (5 H, m) 7.15 - 7.21 (1 H, m) 7.28 (1 H, t, J=7.23 Hz) 7.41 - 7.52 (2 H, m) 7.60 (1H, dd, J=8.23, 1.65 Hz).

5-Amino-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-Indol-2-one (18)

LCMS m/z 333.13 [M+H]⁺ @ R_T 1.29 min, 90%. δ_H (250 MHz, Methanol-D₄) 6.71 (4 H, d, J=8.60 Hz) 6.98 - 7.05 (4 H, m) 7.12 (1 H, d, J=8.23 Hz) 7.20 (1 H, d, J=1.83 Hz) 7.26 - 7.33 (1 H, m).

25 5-Amino-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-Indol-2-one (19)

LCMS m/z 347.14 [M+H]⁺ @ R_T 1.28 min, 100%. δ_H (400 MHz, Methanol-D₄) 7.02 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.68 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.42 - 6.52 (2 H, m), 2.21 (3 H, s).

6-Bromo-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-Indol-2-one (20)

30 LCMS m/z 410.04 [M+H]⁺ @ R_T 1.39 min, 94%. δ_H (400 MHz, Methanol-D₄) 7.22 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.00 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.85 (1 H, d, J=7.8 Hz), 6.69 (4 H, d, J=8.8 Hz), 2.35 (3H, s).

3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-fluoro-1,3-dihydro-indol-2-one (21)

LCMS m/z 336.11 [M+H]⁺ @ R_T 1.15 min, 97%. δ_H (400 MHz, Methanol-D4) 6.85 - 6.97 (7 H, m), 6.60 (4 H, d, J=8.8 Hz).

3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methoxy-1,3-dihydro-indol-2-one (22)

- 5 LCMS m/z 348.13 [M+H]⁺ @ R_T 1.14 min, 94%. δ_H (400 MHz, Methanol-D4) 6.95 - 7.06 (5 H, m), 6.89 (1 H, d, J=8.3 Hz), 6.75 (1 H, d, J=7.8 Hz), 6.68 (4 H, d, J=8.8 Hz), 3.89 (3 H, s).

4,7-Dichloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one (23)

LCMS m/z 386.04 [M+H]⁺ @ R_T 1.35 min, 97%. δ_H (400 MHz, Methanol-D4) 7.29 (1 H, d, J=8.8 Hz), 7.06 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.97 (1 H, d, J=8.8 Hz), 6.71 (4 H, d, J=8.8 Hz).

- 10 **6-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,7-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (24)**

LCMS m/z 380.11 [M+H]⁺ @ R_T 1.49 min, 100%. δ_H (400 MHz, Methanol-D4) 7.12 (1 H, d, J=7.8 Hz), 6.85 - 7.02 (5 H, m), 6.60 - 6.72 (4 H, m), 3.57 (3 H, s), 2.69 (3 H, s).

6-Chloro-3,3-bis-(4-fluoro-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one (25)

δ_H (400 MHz, Methanol-D4) 7.15 - 7.30 (4 H, m), 6.97 - 7.13 (6 H, m), 2.34 (3 H, s).

- 15 **3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-(morpholine-4-carbonyl)-1,3-dihydro-indol-2-one (26)**

To 10 (1 eq) dissolved in dimethylformamide was added SOCl₂ (3 eq) at 0°C. The mixture was stirred for 1 hour and evaporated to remove excess SOCl₂. Morpholine (3 eq) was added and the reaction mixture was left for 3 hours at room temperature. The solvent was removed in vacuo and the 26 purified by filtration through a pad of silica using dichloromethane-MeOH as eluent. LCMS m/z 431.04 [M+H]⁺ @ R_T 1.13 min, 90%. δ_H (400 MHz, Methanol-D4) 7.19 - 7.29 (2 H, m), 7.11 (1 H, m), 6.97 - 7.05 (4 H, m), 6.64 - 6.75 (4 H, m), 3.69 (8 H, brs).

- 25 **3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-pyrrolo[3,2-c]pyridin-2-one (27)**

LCMS (BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5 minutes) m/z 319.26 [MH]⁺ @ R_T 0.76 min, 100% by UV at 215 nm. δ_H (400 MHz, CD₃OD) 6.63 (4H, d, J 8.6 Hz), 6.93 (4H, d, J 8.8 Hz), 6.95 (1H, d, J 5.4 Hz), 8.10 (1H, s), 8.24 (1H, d, J 5.4 Hz).

6-Chloro-7-methyl-3,3-di-p-tolyl-1,3-dihydro-indol-2-one (28)

See protocol E.

3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-3,6,7,8-tetrahydro-1H-1-aza-as-indacen-2-one (29)

- 30 Phenol (1.0 g, 10.84 mmol) was added to crude 3,3-dibromo-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-one (0.15 g, 0.51 mmol, prepared according to Parrick et al. Tet. Lett. (1984),

25, 3099) and the mixture was heated to 100°C for 10 minutes, allowed to cool to room temperature and the excess phenol removed by flash chromatography. The silica adsorbed product was isolated by washing with methanol and concentrating under reduced pressure. The pH was adjusted to approximately 6 using sodium carbonate solution and the crude

- 5 product isolated by evaporation under reduced pressure. Purification by preparative HPLC provided the title compound (29) (3 mg, 2%). LCMS m/z 358.35 $[M+H]^+$ @ R_t 1.26 min, 89%. δ_H (400 MHz, DMSO- D_6) 10.62 (1 H, s), 9.35 (2 H, s), 6.90 - 6.95 (4 H, m), 6.82 - 6.90 (2 H, m), 6.62 - 6.68 (4 H, m), 2.75 - 2.87 (4 H, m), 1.98 - 2.08 (2 H, m).

7-Bromo-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-Indol-2-one (30)

- 10 LCMS m/z 398.22 $[M+H]^+$ @ R_t 1.22 min, 100%.

N-(4-[6-Chloro-3-(4-methanesulfonylamino-phenyl)-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-Indol-3-yl]-phenyl)-methanesulfonamide (31)

LCMS m/z 520.27 $[M+H]^+$ @ R_t 1.30 min, 96%. δ_H (400 MHz, DMSO- D_6) 11.00 (1 H, s), 9.78 (2 H, s), 6.85 - 7.37 (10 H, m), 2.97 (6 H, s), 2.28 (3 H, s).

- 15 *7-Ethyl-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-Indol-2-one (32)*

LCMS m/z 345.97 $[M+H]^+$ @ R_t 1.30 min, 100%.

3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-iodo-1,3-dihydro-Indol-2-one (33)

LCMS m/z 443.82 $[M+H]^+$ @ R_t 1.37 min, 100%.

3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-chloro-1,3-dihydro-Indol-2-one (34)

- 20 LCMS m/z 351.56 $[M+H]^+$ @ R_t 1.33 min, 100%. δ_H (400 MHz, Methanol- D_4) 7.23 (1 H, dd, $J=8.3, 1.0$ Hz), 7.05 - 7.11 (1 H, m), 6.96 - 7.04 (5 H, m), 6.70 (4 H, d, $J=8.8$ Hz).

3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-trifluoromethyl-1,3-dihydro-Indol-2-one (35)

LCMS m/z 387.98 $[M+H]^+$ @ R_t 1.35 min, 94%. δ_H (400 MHz, Methanol- D_4) 7.49 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.38 (1 H, d, $J=7.3$ Hz), 7.17 (1 H, t, $J=7.6$ Hz), 7.00 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.71 (4

- 25 H, d, $J=8.8$ Hz).

Acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-6-chloro-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-Indol-3-yl]-phenyl ester (36)

LCMS m/z 450.10 $[M+H]^+$ @ R_t 1.63 min, 94%.

3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-6-methoxy-1,3-dihydro-indol-2-one (37)

LCMS m/z 348.22 $[M+H]^+$ @ R_T 1.14 min, 98%. δ_H (400 MHz, Methanol-D4) 6.95 - 7.05 (5 H, m), 6.63 - 6.74 (4 H, m), 6.53 - 6.61 (2 H, m), 3.77 (3 H, s).

5,7-Difluoro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one (38)

- 5 LCMS m/z 353.95 $[M+H]^+$ @ R_T 1.25 min, 100%. δ_H (400 MHz, Methanol-D4) 7.00 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.93 (1 H, td, $J=9.8$, 2.0 Hz), 6.81 (1 H, dd, $J=8.1$, 2.2 Hz), 6.72 (4 H, d, $J=8.8$ Hz).

6-Fluoro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one (39)

- 10 LCMS m/z 349.98 $[M+H]^+$ @ R_T 1.28 min, 100%. δ_H (400 MHz, Methanol-D4) 7.00 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.93 (1 H, dd, $J=8.3$, 5.4 Hz), 6.61 - 6.76 (5 H, m), 2.21 (3 H, d, $J=1.0$ Hz).

3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-6-methoxy-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one (40)

LCMS m/z 362.00 $[M+H]^+$ @ R_T 1.35 min, 100%. δ_H (400 MHz, Methanol-D4) 7.00 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.89 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 6.67 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.59 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 3.80 (3H, s), 2.14 (3 H, s).

6,7-Difluoro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one (41)

15 LCMS m/z 353.96 $[M+H]^+$ @ R_T 1.35 min, 96%. δ_H (400 MHz, Methanol-D4) 7.00 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.82 - 6.96 (2 H, m), 6.70 (4 H, d, $J=8.8$ Hz).

6-Chloro-7-fluoro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one (42)

- 20 LCMS m/z 369.95 $[M+H]^+$ @ R_T 1.30 min, 100%. δ_H (400 MHz, Methanol-D4) 7.10 (1 H, dd, $J=8.1$, 6.6 Hz), 7.00 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.95 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.70 (4 H, d, $J=8.8$ Hz).

3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indole-7-carbonitrile (43)

- 25 Compound 33 (0.35 g, 0.79 mmol) was treated with zinc cyanide (0.14 g, 1.18 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.09 g, 10%) in anhydrous DMF (5 mL). The reaction mixture was degassed by nitrogen bubbling for 15 minutes. The reaction was then heated to 100°C overnight under nitrogen. After cooling to room temperature the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 . The resulting cloudy suspension was filtered and the filtrate dissolved in a mixture of toluene and ethylacetate (1:1), washed with aq. NaHCO_3 (saturated) (2X), water (2X) and dried over sodium sulphate. After filtration the organic layer was concentrated under reduced pressure to give the crude product.
- 30 Re-treatment of the crude material was carried out a further two times with the same amounts and conditions as above. The compound was initially purified by flash column chromatography (DCM: MeOH with gradient elution 95:5 to 9:1) followed by preparative HPLC to afford the desired compound (43) as a white solid (0.014 g, 5%). LCMS m/z 343.07

[M+H]⁺ @ R_T 1.15 min, 97%. δ_H (400 MHz, Methanol-D4) 7.51 (1 H, dd, J=7.8, 1.0 Hz), 7.41 (1 H, dd, J=7.8, 1.0 Hz), 7.13 (1 H, t, J=7.8 Hz), 6.99 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.71 (4 H, d, J=8.8 Hz).

5-Fluoro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one (44)

5 LCMS m/z 350.29 [M+H]⁺ @ R_T 1.20 min, 95%. δ_H (400 MHz, Methanol-D4) 7.00 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.82 (1 H, dd, J=10.5, 2.2 Hz), 6.62 - 6.75 (5 H, m), 2.30 (3 H, s).

3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-methoxy-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one (45)

10 LCMS m/z 362.25 [M+H]⁺ @ R_T 1.16 min, 91%. δ_H (400 MHz, Methanol-D4) 7.01 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.69 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.64 (1 H, d, J=2.5 Hz), 6.53 (1 H, d, J=2.5 Hz), 3.68 (3 H, s), 2.28 (3 H, s).

3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-pyrrolo[2,3-b]pyridin-2-one (46)

LCMS m/z 319.27 [M+H]⁺ @ R_T 0.97 min, 100%. δ_H (400 MHz, Methanol-D4) 8.10 (1 H, dd, J=4.9, 1.5 Hz), 7.55 (1 H, dd, J=7.3, 1.5 Hz), 6.93 - 7.11 (5 H, m), 6.71 (4 H, d, J=8.8 Hz).

6-Fluoro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one (47)

15 LCMS m/z 336.27 [M+H]⁺ @ R_T 1.17 min, 100%. δ_H (400 MHz, Methanol-D4) 7.04 - 7.18 (1 H, m), 7.00 (4 H, d, J=8.80 Hz), 6.62 - 6.79 (6 H, m).

N-[3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-indol-1-yl]-acetamide (48)

20 LCMS m/z 375.27 [M+H]⁺ @ R_T 1.08 min, 100%. δ_H (400 MHz, Methanol-D4) 7.25 - 7.33 (1 H, m), 7.14 - 7.19 (1 H, m), 7.12 (1 H, dd, J=7.3, 1.0 Hz), 7.08 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.95 (1 H, d, J=7.8 Hz), 6.69 (4 H, d, J=8.8 Hz), 2.17 (3 H, s).

5-[3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yloxy]-pentanoic acid methyl ester (49)

LCMS m/z 462.28 [M+H]⁺ @ R_T 1.41 min, 97%.

5-[3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-6-yloxy]-pentanoic acid (50)

25 LCMS m/z 448.32 [M+H]⁺ @ R_T 1.13 min, 95%. δ_H (400 MHz, Methanol-D4) 7.01 (4 H, d, J=9.0 Hz), 6.86 (1 H, d, J=8.2 Hz), 6.67 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.56 (1 H, d, J=8.4 Hz), 3.97 (2 H, t, J=5.1 Hz), 2.36 (2 H, t, J=6.4 Hz), 2.15 (3 H, s), 1.72 - 1.91 (4 H, m).

3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-6-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one (51)

LCMS m/z 332.27 $[M+H]^+$ @ R_T 1.90 min, 100%. δ_H (400 MHz, Methanol-D4) 6.92 - 7.08 (5 H, m), 6.85 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 6.80 (1 H, s), 6.68 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 2.33 (3 H, s).

7-Chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-6-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one (52)

- 5 LCMS m/z 366.22 $[M+H]^+$ @ 1.93 R_T min, 100%. δ_H (400 MHz, Methanol-D4) 7.00 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.96 (2 H, s), 6.69 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 2.36 (3 H, s).

5-Hydroxy-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one (53)

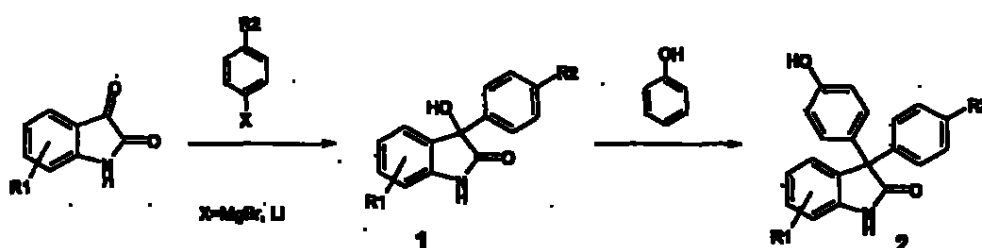
LCMS m/z 348.26 $[M+H]^+$ @ R_T 1.55 min, 100%.

3,3-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-6,7-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one (54)

- 10 LCMS m/z 346.30 $[M+H]^+$ @ 1.85 R_T min, 100%. δ_H (400 MHz, Methanol-D4) 7.00 (4 H, d, $J=9.0$ Hz), 6.84 (2 H, s), 6.67 (4 H, d, $J=9.0$ Hz), 2.27 (3 H, s), 2.22 (3 H, s).

Protocol F: Preparation of final products

General route for mono and mixed Friedel and Craft products via Grignard addition.

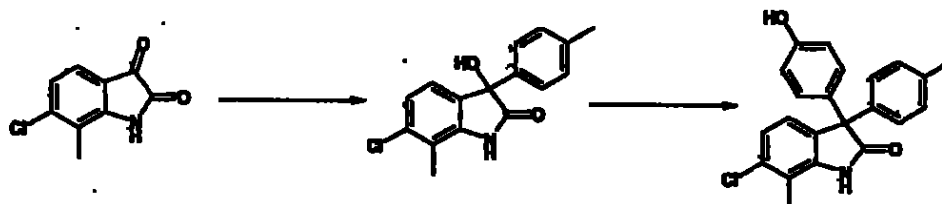


- 15 **(a) Grignard Addition:** To a stirred solution of isatin in dry tetrahydrofuran under nitrogen at -78°C was added 3 eq. of Grignard reagent or 3 eq. of a freshly prepared solution of organo-lithium reagent. After 30 min, the dry-ice bath was removed on the reaction was left to reach room temperature over 4 to 14 hours. To the reaction mixture was then added water, to
- 20 quench excess Grignard reagent, acidified to pH 1-2 with 1N HCl, extracted with EtOAc (2x), dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated to yield the crude products as yellowish viscous oils which were either purified over silica (eluted with a gradient of Heptane/EtOAc from 95-5 to 1-1) to yield the desired racemic mixture of compound of the type 1 as solids or taken to the next step without purification.

- (b) Friedel and Craft reaction: To a crude solution of tertiary alcohol in dichloroethane was added phenol (5 eq.) and p-TSA (7.5 eq.). The reaction mixture was heated to 90°C for 3 hours and the reaction was cooled to room temperature. The solid (mainly insoluble p-TSA) was filtered off and washed (2x) with cold dichloroethane. The solution was concentrated and the remaining solid was purified over silica (eluted with a gradient of Heptane/EtOAc from 95-5 to 1-1) to yield the desired racemic mixture of product of the type 2 as solid.

The following compounds were all prepared according to Protocol F, unless otherwise specified.

6-Chloro-3-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-3-p-tolyl-1,3-dihydro-indol-2-one (59)



Intermediate: LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 minute method ref: MET/CR/0720) m/z 270 $[M+H-H_2O]^+$ @ retention time 1.99 minute, 97%.

Final product (59): LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5 minute method ref: MET/CR/0720) m/z 364 $[M+H]^+$ @ retention time 1.64 minute, 100%. Overall yield 87% over 2 steps. δ_H (400 MHz, Methanol- d_4) 2.28 (3 H, s), 2.33 (3 H, s), 6.69 (2 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.86-7.16 (8 H, m).

6-Chloro-3-(4-hydroxy-phenyl)-3-(4-methoxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one (60)

Intermediate: LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 minute method ref: MET/CR/0720) m/z 286 $[M+H-H_2O]^+$ @ retention time 1.92 minute, 100%.

Final product (60): LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5 minute method ref: MET/CR/0720) m/z 380 $[M+H]^+$ @ retention time 1.57 minute, 100%. Overall Yield 60% over 2 steps. δ_H (400 MHz, Methanol- d_4) 2.34 (3 H, s), 3.75 (3 H, s), 6.69 (2 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.83 (2 H, d, $J=9.3$ Hz), 6.91-7.02 (3 H, m), 7.04-7.14 (3 H, m).

6,7-Difluoro-3-(4-hydroxy-phenyl)-3-p-tolyl-1,3-dihydro-indol-2-one (57)

Intermediate: LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 minute method ref: MET/CR/0720) m/z 258 $[M+H-H_2O]^+$ @ retention time 1.96 minute, 96%.

Final product: LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 minute method ref: MET/CR/0720) m/z 352 $[M+H]^+$ @ retention time 2.06 minute, 98%. Overall yield 57%

over 2 steps. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 2.31 (3 H, s), 4.76 (1 H, s), 6.60-6.97 (4 H, m), 7.03-7.15 (6 H, m), 7.55 (1 H, s).

6,7-Difluoro-3-(4-hydroxy-phenyl)-3-(4-methoxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one (58)

Intermediate: LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 minute method

5 ref: MET/CR/0720) m/z 274 $[M+H-H_2O]^+$ @ retention time 1.81 minute, 97%.

Final product (58): LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 minute method ref: MET/CR/0720) m/z 368 $[M+H]^+$ @ retention time 1.99 minute, 94%. Overall yield 14% over steps.

3-(4-Benzoyloxy-phenyl)-6-chloro-3-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one

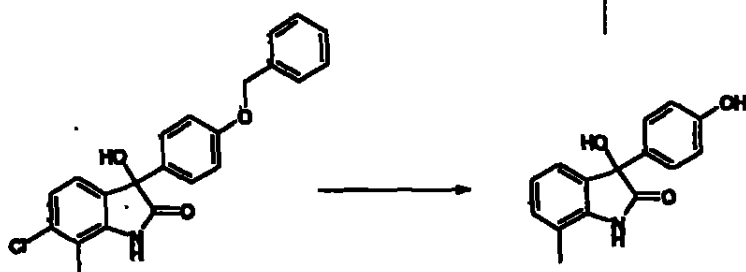
10 **Intermediate:** LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 minute method ref: MET/CR/0720) m/z 362 $[M+H-H_2O]^+$ @ retention time 2.16 minute, 88%. δ_H (400 MHz, Methanol- d_4) 2.32 (3 H, s), 5.05 (2 H, s), 6.93 (2 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.96-7.02 (1 H, m), 7.03-7.13 (1 H, m), 7.20-7.46 (7 H, m).

Final product: LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5 minute method ref: MET/CR/0720) m/z 456 $[MH]^+$ @ retention time 1.59 minute, 100%. Overall yield 11% over 2 steps. δ_H (400 MHz, Methanol- d_4) 2.31 (3 H, s), 3.83 (2 H, d, $J=2.5$ Hz), 6.60 - 6.72 (3 H, m), 6.77 - 6.89 (3 H, m), 6.91 - 7.21 (9 H, m).

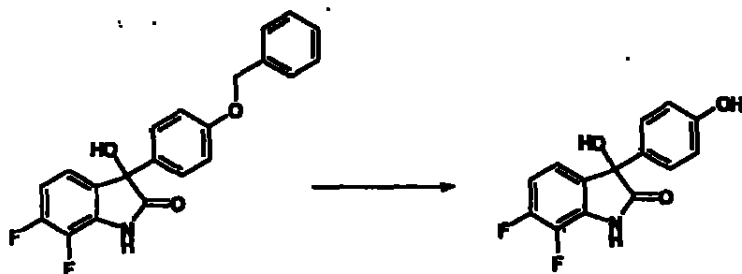
3-(4-Benzoyloxy-phenyl)-6,7-difluoro-3-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one

20 **Intermediate:** LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 minute method ref: MET/CR/0720) m/z 350 $[M+H-H_2O]^+$ @ retention time 2.07 minute, 94%. δ_H (400 MHz, Methanol- d_4), 5.06 (2 H, s), 6.82 - 7.01 (4 H, m), 7.24-7.31 (3 H, m), 7.34 (2 H, t, $J=7.3$ Hz), 7.38-7.45 (2 H, m).

Final product: LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 minute method ref: MET/CR/0720) m/z 444 $[M+H-H_2O]^+$ @ retention time 2.03 minute, 88%. Overall yield 25 24% over 2 steps.

Protocol G - Debenzylation/dehalogenation**3-Hydroxy-3-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-Indol-2-one**

A clean sample of tertiary alcohol (40.9 mg), Pd/C (10 wt %) in methanol was submitted to
 5 hydrogenation conditions. The reaction was monitored by LCMS. After 14h at room
 temperature, the palladium on charcoal was filtered off and washed with methanol. The
 combined organic layer were concentrated, and the crude product was purified by silica (with
 a gradient of Heptane/EtOAc from 85-15 to 1-1) to yield the racemic target compound (4.5
 mg, 16% yield) as a solid. LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5
 10 minute method ref: MET/CR/0720) m/z 238[M+H-H₂O]⁺ @ retention time 1.26 minute, 100%

6,7-Difluoro-3-hydroxy-3-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-Indol-2-one

A clean sample of tertiary alcohol (41.8 mg), Pd/C (10 wt %) in methanol was submitted to
 15 hydrogenation conditions. The reaction was monitored by LCMS. After 14h at room
 temperature, the palladium on charcoal was filtered off and washed with methanol. The
 combined organic layer were concentrated, and the crude product was purified by silica (with
 a gradient of Heptane/EtOAc from 85-15 to 1-1) to yield the racemic target compound (5.5
 mg, 17% yield) as a solid. LCMS (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5
 minute method ref: MET/CR/0720) m/z 260[M+H-H₂O]⁺ @ retention time 1.29 minute,
 20 100%.

Example 2: Cell proliferation

Inhibition of the proliferation of human cancer cells is widely used to predict the anti-cancer potential of novel chemicals. Typically, human cancer cell lines derived from tumour material are maintained in monolayer cultures and test chemicals are added for varying durations.

- 5 Test compounds with anti-cancer potential are expected to reduce proliferation and thereby reduce cell number relative to vehicle treated control cell cultures. Cell number can be monitored by cell counting, determining metabolic rate (e.g. metabolic reduction of tetrazolium salts such as (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide or Alamar Blue), quantifying DNA content (using DNA binding dyes such as BODIPY-FL-14-
- 10 dUTP) or measuring nucleotide incorporation into DNA (e.g. radiolabelled thymidine or bromo-deoxyuridine incorporation).

- One important consideration is whether any inhibitory effects of test compounds are specific to cancer cell proliferation or are due to general inhibition of cell proliferation. This issue can be addressed using paired cell lines; for example, the effects of test compounds on the proliferation of transformed cancer cell lines can be compared with the effects of test
- 15 compounds on the proliferation of untransformed cells from the same tissue source. Alternatively, phenotypic differences between cancer cell lines can be exploited to evaluate the selectivity of test compounds. For example, the anti-proliferative effects of some compounds are only apparent in certain sub-types of human breast cancer cell lines (e.g.
- 20 breast cancer cell lines with PTEN gene mutations or gene amplification of the p70S6K protein kinase), but not in breast cancer cell lines that do not exhibit this phenotype (Noh et al. (2004) Clinical Cancer Research 10, 1013-1023; Yu et al. (2001) Endocrine-Related Cancer 8, 249-258). The selectivity of test compounds in the latter models is associated with the mechanism of compound action and is related to the presence, absence or relative
- 25 abundance of the protein target of the test compound in the relevant cell lines.

Method

- Compound effects were evaluated on the proliferation of MDA-468 and MDA-231 human breast cancer cells. Cells were maintained in growth medium: RPMI 1640-containing 10% foetal bovine serum and 1% pen/strep. Cells were split 1:4 or 1:8 twice a week when 90%
- 30 confluent. For the cell proliferation assay, cells were plated at 8000 cell/well into 96 well black Packard Viewplates in growth medium. After 1 day, the growth medium was replaced with growth medium containing test compounds or vehicle, and cells were maintained in culture for a further 2 days. Growth medium was then removed and replaced with 150 µl of

alamarBlue in RPMI medium containing 1% pen/strep. Following 120 minutes incubation at 37°C, fluorescent intensity was read using a plate reader.

Results

5 The concentration (in micromolar) of compounds of general formula (I) required to inhibit the proliferation of MDA-468 and MDA-231 human breast cancer cells by 50% (IC_{50}) are shown in Figure 1. The results shown in Figure 1 demonstrate the ability of the compounds of the general formula (I) to inhibit the proliferation of MDA-468 human breast cancer cells at lower concentrations as those required to inhibit proliferation of MDA-231 human breast cancer cells.

10 Example 3: Protein synthesis studies

The purpose of these studies as to investigate compounds of the general formula (I) have effect on protein synthesis, measured as ^{14}C -Leucine uptake or incorporation into proteins. As described in "Leucine Uptake [^{14}C] Cytostar-T assay, Amersham Biosciences" (CFA773).

15 MDA-MB-231 and MDA-MB-468 cells were seeded at 8000 cells/well in CytoStar-T 96-well microplates. And incubated overnight in growth medium. The next day medium was carefully aspirated (8-channel Vacuboy) and 50 μ L of fresh pre-warmed medium (10% FCS, 10 mM HEPES pH 7.2 - 7.5) was added. Cells were allowed to equilibrate at 37 °C for 60 min. Test compounds were added in 50 μ L medium and ^{14}C -leucine was added in 100 μ L medium (0.5 μ Ci mL⁻¹ final). Plates were sealed with transparent, adhesive foil. Plates were then
20 incubated in a 37°C for 6h in a humidified incubator. Incorporation of radioactive leucine into proteins (a measure of protein synthesis) was then read by coincidence scintillation (counts per minute (CPM)) using a Wallac Microbeta detector at the indicated time-intervals. A reading at t=0 (5 min after sealing plates) for each well is subtracted as background.

The results are shown in Figure 2 measured after 6 hours.

25 The results indicate that Compound 3 significantly inhibits ^{14}C -Leucine incorporation in MDA-MB-468 in a concentration dependent manner observed after 240 min compound incubation and up to 22 hours. IC_{50} is estimated to 100 nM (240 min to 22 hours). Interestingly, the effect seems to reach a plateau at the high concentrations corresponding to approx. 1/6 of total incorporated. This indicates that there is some proportion of the protein synthesis that
30 Compound 3 is not able to affect.

No significant effect of Compound 3 was observed in MDA-MB-231 up to 430 min. At 22 hours a minor effect is observed at 30 μ M. $IC_{50} \gg 30 \mu$ M (22 hours).

The inhibitory effect of Compound 3 is therefore very specific for MDA-MB-468.

- 5 The control compounds Anisomycin and Cycloheximide (not shown) completely inhibit ^{14} C-Leucine incorporation in both cell lines at all time-points (as opposed to Compound 3, see above).

Example 4: Western Blot Studies

- 10 To investigate the mechanism of action of compounds of general formula (I) Western Blot studies were performed to investigate the activation state of pathways linked to the regulation of protein synthesis (see Figure 4 and 5).

Method

MDA-MB-468 cells (also called MDA-468) or MDA-MB-231 (also called MDA-231) were kept in culture and plated at 400,000 cells/well in 6 well cell culture plate. 16-24 hours after, the growth medium were shifted to growth medium containing compounds.

- 15 After 24 or 48 hours incubation with compounds, cells were washed with ice cold PBS buffer and harvested in lysis buffer: Cytobuster reagent (Novagen) containing phosphatase inhibitor cocktail 1 and 2 and protease inhibitor cocktail (Sigma). Samples containing an equal amount of protein were loaded onto 7% Tris Acetate gels, 10% Bis-Tris in MES buffer or 12% Bis-Tris gels using MOPS running buffer (Invitrogen). Following electrophoresis the samples were
- 20 blotted onto a PVDF membrane (Invitrogen). For membrane blocking and antibody incubations of p70 S6K, Phospho-p70 S6K (Thr389), Pathscan1 and S6 antibodies (Cell Signalling Technology) a buffer containing 0.2% Tween-20, 5% non-fat dry milk, 5% FBS, in Tris buffered Saline (TBS) were used. For immunoblotting of 4EBP1, Phospho 4EBP1 (Thr37/46), Phospho 4EBP1 (Ser65) (Cell Signalling Technology) and Cyclin D3 (Santa Cruz)
- 25 a protocol from Cell Signalling Technology were used. Cell Signalling Technology blocking buffer contains 0.1% Tween-20, 5% non fat dry milk in TBS and primary antibody dilution buffer contains 0.1% Tween-20, 5% BSA in TBS. Before adding primary antibody dilution buffer to the membranes, the blots were rinsed briefly in 0.1% Tween-20. All antibody incubations were done overnight at 4°C overnight. After washing the membranes with 0.1%
- 30 Tween-20 in TBS, the blots were incubated with horseradish peroxidase-conjugated anti-

- Rabbit IgG (1:1000-1:3000; Amersham Biosciences) at room temperature for 1 hour. Peroxidase activity was detected using the ECL detection system (Amersham Biosciences).

Results

- Western blot analyses demonstrate that compounds of general formula (I), such as
- 5 Compound 3 (lanes 2 and 3), inhibit the phosphorylation of p70S6K and S6 ribosomal protein in MDA-468 cells following 24 hour incubation (Figure 4). Similar effects are observed with the mTOR inhibitor, rapamycin (lane 5) and the PI3 kinase inhibitor LY294002 (lane 6). AKT phosphorylation on Ser473 is not inhibited by Compound 3 or rapamycin, whereas LY294002 inhibits the phosphorylation of AKT on Ser473. Furthermore, Compound 3 induces a gel
- 10 mobility shift in 4E-BP1 as shown using both total and thr37/46 phospho-specific anti-4E-BP1 antibodies, indicative of an alteration in the phosphorylation status of 4E-BP1. This is confirmed by the inhibitory effect of Compound 3 on the phosphorylation of ser65 of 4E-BP1. Similar effects are observed with the mTOR inhibitor, rapamycin and the PI3 kinase inhibitor LY294002. In addition, expression of the cell cycle regulatory protein cyclin D3 is reduced by
- 15 Compound 3, rapamycin and LY294002. These data suggest that mammalian homologue of TOR (mTOR) kinase is active in MDA-468 cells under growth conditions, leading to phosphorylation of mTOR target proteins such as p70S6 kinase (p70S6K) and 4EBP1, and downstream regulation of protein synthesis and cell proliferation via S6 ribosomal protein, eukaryotic translation initiation factor, eIF4, and cyclin D3. Compounds of general formula
- 20 (I), such as Compound 3, as well as rapamycin and LY294002, inhibit this pathway in MDA-468 cells and might be expected to reduce protein synthesis and cell proliferation.

- Compound 3 (lane 2) did not inhibit the phosphorylation of p70S6K, or induce a gel mobility shift in total p70S6K, in MDA-231 cells following 48 hour incubation (Figure 5). In contrast, rapamycin (lane 5) and LY294002 (lane 6) inhibit the phosphorylation of p70S6K, and induce
- 25 a gel mobility shift in total p70S6K, following 48 hour incubation in MDA-231 cells. Compound 3, rapamycin and LY294002 all inhibit the phosphorylation of p70S6K and induce a gel mobility shift in total p70S6K in MDA-468 cells following 48 hour incubation, demonstrating a cell selective effect of compounds of general formula (I), such as Compound 3.

Example 5: Prostate Tumour Xenograft studies (Human PC3M cell line)

- 30 The purpose of this study was to evaluate whether compounds of general formula (I), such as Compound 3, inhibit the growth of cancer cells in a xenograft animal model.

Method

Male nude NMRU nu/nu mice weighing 25-45 grams are implanted with PRXF PC3M tumours by subcutaneous implantation in both flanks. Compound 3 (50 & 100 mg) is administered daily by the per-oral (PO) route in an appropriate vehicle (2% DMSO:5% Tween 80: 93% saline) either alone or in combination with a sub-optimal dose of paclitaxol (10mg/kg ; intravenous; given once/week). Tumor volume is determined once or twice/week for a period of 17 days.

Results

Compound 3 reduces the rate of tumour cell growth when given as a monotherapy (see Figure 6). Furthermore, additive anti-growth effects are noted in combination with paclitaxol.

Example 6: Effect of Compound 3 on Cell Proliferation of Breast, Prostate and Colon Cancer Cell Lines

Methods:

Cell culture: All cell lines except MCF10A are maintained in RPMI medium containing 10% foetal Bovine Serum (FBS) 100 U/ml penicillin, and 100 µg/ml streptomycin. MCF10A is maintained in mammary epithelial growth medium (MEGM) with singleguot addition (BPE, hydrocortisone, hEGF, insulin, gentamicin/amphotericin-B) (Clonetics/Cambrex Bio Science). All cell lines are incubated at 37°C, 5% CO₂, and 95% humidity.

Alamar Blue cell proliferation assay: Cells are plated in black-cell culture treated Packard/Perkin Elmer 96-viewplates in 100 µl/well RPMI medium containing 10% FBS, 100 U/ml penicillin, and 100 µg/ml streptomycin. Cell proliferation has been estimated in triplicate for all cell lines in medium containing either 1% FBS or 10% FBS. Cell densities are estimated based on growth during the assay to 80-90% confluency, and are shown in Table 1. The day after plating, the growth medium is changed to either 100 µl/well RPMI containing 1% FBS, 100 U/ml penicillin, 100 µg/ml streptomycin and 25 µg/ml gentamicin or to 100 µl/well RPMI containing 10% FBS, 100 U/ml penicillin, 100 µg/ml streptomycin and 25 µg/ml gentamicin. Compounds are added in 9 point half-log dilution series at concentrations indicated in the graphs. All data based on multiple determinations have been aggregated according to business rules standard to a person skilled in the art. Furthermore, two dilution formats have been used to determine the IC₅₀ values: (1) The standard condition are 9 half-log dilutions

starting from 32 μ M; and (2) if the compound $IC_{50} < 100$ nM, 9 half-log dilutions starting from 3.2 μ M have been used. Briefly, compounds are diluted in compound plates in growth medium containing either 1% FBS or 10% FBS corresponding to the medium in the plates. Compounds are transferred to the cell plates by transfer of 100 μ l/well, resulting in a total
 5 volume of 200 μ l/well containing compound at concentrations indicated in graphs and 0.25% DMSO. Terfenadine is used as a control for maximal cell kill in wells containing 50 μ M terfenadine and 0.5% DMSO (S_{max}). Negative control wells (S_0) contain medium with 0.25% DMSO.

After compound addition cell plates are incubated undisturbed for 72 hours at 37°C, 5% CO_2 ,
 10 and 95% humidity.

The number of viable cells is estimated using an Alamar Blue assay that measures mitochondrial activity. The medium is decanted and replaced with 150 μ l/well RPMI medium without phenol-red containing 100 U/ml penicillin, and 100 μ g/ml streptomycin and 10% Alamar Blue. The plates are placed in the incubator at 37°C, 5% CO_2 , and 95% humidity for 2
 15 hours. Then, plates are moved to a table and allowed to cool to room temperature without stacking the plates. Alamar Blue signal is read in a fluorescence plate reader using a 590 nm emission filter and a 530 nm excitation filter.

Data handling/calculations: Data are normalised to values from 0% activity (S_0) to 100% activity (S_{max}). Average values for S_0 and S_{max} are calculated and used to calculate percent activity (PCTACT) in the assays by the formula: $PCTACT = (X_{new} - S_{max}) / (S_0 - S_{max}) * 100$.
 20

Z' -values for assay plates are calculated by:

$Z' = 1 - 3 * (STDEV(S_0) + STDEV(S_{max})) / (S_0 - S_{max})$. In average $Z' \sim 0.8$ and always above 0.6.

Sigmoidal curve fitting is done using Prism using the equation: $Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + 10^{((LogIC_{50} - X) * HillSlope)})$.

25 Table 1. Cell densities at plating in 96-well plates

Cell line	Cancer	Cells/well in 1% FBS	Cells/well in 10% FBS
MDA-MB-231	Breast	6000	4000
MDA-MB-435S	Breast	10000	5000
MDA-MB-453	Breast	3000	2000
MDA-MB-468	Breast	6000	4000
SKBr-3	Breast	7000	6000
BT-474	Breast	10000	10000
BT-549	Breast	6000	5000
HCF-7	Breast	5000	5000

T-47D	Breast	5000	5000
ZR75-1	Breast	7000	7000
HCC-1954	Breast	5000	2500
MCF-10A	Normal breast epithelial cells	18000 (MEGM medium)	
PC-3	Prostate	-	3000
PC-3/M	Prostate	-	3000
DU-145	Prostate	-	1250
LnCaP	Prostate	-	8000
Colo205	Colon	-	5000

Results:

All cell lines are run in cell proliferation in medium containing either 1% serum or 10% serum, both estimations in triplicate. Percent activity (PCTACT) in the assays, equal to percent inhibition of growth, is calculated as described in Methods.

Table 2 summarizes the IC_{50} values for cell proliferation inhibition of the cell lines. IC_{50} values refer to the concentration of compound required to inhibit cell proliferation by 50%. Cell proliferation curve fits are shown in Figures 7 to 14.

Breast cancer cell lines: A broad panel of breast cancer cell lines have been tested for their sensitivity to Compound 3 as well as Compound 21 and oxyphenisatin. The tested cell lines fall into two very clear categories. 1) Cell lines that are sensitive to Compound 3. Cell proliferation IC_{50} values range from 0.6 nM to 30 nM when assayed in 1% FBS and between 15 and 80 nM when assayed in 10% FBS. These include the breast cancer cell lines T47-D, MCF-7, MDA-MB-453, MDA-MB-468, BT-474, SKBr-3, BT-549, and HCC-1954 grown under both high (10% FBS) and low (1% FBS) serum conditions. 2) Cell lines that are insensitive to Compound 3 with IC_{50} values above 3 μ M. These include MDA-MB-231, MDA-MB-435S and ZR75-1 grown under both high (10% FBS) and low (1% FBS) serum conditions. The non-transformed breast epithelial cell line, MCF10A, is also insensitive to Compound 3.

Percent activity relative to growth inhibition with 50 μ M terfenadine ranged from 60% to 90% growth inhibition. In general the cell lines are more sensitive to the compound under low (1% FBS) serum conditions than under high (10% FBS) serum conditions. The most sensitive breast cancer line is MDA-MB-453.

Two other compounds in the series have also been tested, Compound 21 and oxyphenisatine. Both compounds have exactly the same cell line anti-proliferative profile as Compound 3, but are slightly lower in potency (compare Figures 9, 10 and 11).

The results are summarized in Table 2 and Figures 7-11.

- 5 **Prostate cancer cell lines:** The DU-145, PC-3, PC-3/M and LnCaP prostate cancer cell lines have been tested in cell proliferation assays. PC-3 is highly sensitive to Compound 3, while LnCaP is less sensitive, and PC-3/M and DU-145 are insensitive. Compound 21 and oxyphenisatine have the same cell line sensitivity profile, however, these compounds have lower potency than Compound 3. The results are summarized in Table 2 and Figure 12. The
- 10 effect of Compounds 41 and 35 was also compared with Compound 3; both compounds inhibit the proliferation of the PC3 human prostate cancer cell line (Figure 13).

Colon cancer cell lines: The colon cancer cell line Colo205 has been tested in a cell proliferation assay with Compound 3 resulting an $IC_{50} = 66$ nM. The results are summarized in Table 2 and Figure 14.

15 Table 2. Summary table of IC_{50} values for inhibition of cell proliferation.

Cell line	Cancer	3		21	Oxyphenisatine
		1% FBS EC_{50} (nM)	10% FBS EC_{50} (nM)	10% FBS EC_{50} (nM)	10% FBS EC_{50} (nM)
T47-D	Breast	11	37	83	324
MCF7	Breast	24	74	85	817
MDA-MB-4368	Breast	>3000	>3000	>3000	>3000
MDA-MB-468	Breast	4	18	38	228
MDA-MB-468	Breast	14	48	138	835
MDA-MB-231	Breast	>3000	>3000	>3000	>3000
BT-474	Breast	13	37	85	324
SKBr-3	Breast	12	43	95	827
BT-549	Breast	18	68	131	859
ZR75-1	Breast	>3000	>3000	>3000	288
HCC-1954	Breast	27	84	118	912
MCF10A	Normal breast epithelial		>3000	>3000	>3000
PC-3	Prostate	-	87	138	889
LnCaP	Prostate	-	236	233	760
DU-145	Prostate	-	>3000	>3000	>3000
PC-3/M	Prostate	-	>3000	>3000	>3000
Colo205	Colon	-	66	-	-

Notes: IC₅₀ values are shown in nanomolar concentration. Growth inhibition (PCTACT) lower than 20% is considered insignificant. MCF10A cells are maintained in serum-free MEGM medium. Values are calculated by Prism.

Example 7: Xenograft studies using MDA-MB-468 tumours

- 5 The purpose of this study was to evaluate whether compounds of general formula (I), such as Compounds 3 and 41, inhibit the growth of tumours derived from MDA-MB-468 breast cancer cells (hormone insensitive human breast cancer cells) in a xenograft animal model.

Method

- 10 Nude balb/c mice weighing 25-45 grams are implanted with MDA-MB-468 tumours by subcutaneous implantation in both flanks. Compounds 3 and 41 are administered either daily for 15 days by the per-oral (PO) route (50 & 100mg) in an appropriate vehicle (2% DMSO:5% Tween 80: 93% saline) or weekly for 4 weeks by the intravenous (IV) route (25 & 50mg/kg) in an appropriate vehicle (2% DMSO:5% Tween 80: 93% saline). Tumour volume is determined once or twice/week.

15 **Results**

- Compound 3 reduces the rate of MDA-MB-468 tumour cell growth in a dose related manner when given as a monotherapy either by the PO or IV route (see Figure 15). Furthermore, tumour regression is noted using the higher doses of Compound 3. Intravenous dosing with Compound 3 appeared to be more effective than per-oral dosing (Figure 15). Compound 41 is
20 more effective than Compound 3, inducing a more pronounced tumour regression at all doses tested (Figure 16). Furthermore, Compound 41 was equally effective by per-oral and intravenous dosing (Figure 16). Compound 41 also appeared to be more effective than paclitaxel in these studies (Figure 16).

Example 8: Xenograft studies using MCF-7 tumours

- 25 The purpose of this study was to evaluate whether compounds of general formula (I), such as Compound 41, inhibit the growth of tumours derived from MCF-7 breast cancer cells (hormone responsive human breast cancer cells) in a xenograft animal model.

Method

- Nude balb/c mice weighing 25-45 grams are implanted with MCF-7 tumours by subcutaneous implantation in both flanks. Compounds 3 and 41 are administered either daily for 15 days by the per-oral (PO) route (20 & 100mg) in an appropriate vehicle (2% DMSO:5% Tween 80: 93% saline) or weekly for 4 weeks by the intravenous (IV) route (10 & 50mg/kg) in an appropriate vehicle (2% DMSO:5% Tween 80: 93% saline). Tumour volume is determined once or twice/week.

Results

- Compound 41 reduces the size of MCF7 tumours when given as a monotherapy either by the PO or IV route (see Figure 17). Furthermore, tumour regression is noted using all doses tested. The effect of Compound 41 appears to be greater than paclitaxel in this model (Figure 17). Compound 41 was equally effective by the per-oral and intravenous dosing.

Example 9: Activation of caspase activity

- The purpose of this study was to evaluate whether compounds of general formula (I), such as Compound 3 affect caspase activity as a marker of apoptosis, a form of cell death. Both short-term, medium-term and long-term effects of Compound 3 are assessed by measuring caspase activity at 4, 6 and 22 hours post compound addition.

Method

- Human breast cancer cell lines are seeded at 8000 cells/ well in 96-well black Packard Viewplates and maintained in RPMI medium containing 10% foetal Bovine Serum (FBS) 100 U/ml penicillin, and 100 µg/ml streptomycin overnight at 37 °C, 5% CO₂ in a humidified incubator. Compounds such as Compound 3 are then added to the well and caspase activity is measured at various timepoints using a Caspase activity kit (fluorogenic "Apo-ONE® Homogeneous Caspase-3/7 Assay" kit, #G7791; Promega) according to the manufacturers instructions. Fluorescence intensity (485/535 nm) is measured using an EnVision platereader. Reagent background values (mean of all 8 wells) are subtracted from the experimental wells.

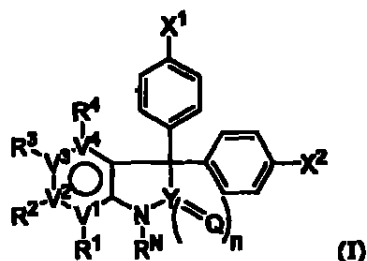
Results

Addition of Compound 3 for 6 hours activates caspase activity in human breast cancer cell lines that are sensitive to the anti-proliferative effects of Compound 3 (Figure 18), although no activation is noted in MDA-468 cells. Activation of caspase activity is not observed in breast cancer cell lines that are insensitive to the anti-proliferative effect of Compound 3.

- 5 . These results suggest that compounds of general formula (I), such as Compound 3, may induce apoptotic cell death in certain human breast cancer cell lines.

CLAIMS

1. Use of a compound of the general formula (I)



wherein

- 5 V¹, V², V³, and V⁴ independently are selected from a carbon atom, a non-quaternary nitrogen atom, an oxygen atom, and a sulfur atom, and where V⁵ further may be selected from a bond, so that -V¹-V²-V³-V⁴- together with the atoms to which V¹ and V⁴ are attached form an aromatic or heteroaromatic ring;
- 10 R¹, R², R³, and R⁴, when attached to a carbon atom, independently are selected from hydrogen, optionally substituted C₁-₆-alkyl, optionally substituted C₂-₆-alkenyl, hydroxy, optionally substituted C₁-₆-alkoxy, optionally substituted C₂-₆-alkenyloxy, carboxy, optionally substituted C₁-₆-alkoxycarbonyl, optionally substituted C₁-₆-alkylcarbonyl, optionally substituted C₁-₆-alkylcarbonyloxy, formyl, amino, mono- and di(C₁-₆-alkyl)amino, carbamoyl, mono- and di(C₁-₆-alkyl)aminocarbonyl, C₁-₆-alkylcarbonylamino, C₁-₆-alkylsulphonylamino, cyano, carbamido, mono- and di(C₁-₆-alkyl)aminocarbonylamino, C₁-₆-alkanoyloxy, C₁-₆-alkylsulphonyl, C₁-₆-alkylsulphinyl, aminosulfonyl, mono- and di(C₁-₆-alkyl)aminosulfonyl, nitro, optionally substituted C₁-₆-alkylthio, aryl, aryloxy, arylcarbonyl, arylamino, heterocyclid, heterocyclyloxy, heterocyclidamino, heterocyclidcarbonyl, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylamino, heteroarycarbonyl, and halogen, where any C₁-₆-alkyl as an amino substituent is optionally substituted with hydroxy, C₁-₆-alkoxy, amino, mono- and di(C₁-₆-alkyl)amino, carboxy, C₁-₆-alkylcarbonylamino, C₁-₆-alkylaminocarbonyl, or halogen(s), and wherein any aryl, heterocyclid and heteroaryl may be optionally substituted;
- 20 R¹, R², R³, and R⁴, when attached to a nitrogen atom, independently are selected from hydrogen, optionally substituted C₁-₆-alkyl, hydroxy, optionally substituted C₁-₆-alkoxy, optionally substituted C₁-₆-alkoxycarbonyl, optionally substituted C₁-₆-alkylcarbonyl, formyl, mono- and di(C₁-₆-alkyl)aminocarbonyl, amino, C₁-₆-alkylcarbonylamino, mono- and di(C₁-₆-alkyl)amino, C₁-₆-alkylsulphonyl, C₁-₆-alkylsulphinyl, aryl, aryloxy, arylcarbonyl, arylamino,
- 25

heterocyclyl, heterocyclyloxy, heterocyclylcarbonyl, heterocyclylamino, heteroaryl, heteroaryloxy, heteroarylcarbonyl, and heteroarylamino; where any C₁₋₆-alkyl as an amino substituent is optionally substituted with hydroxy, C₁₋₆-alkoxy, amino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino, carboxy, C₁₋₆-alkylcarbonylamino, C₁₋₆-alkylaminocarbonyl, or halogen(s), and
 5 wherein any aryl, heterocyclyl and heteroaryl may be optionally substituted;

or R¹ and R² together with the carbon atoms to which they are attached form a ring, e.g. an aromatic ring, a carbocyclic ring, a heterocyclic ring or a heteroaromatic ring, in particular an aromatic ring, a heterocyclic ring or a heteroaromatic ring;

X¹ and X² are independently selected from halogen, hydroxy, optionally substituted C₁₋₆-alkoxy, optionally substituted C₁₋₆-alkylcarbonyloxy, amino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino, C₁₋₆-alkylcarbonylamino, C₁₋₆-alkylsulphonylamino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino-carbonylamino, C₁₋₆-alkanoyloxy, mercapto, optionally substituted C₁₋₆-alkylthio, C₁₋₆-alkylsulfonyl, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)aminosulfonyl, aryloxy, arylamino, heterocyclyloxy, heterocyclylamino, heteroaryloxy and heteroarylamino, where any C₁₋₆-alkyl as an amino or
 10 sulphur substituent is optionally substituted with hydroxy, C₁₋₆-alkoxy, amino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino, carboxy, C₁₋₆-alkylcarbonylamino, C₁₋₆-alkylaminocarbonyl, or halogen(s), and wherein any aryl, heterocyclyl and heteroaryl may be optionally substituted;

>Y(=Q)_n is selected from >C=O, >C=S, >S=O and >S(=O)₂; and

Rⁿ is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted C₁₋₆-alkyl, hydroxy, optionally substituted C₁₋₆-alkoxy, optionally substituted C₁₋₆-alkoxycarbonyl, optionally substituted C₁₋₆-alkylcarbonyl, formyl, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)aminocarbonyl, amino, C₁₋₆-alkylcarbonylamino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino, C₁₋₆-alkylsulphonyl, and C₁₋₆-alkylsulphinyl; where any C₁₋₆-alkyl as an amino substituent is optionally substituted with
 20 hydroxy, C₁₋₆-alkoxy, amino, mono- and di(C₁₋₆-alkyl)amino, carboxy, C₁₋₆-alkylcarbonylamino, C₁₋₆-alkylaminocarbonyl, or halogen(s); and
 25

pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof;

for the preparation of a medicament for the treatment of cancer in a mammal.

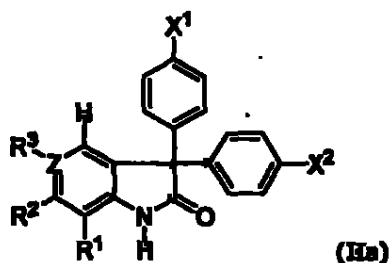
2. The use according to claim 1, wherein R¹, R², R³ and R⁴ are not all hydrogen.

3. The use according to any one of the preceding claims, wherein the ring is selected from a
 30 benzene ring and a pyridine ring where the nitrogen atom represents Yⁿ.

6A

4. The use according to any one of the preceding claims, wherein R^1 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} -alkyl, trifluoromethyl and C_{1-6} -alkoxy, when V^1 is a carbon atom.
5. The use according to any one of the preceding claims, wherein R^2 is selected from hydrogen, halogen, optionally substituted aryl, optionally substituted aryloxy, and optionally substituted heteroaryl, when V^2 is a carbon atom.
6. The use according to any one of the preceding claims, wherein R^3 is selected from hydrogen, optionally substituted C_{1-6} -alkoxy, halogen, cyano, optionally substituted aryl, optionally substituted aryloxy, optionally substituted heteroaryl, amino, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylsulphonylamino, and mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminosulfonyl, when V^3 is a carbon atom.
7. The use according to any one of the preceding claims, wherein R^4 is hydrogen, when V^4 is a carbon atom.
8. The use according to any one of the preceding claims, wherein X^1 and X^2 independently are selected from hydroxy, OAc, NH_2 , NMe_2 , $NHAc$, $NHSO_2Me$ and $NHCONMe_2$.
9. The use according to any one of the preceding claims, wherein X^1 and X^2 are the same.
10. The use according to any one of the preceding claims, wherein Y is a carbon atom and Q is an oxygen atom, i.e. $>Y(=Q)_n$ is $>C=O$, and R^n is selected from hydrogen, C_{1-6} -alkyl, amino, and C_{1-6} -alkylcarbonylamino.
11. The use according to any one of the preceding claims, wherein V^1 , V^2 , V^3 , V^4 all are a carbon atom, $>Y(=Q)_n$ is $>C=O$, and R^n is hydrogen.
12. The use according to any one of the preceding claims, wherein R^4 is hydrogen.
13. The use according to claim 12, wherein R^3 and R^4 both are hydrogen.
14. The use according to any one of the claims 11-13, wherein R^1 is C_{1-6} -alkyl and R^2 is halogen.
15. The use according to any one of the claims 11-13, wherein R^1 and R^2 together with the carbon atoms to which they are attached form an aromatic ring or a carbocyclic ring.

16. The use according to any one of the claims 11-15, wherein each of X^1 and X^2 independently are selected from halogen, hydroxy, C_{1-4} -alkoxy, amino, and dimethylamino.
17. The use according to claim 12, wherein R^1 , R^2 and R^4 all are hydrogen.
18. The use according to any one of the claims 11 and 17, wherein R^3 is selected from
 5 hydrogen, halogen, nitro, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy, trifluoromethoxy, amino, carboxy, and dimethylaminocarbonyl.
19. The use according to any one of the claims 17-18, wherein each of X^1 and X^2 independently are selected from halogen, hydroxy, C_{1-4} -alkoxy, amino, and dimethylamino.
20. The use according to claim 12, wherein R^2 , R^3 and R^4 all are hydrogen.
- 10 21. The use according to any one of the claims 11 and 20, wherein R^1 is selected from fluoro, chloro, bromo, C_{1-4} -alkyl, trifluoromethyl, C_{1-4} -alkoxy, and dimethylaminocarbonyl.
22. The use according to any one of the claims 20-21, wherein each of X^1 and X^2 independently are selected from halogen, hydroxy, C_{1-4} -alkoxy, amino, and dimethylamino.
- 15 23. The use according to any one of the claims 11 and 12, wherein R^1 is selected from halogen, C_{1-4} -alkyl, trifluoromethyl, C_{1-4} -alkoxy, and dimethylaminocarbonyl, R^2 is selected from hydrogen and halogen, and R^3 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-4} -alkyl, and amino; where R^2 and R^3 are not both hydrogen.
24. Use of a 3,3-diphenyl-1,3-dihydro-indol-2-one type compound of the formula (IIa)



20 wherein

R^1 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-4} -alkyl, trifluoromethyl and C_{1-4} -alkoxy;

R^2 is selected from hydrogen, halogen, optionally substituted aryl, optionally substituted aryloxy, and optionally substituted heteroaryl;

R^3 is selected from hydrogen, optionally substituted C_{1-6} -alkoxy, halogen, cyano, and optionally substituted aryl, optionally substituted aryloxy, optionally substituted heteroaryl, amino, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylsulphonylamino, and mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminosulfonyl;

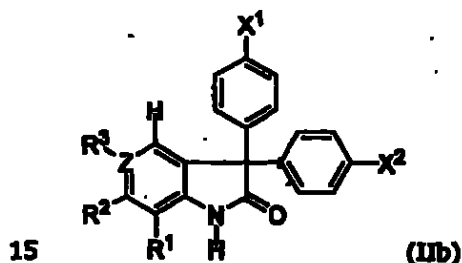
Z is CH or N; and

X^1 and X^2 are independently selected from halogen, OR^6 , $OCOR^6$, $N(R^6)_2$, $NHCO_2R^6$, $NHSO_2R^6$, and $NHCON(R^6)_2$, wherein R^6 is selected from C_{1-6} -alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl, and each R^6 independently is selected from hydrogen, C_{1-6} -alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl; and

pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof;

for the preparation of a medicament for the treatment of cancer in a mammal.

25. Use of a 3,3-diphenyl-1,3-dihydro-indol-2-one type compound of the formula (IIb)



wherein

R^1 , R^2 , and R^3 , when attached to a carbon atom, independently are selected from hydrogen, optionally substituted C_{1-6} -alkyl, optionally substituted C_{2-6} -alkenyl, hydroxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxy, optionally substituted C_{2-6} -alkenyloxy, carboxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxycarbonyl, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyl, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyloxy, formyl, amino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, carbamoyl, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonyl, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylsulphonylamino, cyano, carbamido, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonylamino, C_{1-6} -alkanoyloxy, C_{1-6} -alkylsulphonyl, C_{1-6} -alkylsulphinyl, aminosulfonyl, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminosulfonyl,

nitro, optionally substituted C_{1-6} -alkylthio, and halogen, where any C_{1-6} -alkyl as an amino substituent is optionally substituted with hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, amino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, carboxy, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylaminocarbonyl, or halogen(s); and

- 5 R^1 , R^2 , and R^3 , when attached to a nitrogen atom, independently are selected from hydrogen, optionally substituted C_{1-6} -alkyl, hydroxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxycarbonyl, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyl, formyl, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonyl, amino, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, C_{1-6} -alkylsulphonyl, and C_{1-6} -alkylsulphinyl; where any C_{1-6} -alkyl as an amino substituent is
- 10 optionally substituted with hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, amino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, carboxy, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylaminocarbonyl, or halogen(s), and wherein any aryl, heterocyclyl and heteroaryl may be optionally substituted;

or wherein R^1 and R^2 together with the carbon and/or nitrogen atoms to which they are attached form a heterocyclic ring, a heteroaromatic ring, an aromatic ring or a carbocyclic ring;

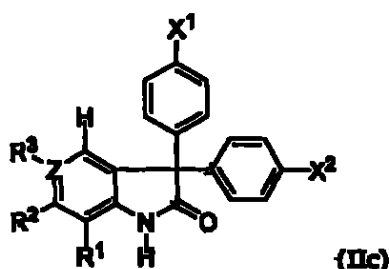
- 15 Z is CH or N; and

X^1 and X^2 are independently selected from halogen, OR^6 , $OCOR^5$, $N(R^6)_2$, $NHCO R^5$, $NHSO_2R^5$, and $NHCON(R^6)_2$, wherein R^5 is selected from C_{1-6} -alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl, and each R^6 independently is selected from hydrogen, C_{1-6} -alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl; and

- 20 pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof;

for the preparation of a medicament for the treatment of cancer in a mammal.

26. Use of a 3,3-diphenyl-1,3-dihydro-indol-2-one type compound of the formula (Ic)



wherein

R^1 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} -alkyl, trifluoromethyl and C_{1-6} -alkoxy;

R^2 is selected from hydrogen, halogen, optionally substituted aryl, optionally substituted aryloxy, and optionally substituted heteroaryl;

- 5 R^3 is selected from hydrogen, optionally substituted C_{1-6} -alkoxy, halogen, cyano, and optionally substituted aryl, optionally substituted aryloxy, optionally substituted heteroaryl, amino, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylsulphonylamino, and mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminosulfonyl;

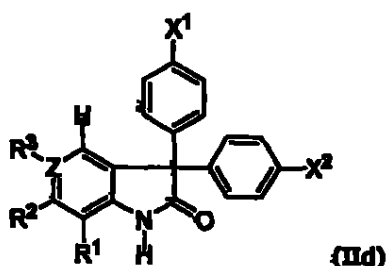
Z is CH or N; and

- 10 one of X^1 and X^2 is selected from halogen, OR^4 , $OCOR^4$, $N(R^4)_2$, $NHCO R^4$, $NHSO_2 R^4$, and $NHCON(R^4)_2$, wherein R^4 is selected from C_{1-6} -alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl, and each R^4 independently is selected from hydrogen, C_{1-6} -alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl; and the other of X^1 and X^2 is selected from optionally substituted C_{1-6} -alkyl, optionally substituted C_{2-6} -alkenyl, carboxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxycarbonyl, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyl, formyl, 15 carbamoyl, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonyl, cyano, aryl, arylcarbonyl, heterocyclyl, heterocyclylcarbonyl, heteroaryl, heteroarylcarbonyl, where any C_{1-6} -alkyl as an amino substituent is optionally substituted with hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, amino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, carboxy, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylaminocarbonyl, or halogen(s), and wherein any aryl, heterocyclyl and heteroaryl may be optionally substituted; and

- 20 pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof (as defined further above);

for the preparation of a medicament for the treatment of cancer in a mammal.

27. Use of a 3,3-diphenyl-1,3-dihydro-indol-2-one type compound of the formula (II d)



wherein

74

R^1 , R^2 , and R^3 , when attached to a carbon atom, independently are selected from hydrogen, optionally substituted C_{1-6} -alkyl, optionally substituted C_{2-6} -alkenyl, hydroxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxy, optionally substituted C_{2-6} -alkenyloxy, carboxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxycarbonyl, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyl, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyloxy, formyl, amino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, carbamoyl, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonyl, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylsulphonylamino, cyano, carbamido, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonylamino, C_{1-6} -alkanoyloxy, C_{1-6} -alkylsulphonyl, C_{1-6} -alkylsulphinyl, aminosulfonyl, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminosulfonyl, nitro, optionally substituted C_{1-6} -alkylthio, and halogen, where any C_{1-6} -alkyl as an amino substituent is optionally substituted with hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, amino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, carboxy, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylaminocarbonyl, or halogen(s); and

R^1 , R^2 , and R^3 , when attached to a nitrogen atom, independently are selected from hydrogen, optionally substituted C_{1-6} -alkyl, hydroxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxycarbonyl, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyl, formyl, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonyl, amino, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, C_{1-6} -alkylsulphonyl, and C_{1-6} -alkylsulphinyl; where any C_{1-6} -alkyl as an amino substituent is optionally substituted with hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, amino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, carboxy, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylaminocarbonyl, or halogen(s), and wherein any aryl, heterocyclyl and heteroaryl may be optionally substituted;

or wherein R^1 and R^2 together with the carbon and/or nitrogen atoms to which they are attached form a heterocyclic ring, a heteroaromatic ring, an aromatic ring or a carbocyclic ring;

Z is CH or N; and

one of X^1 and X^2 is selected from halogen, OR^6 , $OCOR^5$, $N(R^6)_2$, $NHCOR^5$, $NHSO_2R^5$, and $NHCON(R^6)_2$, wherein R^5 is selected from C_{1-6} -alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl, and each R^6 independently is selected from hydrogen, C_{1-6} -alkyl, optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl; and the other of X^1 and X^2 is selected from optionally substituted C_{1-6} -alkyl, optionally substituted C_{2-6} -alkenyl, carboxy, optionally substituted C_{1-6} -alkoxycarbonyl, optionally substituted C_{1-6} -alkylcarbonyl, formyl, carbamoyl, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)aminocarbonyl, cyano, aryl, arylcarbonyl, heterocyclyl, heterocyclylcarbonyl, heteroaryl, heteroarylcarbonyl, where any C_{1-6} -alkyl as an amino substituent is optionally substituted with hydroxy, C_{1-6} -alkoxy, amino, mono- and di(C_{1-6} -alkyl)amino, carboxy, C_{1-6} -alkylcarbonylamino, C_{1-6} -alkylaminocarbonyl, or halogen(s), and wherein any aryl, heterocyclyl and heteroaryl may be optionally substituted; and

pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof;

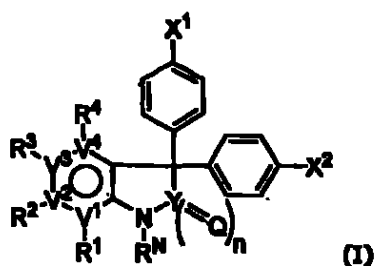
for the preparation of a medicament for the treatment of cancer in a mammal.

28. The use according to any one of the preceding claims, wherein the compound is selected from Items 1 to 225 listed herein.

5 29. The use according to any one of the preceding claims, wherein the medicament further comprises one or more other chemotherapeutic agents.

30. A compound as defined in any one of the claims 1-28 for use as a medicament, with the proviso that the compound is not one selected from 3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one and acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl ester.

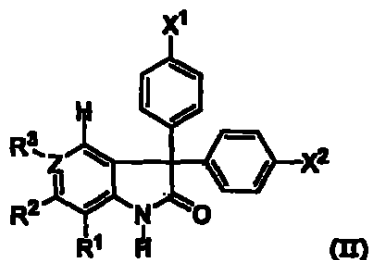
31. A compound of the general formula (I)



as defined in any one of the claims 1-23, with the proviso that the compound is not one selected from

- 15 3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one,
 3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one;
 3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-4,5-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one ;
 3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-5,7-dimethyl-1,3-dihydro-indol-2-one;
 5-bromo-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one;
 20 5-chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-indol-2-one;
 3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-methoxy-1,3-dihydro-indol-2-one;
 3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one;
 6-chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one;
 acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl ester; and
 25 acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-5-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-phenyl ester.

32. A 3,3-Diphenyl-1,3-dihydro-Indol-2-one type compound of the formula (II)



as defined in any one of the claims 24-28, with the proviso that the compound is not one selected from:

- 5 3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-Indol-2-one,
3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-Indol-2-one;
3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-4,5-dimethyl-1,3-dihydro-Indol-2-one ;
3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-5,7-dimethyl-1,3-dihydro-Indol-2-one;
5-bromo-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-Indol-2-one;
- 10 5-chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,3-dihydro-Indol-2-one;
3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-methoxy-1,3-dihydro-Indol-2-one;
3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-5-methyl-1,3-dihydro-Indol-2-one;
6-chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-Indol-2-one;
acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-Indol-3-yl]-phenyl ester; and
- 15 acetic acid 4-[3-(4-acetoxy-phenyl)-5-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-Indol-3-yl]-phenyl ester.

33. A pharmaceutical composition comprising a compound as defined in any one of the claims 1-28 and a pharmaceutically acceptable carrier.

Fig. 1

1/13

Cmpd No	MDA-468	MDA-231	R1	R2	R3	R4	RN	X1 = X2
6	0,304	>30	Me	Cl	NH2	H	H	OH
7	0,173	>30	H	H	OMe	H	H	OH
9	0,182	12	Me	H	Me	H	H	OH
11	0,152	12	H	H	Cl	H	H	OH
12	0,170	13	H	H	F	H	H	OH
13	0,157	13	H	H	NO2	H	H	OH
14	0,197	6,8	Me	H	Cl	H	H	OH
15	0,183	13	H	H	Me	H	H	OH
16	0,190	11,3	H	H	Br	H	H	OH
17	0,208	10,0	H	H	I	H	H	OH
18	3,3	>30	H	H	NH2	H	H	OH
19	0,865	>30	Me	H	NH2	H	H	OH
20	0,089	6,8	Me	Br	H	H	H	OH
21	0,034	>3	F	H	H	H	H	OH
22	0,282	>30	OMe	H	H	H	H	OH
25	0,281	3,8	Me	Cl	H	H	H	F
27	0,79	>30	H	H	-	H	H	OH
29	0,055	12	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	H	H	OH
30	0,008	>3	Br	H	H	H	H	OH
32	0,330	12	Et	H	H	H	H	OH
33	0,082	12	I	H	H	H	H	OH
34	0,008	>3	Cl	H	H	H	H	OH
35	0,031	12	CF3	H	H	H	H	OH
36	0,028	>3	Me	Cl	H	H	H	OAc
37	0,181	14	H	OMe	H	H	H	OH
38	0,037	>3	F	H	F	H	H	OH
39	0,008	>3	Me	F	H	H	H	OH
40	0,008	>3	Me	OMe	H	H	H	OH
41	0,002	13	F	F	H	H	H	OH
42	0,021	>3	F	Cl	H	H	H	OH
43	0,057	>3	CN	H	H	H	H	OH
44	0,100	>3	Me	H	F	H	H	OH
45	0,180	>3	Me	H	OMe	H	H	OH
47	0,028	>3	H	F	H	H	H	OH
51	0,077	>3	H	Me	H	H	H	OH
52	0,008	>3	Cl	Me	H	H	H	OH
53	0,312	>3	Me	H	OH	H	H	OH
54	0,007	>3	Me	Me	H	H	H	OH
Commercial A	0,112	>30	H	H	H	H	H	OH
Commercial B	0,027	>3	Me	H	H	H	H	OH
3	0,020	>3	Me	Cl	H	H	H	OH

Cmpd No	MDA-468	MDA-231	R1	R2	R3	R4	RN	X1 = X2
55	0,080	>3	CECH	H	H	H	H	OH
56	0,368	>3	C≡C-TMS	H	H	H	H	OH
57	0,008	>3	F	F	H	H	H	X1=OH, X2=Me
58	0,001	>3	F	F	H	H	H	X1=OH, X2=OMe
59	0,028	>3	Me	Cl	H	H	H	X1=OH, X2=Me
60	0,040	>3	Me	Cl	H	H	H	X1=OH, X2=OMe

WO 2005/097107

PCT/DK2003/000244

Fig. 2

2/13

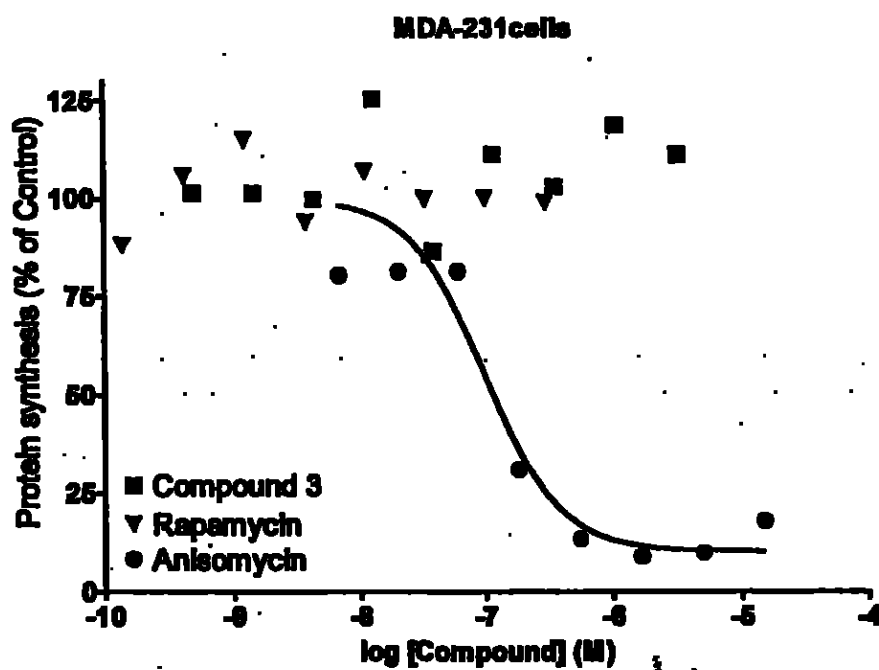
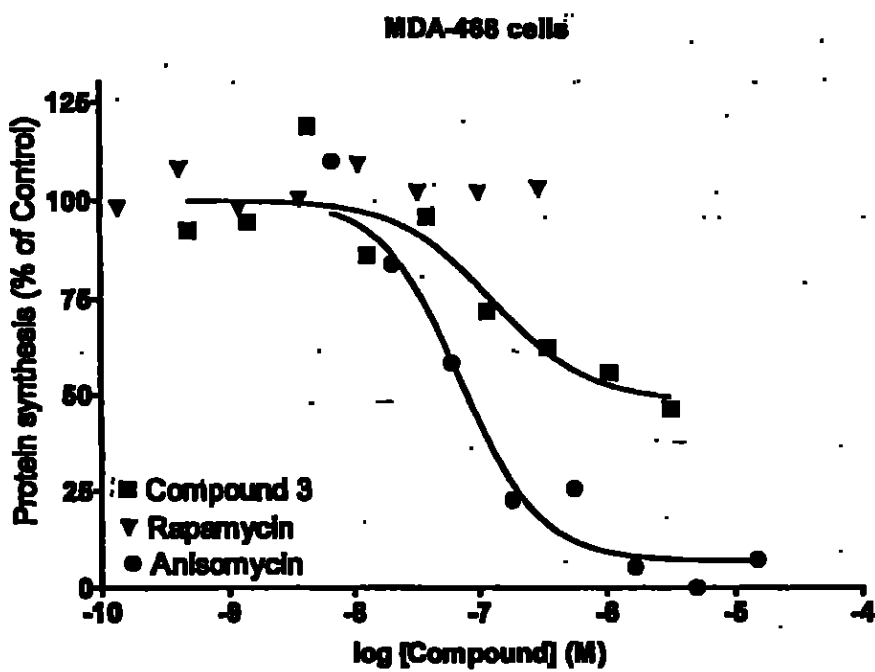


Fig. 3

3/13

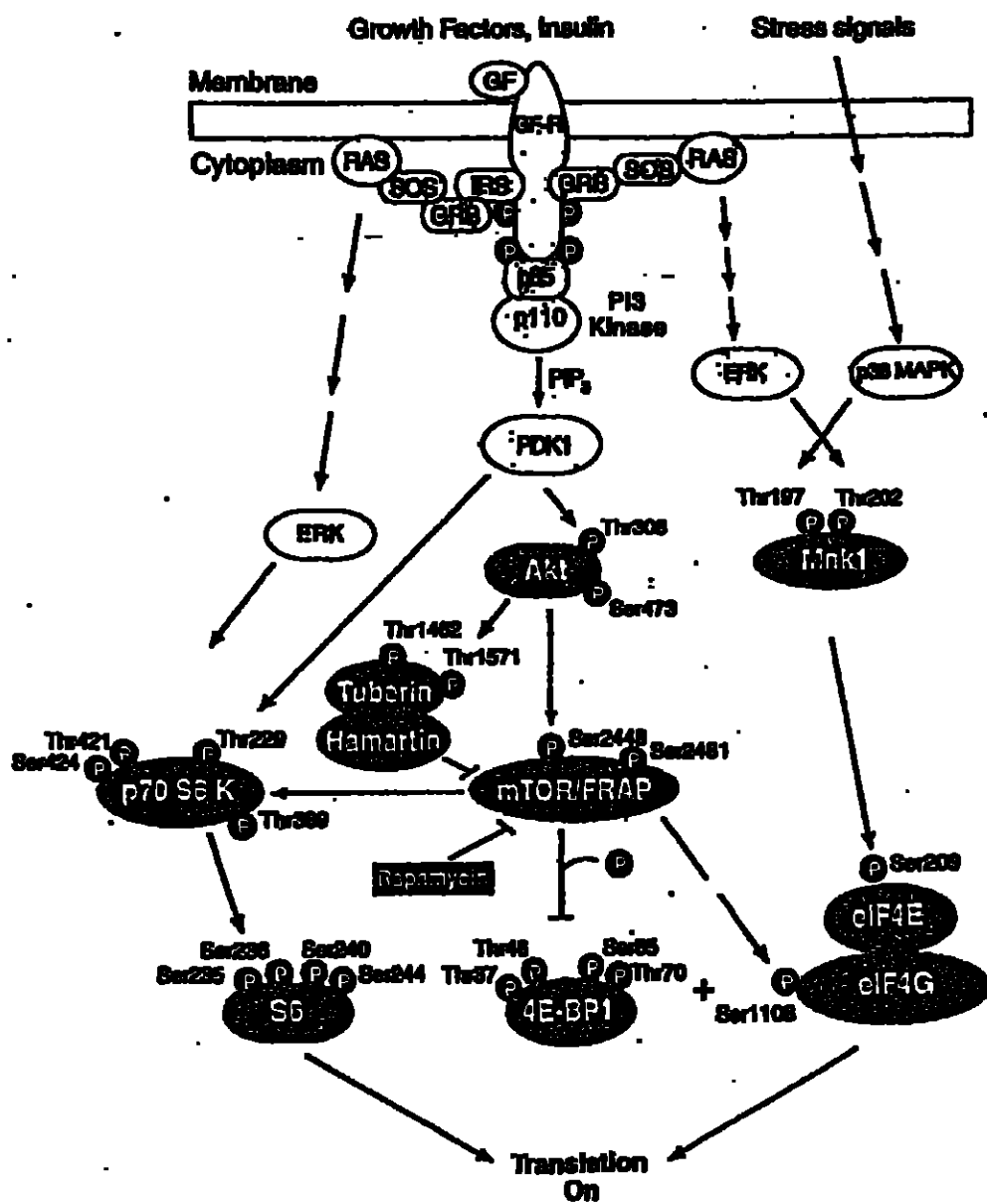
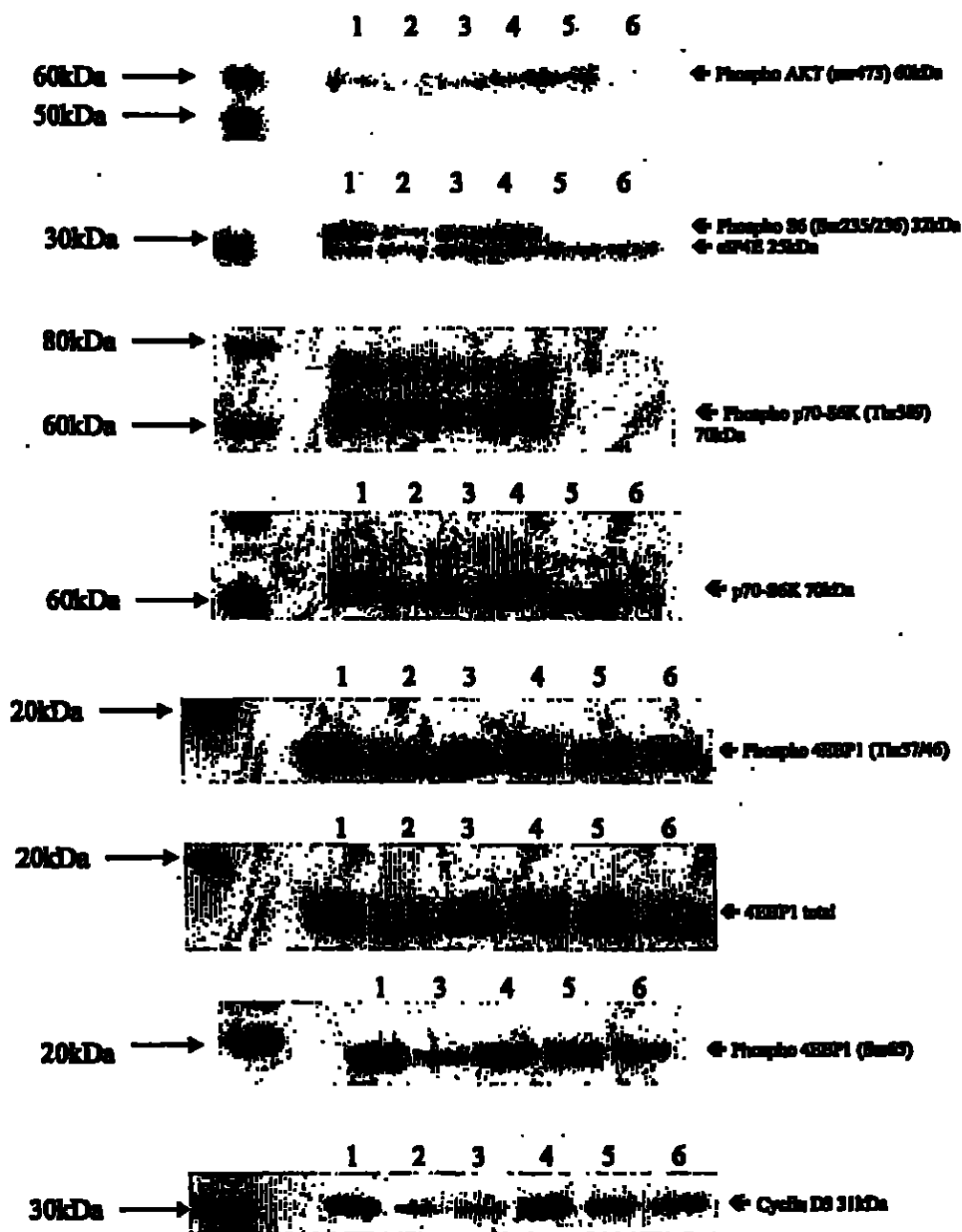


Fig. 4

4/13



WO 2005/097107

PCT/DK2005/000244

Fig. 5

5/13

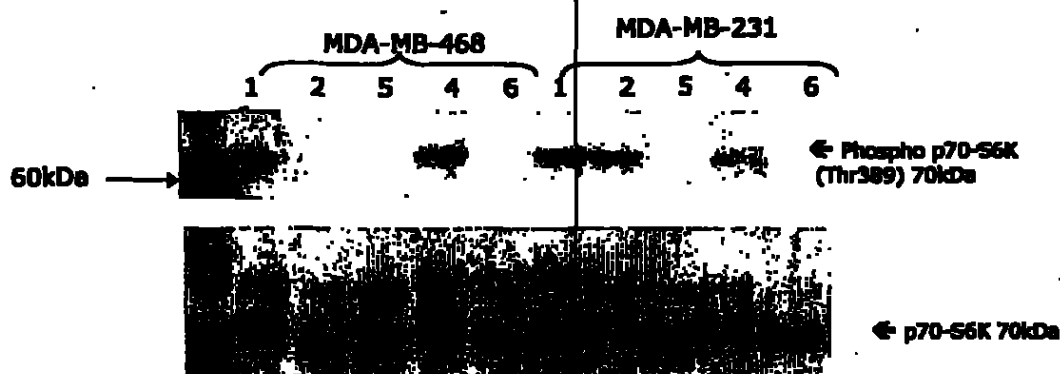


Fig. 6

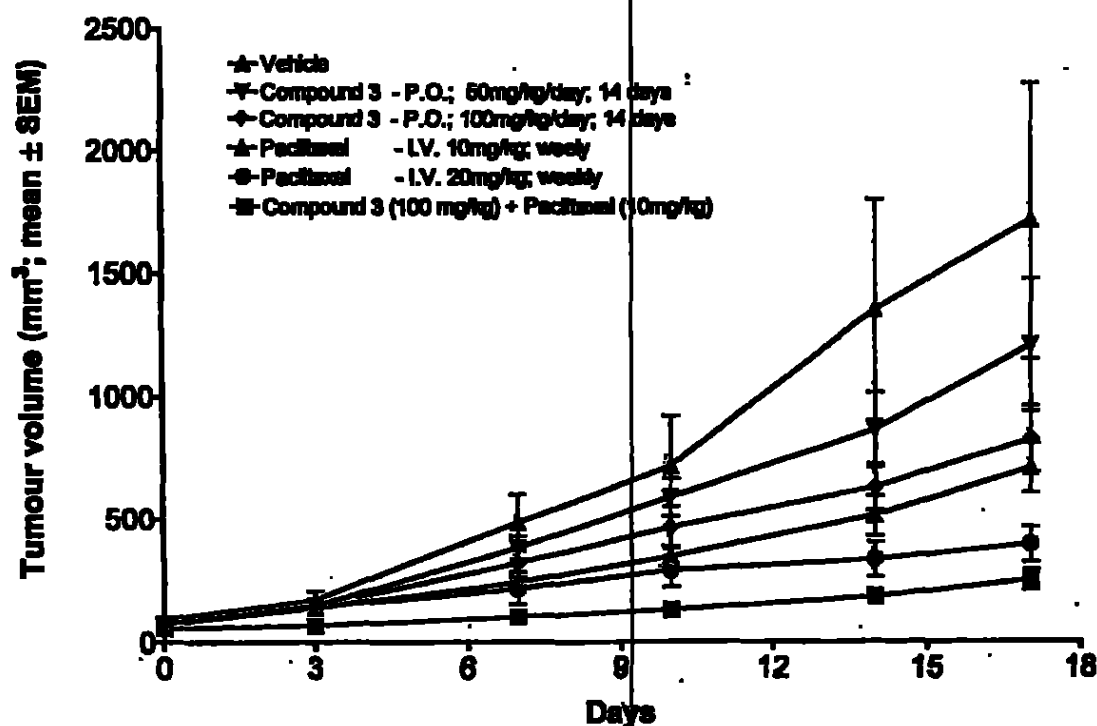


Fig. 7

6/13

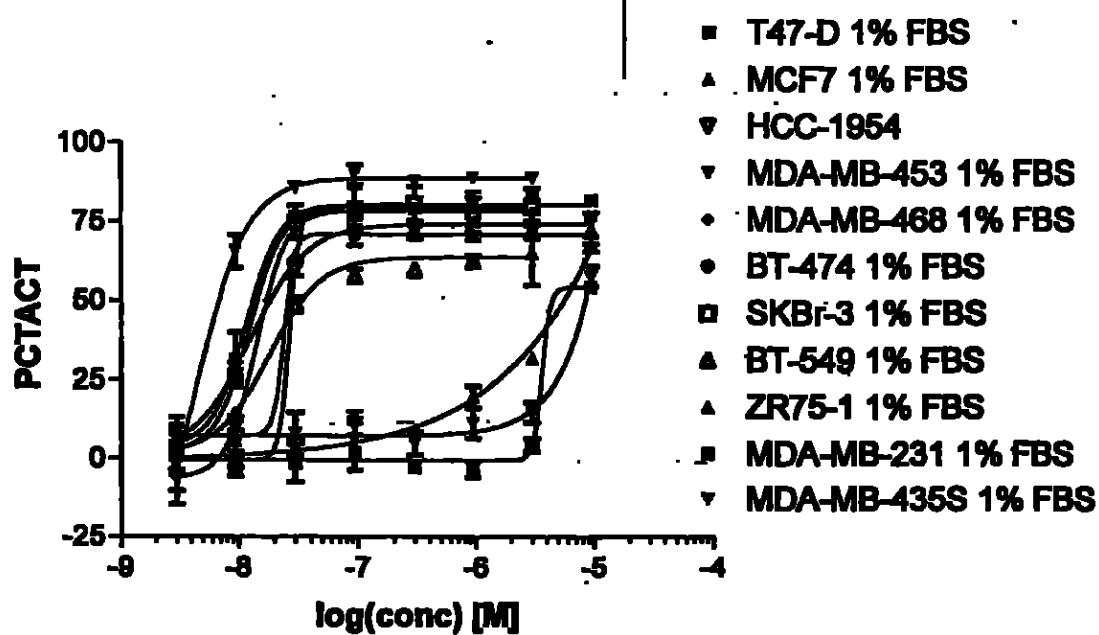
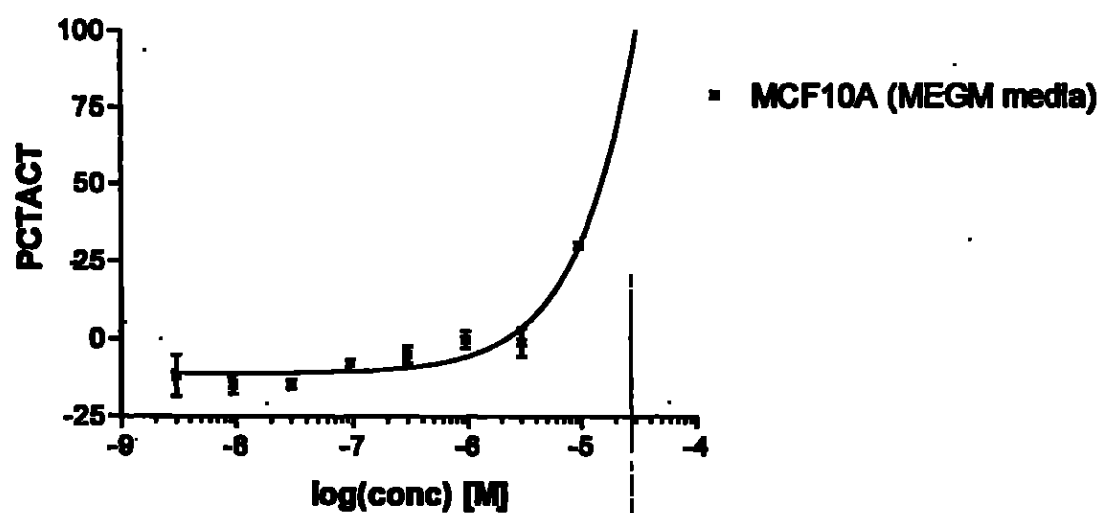


Fig. 8



WO 2005/097107

PCT/DK2005/000244

Fig. 9

7/13

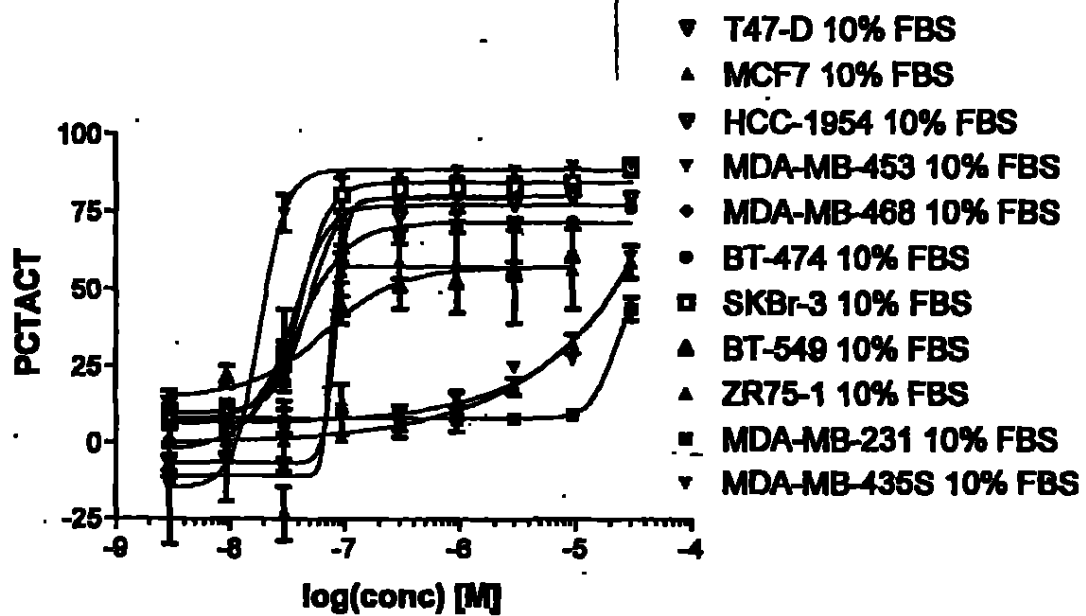


Fig. 10

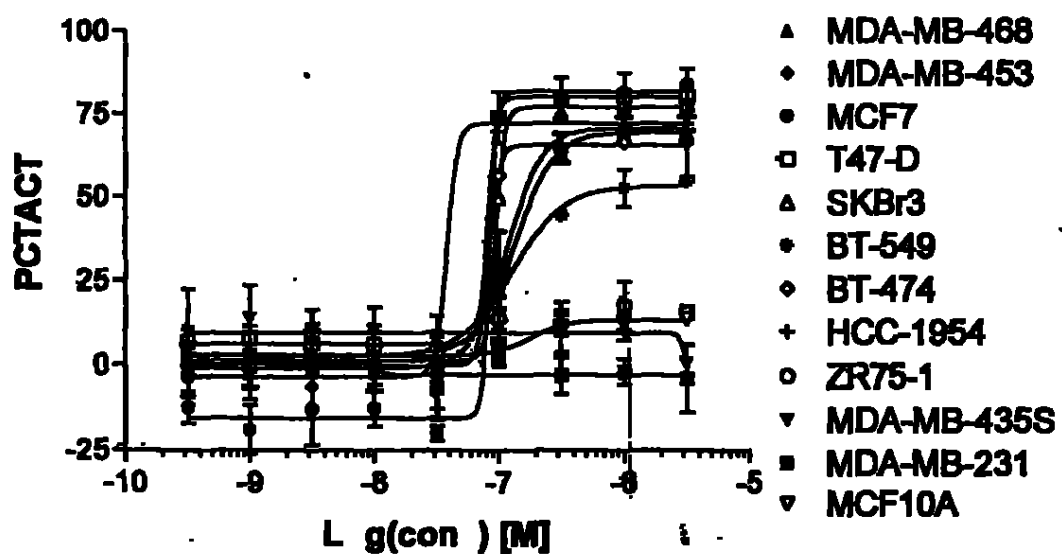


Fig. 11

8/13

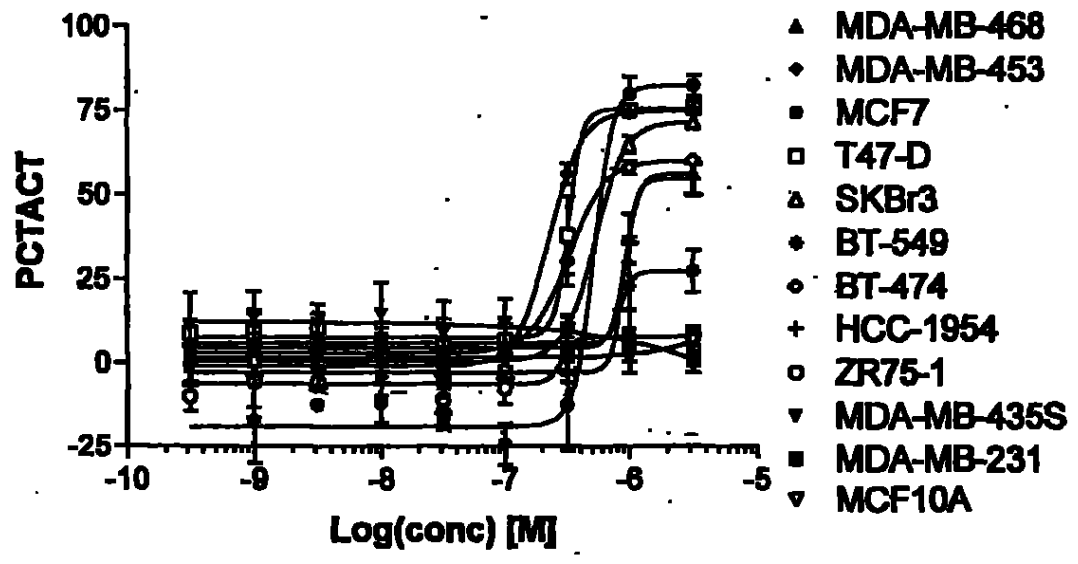


Fig. 12

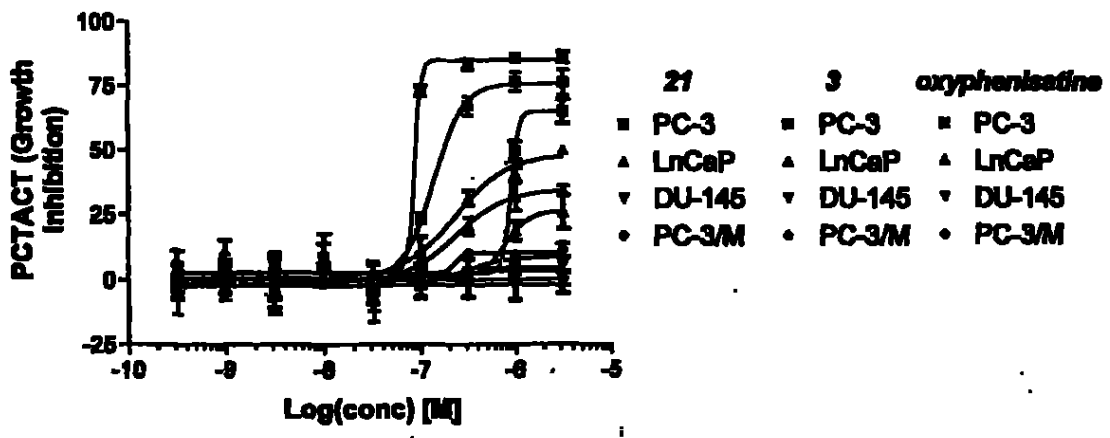


Fig. 13

9/13

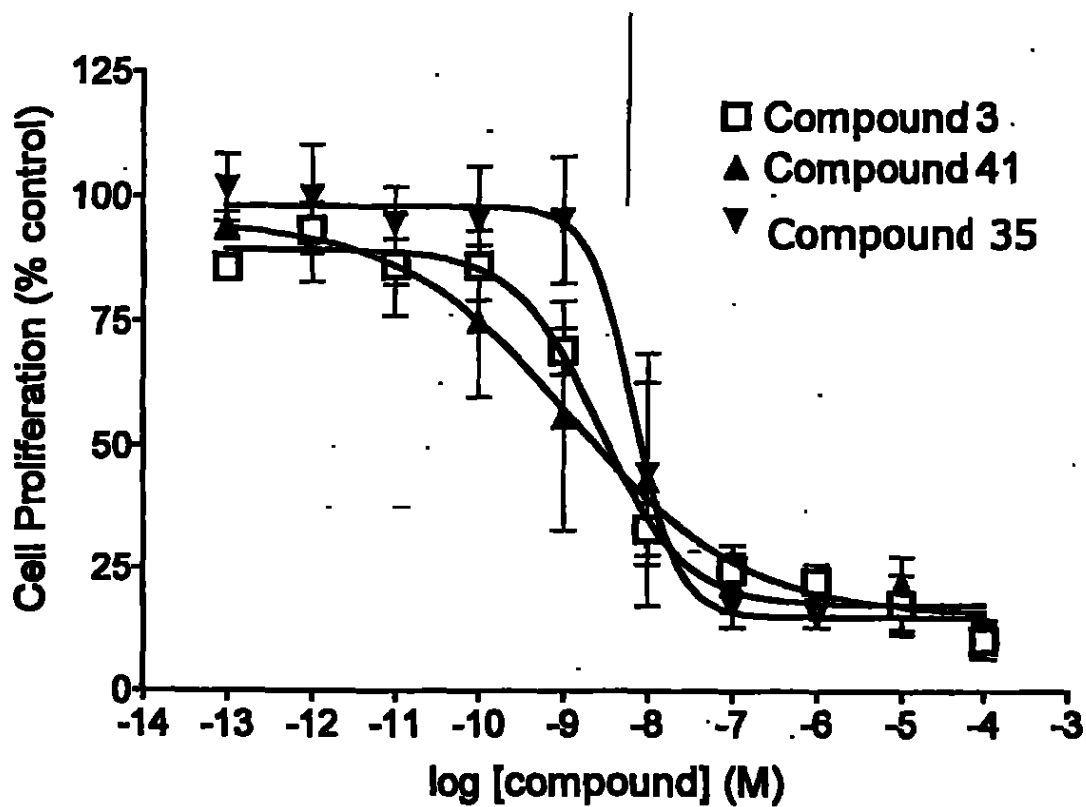
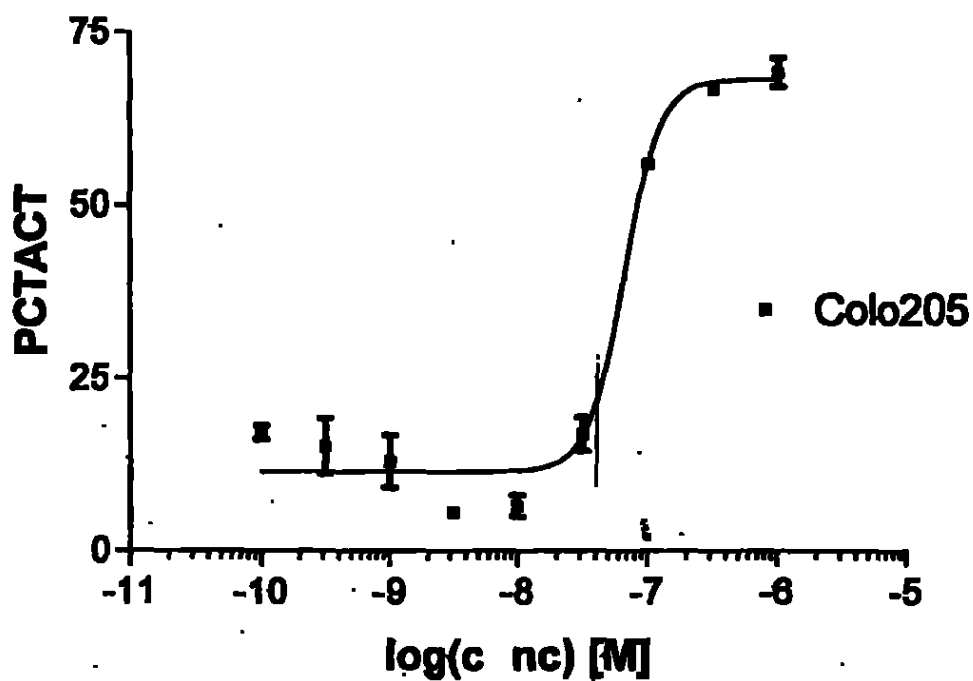


Fig. 14



WO 2005/097107

PCT/DK2005/000244

Fig. 15

10/13

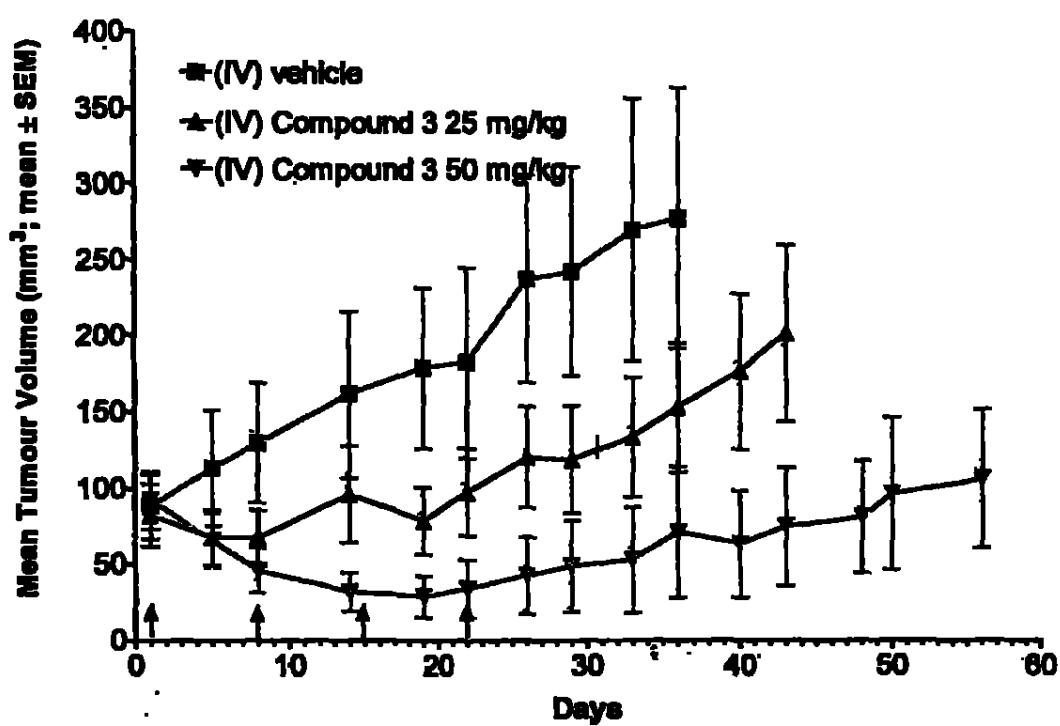
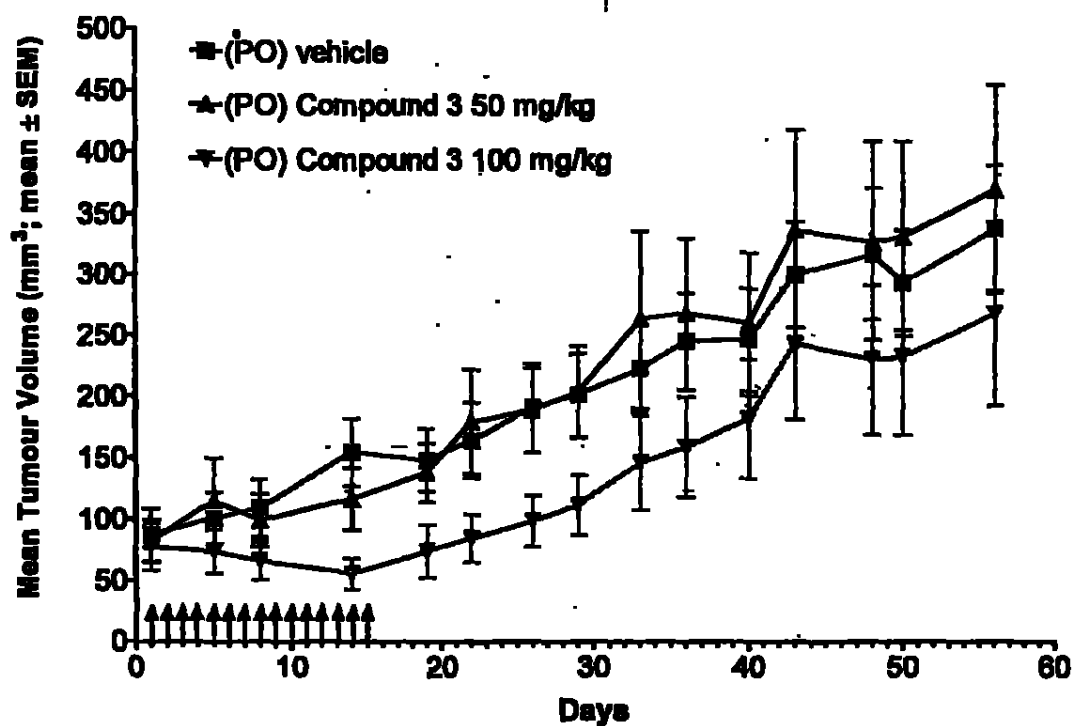


Fig. 16

11/13

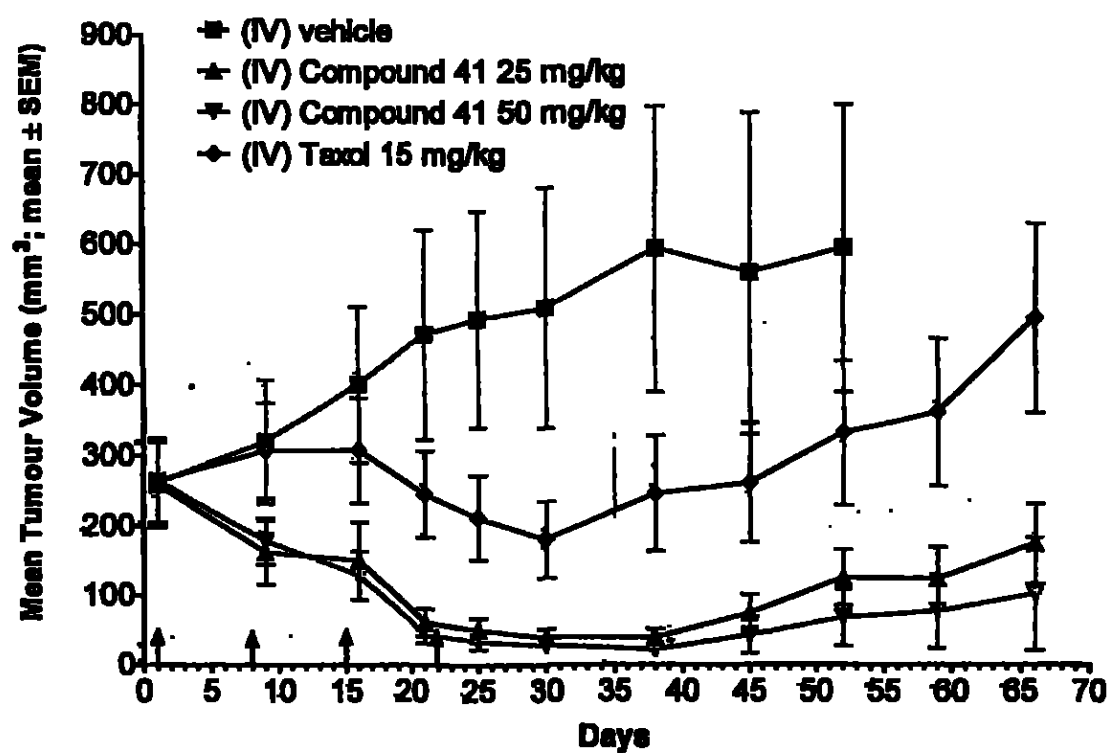
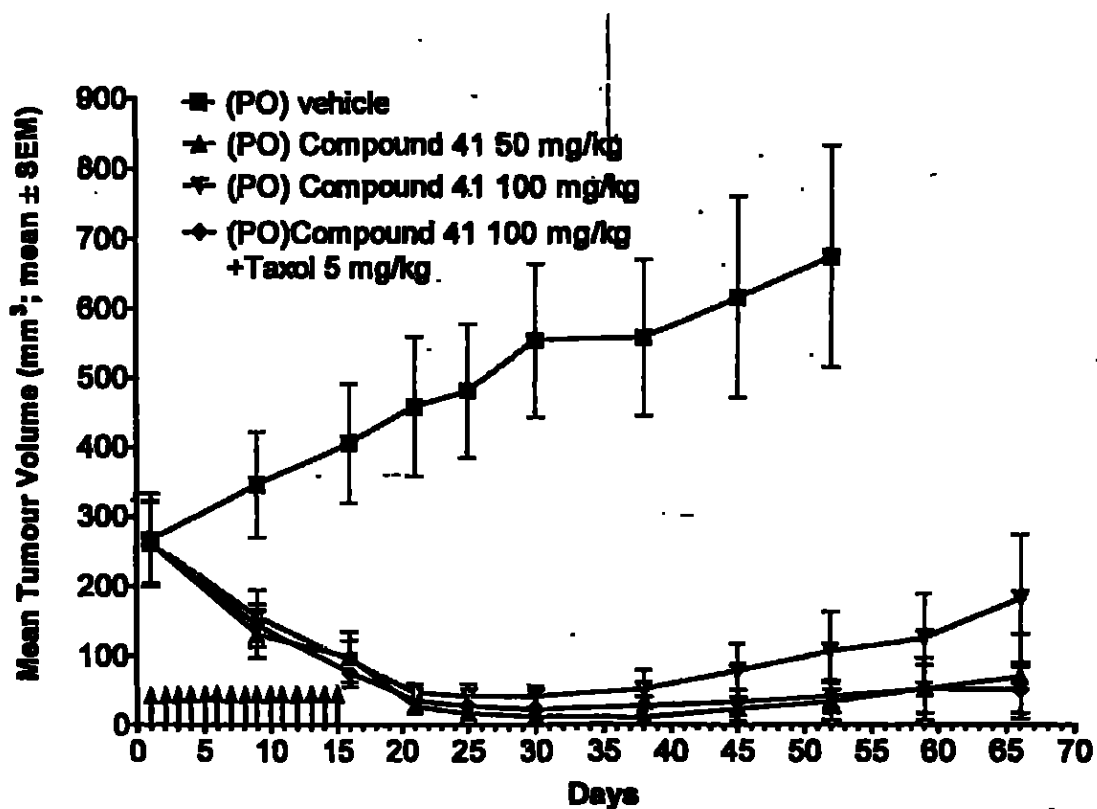


Fig. 17

12/13

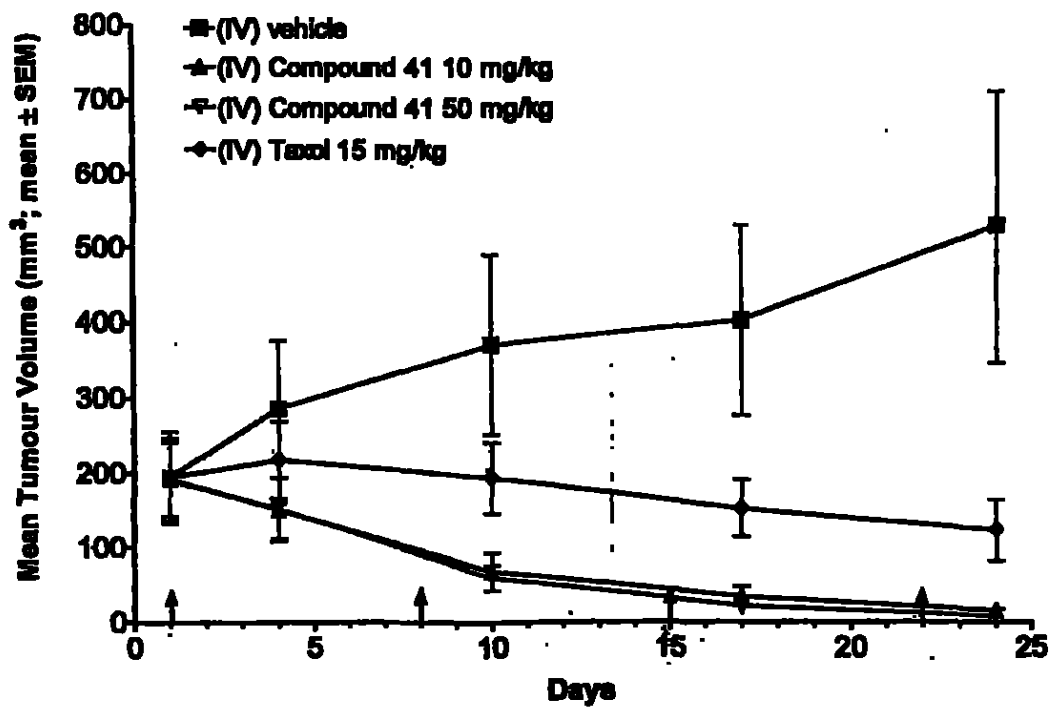
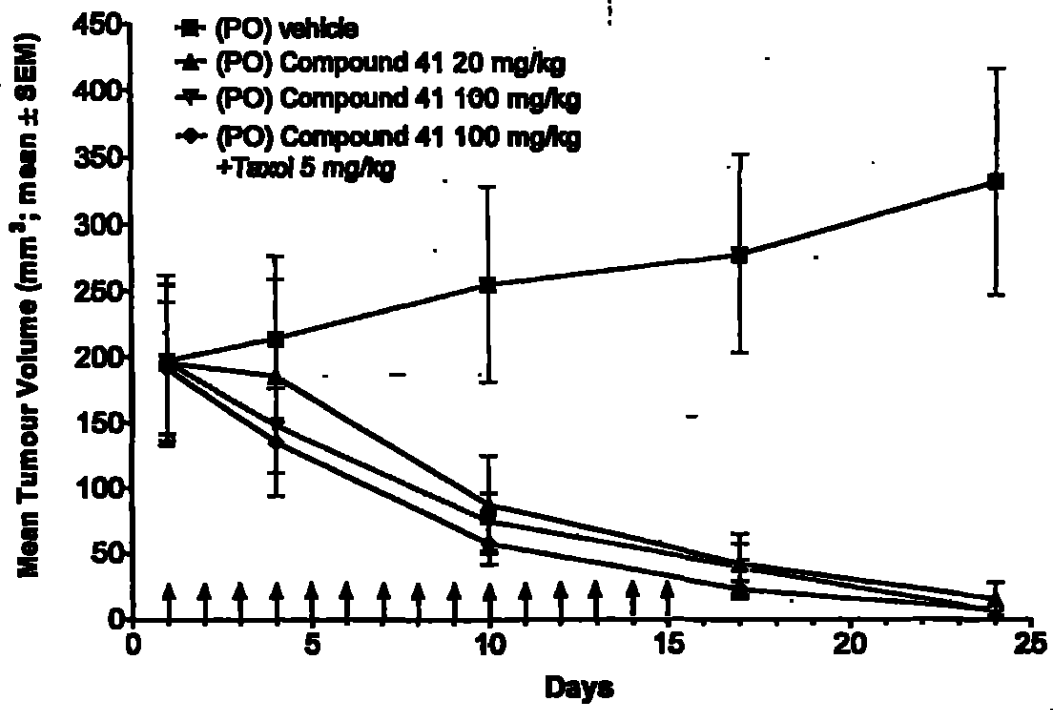
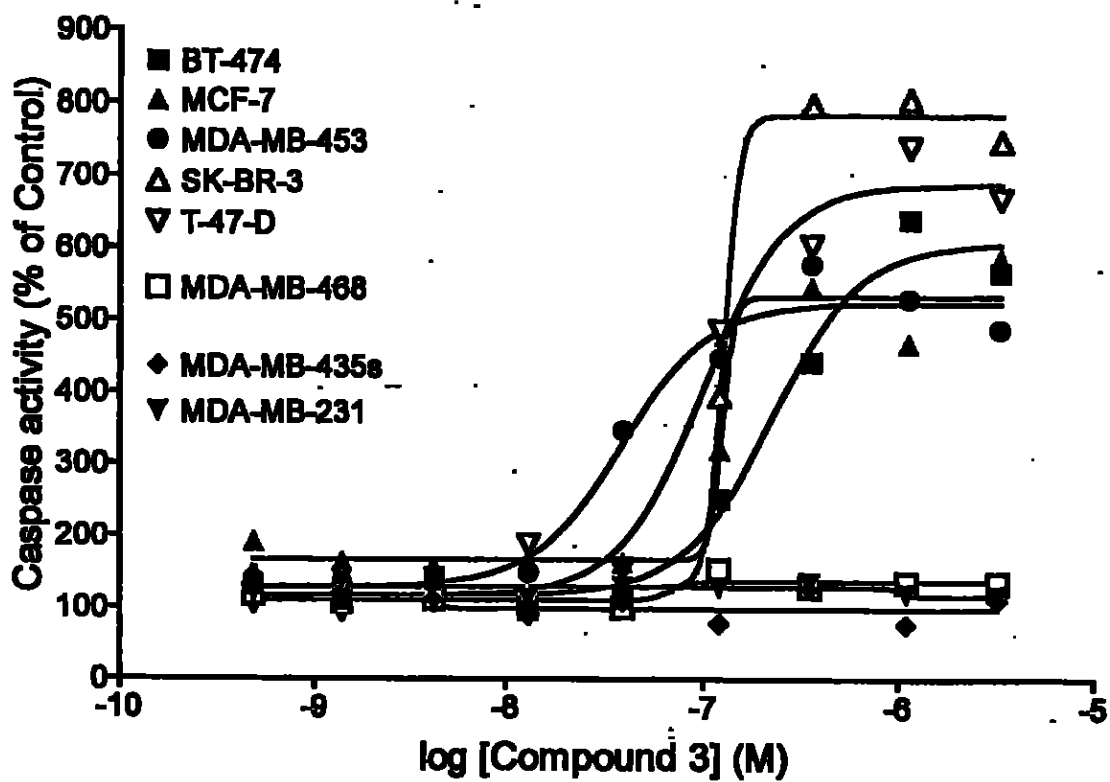


Fig. 18

13/13



**COMPUESTOS DE DIFENIL-OX-INDOL-2-ONA Y SU US EN EL
TRATAMIENTO DEL CANCER**

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos de 3,3-difenil-1,3-dihidro-indol-2-ona sustituida y al uso de estos compuestos para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un mamífero.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La patente norteamericana No. 1,624,675 describe derivados de O-O-diacilo de difenolisatina y que estos compuestos poseen propiedades laxantes.

 Mientras que la inhibición de la síntesis de proteínas inhibe la proliferación celular, las células
15 cancerosas altamente proliferativas pueden ser más sensibles que las células normales a la inhibición de la síntesis de proteínas debido a que muchos oncogenes y proteínas reguladoras del crecimiento que se requieren para la proliferación celular efectiva son codificados por los ARNm
20 traducidos ineficientemente y son dependientes de los factores de iniciación de la traducción eucariótica (Aktas y colaboradores (1998) Proc Natl Acad Sci 95, 8280 y referencias en el mismo).

 La síntesis de proteínas es regulada en respuesta a
25 la tensión celular, la cual puede ser inducida por retos

ambientales o fisiológicos (tales como hipoxia, privación de aminoácidos o nutrientes) carga de calcio intracelular e inhibición de la glicosilación de proteínas. Por ejemplo, los factores de tensión celulares tales como clotrimazol, 3,3-
5 difeniloxindol, tapsigargina, tunicamicina y arsenita (Aktas y colaboradores (1998) Proc Natl Acad Sci 95, 8280; Brewer y colaboradores (1999) Proc Natl Acad Sci 96, 8505-8510; Harding y colaboradores (2000) Molecular Cell 5, 897-904; Natarajan y colaboradores (2004) J Med Chem 47, 1882-1885)
10 actúan como inhibidores de iniciación de la traducción de proteínas, reduciendo tanto la síntesis de proteínas como la proliferación celular.

La posibilidad que los inhibidores de iniciación de la traducción de proteínas pueden tener potencial como
15 fármacos anticancerosos ha sido descrita previamente (Aktas y colaboradores (1998) Proc Natl Acad Sci 95; Natarajan y colaboradores (2004) J. Med. Chem 47, 1882-1885; Natarajan y colaboradores (2004) J. Med. Chem 47, 4979-4982). Los documentos de Natarajan describen además las 3,3-diaryl-1,3-
20 dihidroindol-2-onas las cuales inhiben potencialmente la traducción de proteínas.

La síntesis de proteínas también es regulada por la vía mTOR, proporcionando otra unión a un estado de nutrientes y aminoácidos (Harris & Lawrence (2003) ScienceSTKE (212)
25 re15; Nave y colaboradores (1999) Biochem J 344, 427; Beaunet

y colaboradores (2003) Biochem J 372, 555-566; Inoki y colaboradores (2003) Cell 115, 577-590). Esta vía también está enlazada a la regulación del complejo de iniciación de la traducción de proteínas. (Cherkasova & Hinnebusch (2003) Genes & Dev 17, 859-872; Kubota y colaboradores (2003) J Biol Chem 278, 20457). La inhibición de la señalización de mTOR inhibe la proliferación de líneas de células cancerosas (Noh y colaboradores (2004) Clinical Cancer Research 10, 1013-1023; Yu y colaboradores (2001) Endocrine-Related Cancer 8, 249-258) y ha sido propuesta como un objetivo para la terapia del cáncer (Huang & Houghton (2003) Curr Opin Pharmacol 3, 371-377).

El compuesto líder entre los compuestos de 3,3-diaril-1,3-dihidroindol-2-ona del primer documento de Natarajan y colaboradores (Natarajan y colaboradores (2004) J. Med. Chem 47, 1882-1885) es la 3-(2-hidroxi-5-t-butil-fenil)-3-fenil-1,3-dihidroindol-2-ona.

El documento US 2004/0242563 A1 describe compuestos de difenil-indanona, indano e indol sustituidos y análogos de los mismos que son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades caracterizadas por la proliferación celular anormal.

Sin embargo, aún existe la necesidad de compuestos mejorados que sean capaces de inhibir el crecimiento descontrolado de células cancerosas, en particular compuestos

que exhiban una inhibición selectiva de la proliferación de células cancerosas.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere al uso de una subclase escasamente estudiada hasta ahora de los compuestos de 3,3-difenil-1,3-dihidroindol-2-ona en los cuales las porciones de fenilo son para-sustituidas por vía de heteroátomos particulares, en particular por vía de átomos de
10 oxígeno, que llevan en particular grupos hidroxí.

De esta manera, un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la fórmula general (I) como se define en este documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un mamífero,
15 véase la reivindicación 1.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto como se define en este documento para el uso como un medicamento, con la condición que el compuesto no sea uno seleccionado del la 3,3-bis-(4-hidroxí-fenil)-1,3-
20 dihidro-indol-2-ona y el éster 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenílico de ácido acético, reivindicación 30.

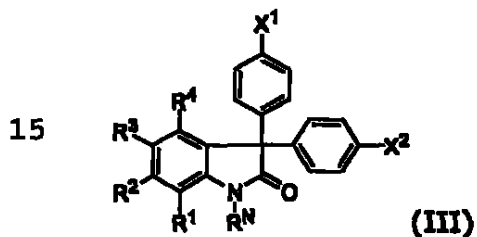
Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un compuesto novedoso de la fórmula general (I) o
25 (II), véase las reivindicaciones 31 y 32.

Un aspecto aún adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, véase la reivindicación 33.

Un aspecto aún adicional de la presente invención se refiere a un método para tratar a un mamífero que sufre de o que es susceptible al cáncer.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

La figura 1: muestra los resultados de los estudios de proliferación celular utilizando los compuestos descritos en la sección de ejemplos que corresponden a la siguiente fórmula (III) (Ejemplo 2):



La figura 2: muestra los resultados de los experimentos de la síntesis de proteínas utilizando el compuesto 3 en las líneas de células cancerosas de mama humana MDA-468 y MDA-231 (Ejemplo 3).

La figura 3: ilustra las vías del Control de Traducción (del catálogo Cell Signaling Technology 2003-2004).

La figura 4: muestra los análisis de

inmunotransferencia Western realizados sobre las proteínas implicadas en el control de la traducción utilizando las células MDA-468 (incubación con el compuesto durante 24 horas). 1: DMSO (0.08%); 2: Compuesto 3 (200 nM); 2: 5 Compuesto 3 (2 μ M); 4: otro (2 μ M); 5: Rapamicina (100 nM); y 6: LY294002 (10 μ M) (Ejemplo 4).

La figura 5: muestra los análisis de inmunotransferencia Western realizados sobre las proteínas implicadas en el control de la traducción comparando las 10 células MDA-468 y MDA-231 (incubación durante 48 horas). 1: DMSO (0.08%); 2: Compuesto 3 (200 nM); 4: otro (2 μ M); 5: Rapamicina (100 nM); y 6: LY294002 (10 μ M) (Ejemplo 4).

La figura 6: ilustra los resultados de experimentos de xenoinjertos de células cancerosas de próstata humana PC3M 15 utilizando el compuesto 3 (Ejemplo 5).

La figura 7: muestra el efecto del compuesto 3 en un ensayo de proliferación celular utilizando un panel de líneas de células cancerosas de mama humana en un medio que contenía 1% de FBS. PCTACT corresponde a la inhibición del 20 crecimiento con relación a terfenidina 50 μ M (100 PCTACT) (Ejemplo 6).

La figura 8: muestra el efecto del compuesto 3 sobre la proliferación de la línea de células epiteliales de mama humana no transformadas MCF10A. PCTACT corresponde a la 25 inhibición del crecimiento con relación a terfenidina 50 μ M

(100 PCTACT) (Ejemplo 6).

La figura 9: muestra el efecto del compuesto 3 en un ensayo de proliferación celular utilizando un panel de líneas de células cancerosas de mama humana en un medio que contenía 10% de FBS. PCTACT corresponde a la inhibición del crecimiento con relación a terfenidina 50 μ M (100 PCTACT) (Ejemplo 6).

La figura 10: muestra el efecto del compuesto 21 en un ensayo de proliferación celular utilizando un panel de líneas de células cancerosas de mama en un medio que contenía 10% de FBS (excepto MCF10A que se desarrolla en un medio MEGM libre de suero). PCTACT corresponde a la inhibición del crecimiento con relación a terfenidina 50 μ M (100 PCTACT) (Ejemplo 6).

La figura 11: muestra el efecto del oxifenisatina en un ensayo de proliferación celular utilizando un panel de líneas de células cancerosas de mama en un medio que contenía 10% de FBS (excepto MCF10A que se desarrolla en un medio MEGM libre de suero). PCTACT corresponde a la inhibición del crecimiento con relación a terfenidina 50 μ M (100 PCTACT) (Ejemplo 6).

La figura 12: muestra el efecto de los compuestos 3 y 21 y oxifenisatina en un ensayo de proliferación celular utilizando un panel de líneas de células cancerosas de próstata en un medio que contenía 10% de FBS. PCTACT

corresponde a la inhibición del crecimiento con relación a terfenidina 50 μ M (100 PCTACT) (Ejemplo 6).

La figura 13: muestra el efecto de los compuestos 3 y 41 en un ensayo de proliferación celular utilizando las 5 líneas de células cancerosas de próstata PC3 en un medio que contenía 10% de FBS (Ejemplo 6).

La figura 14: muestra los resultados del ensayo de proliferación celular que muestra el efecto del compuesto 3 sobre la línea de células cancerosas de colon Colo205 en un 10 medio que contenía 10% de FBS. PCTACT corresponde a la inhibición del crecimiento con relación a terfenidina 50 μ M (100 PCTACT) (Ejemplo 6).

La figura 15: ilustra que el compuesto 3 reduce la velocidad del crecimiento de las células tumorales MDA-MB-468 15 en experimentos de xenoinjerto de una manera relacionada con la dosis cuando se administran como una monoterapia por la ruta ya sea PO o IV. Además, se observa una regresión del tumor utilizando las dosis más altas del compuesto 3 (Ejemplo 7).

20 La figura 16: ilustra que el compuesto 41 reduce la velocidad del crecimiento de células tumorales de cáncer de mama humana MDA-MB-468 en experimentos de xenoinjerto e induce la regresión del tumor en todas las dosis sometidas a prueba cuando se administran como una monoterapia por la ruta 25 ya sea PO o IV. El efecto es más pronunciado que después de

la administración de paclitaxel (Ejemplo 7).

La figura 17: ilustra que el compuesto 41 reduce la velocidad del crecimiento de células tumorales de cáncer de mama humana MCF-7 en experimentos de xenoinjerto e induce la regresión del tumor en todas las dosis sometidas a prueba cuando se administran como una monoterapia por la ruta ya sea PO o IV. El efecto es más pronunciado que después de la administración de paclitaxel (Ejemplo 8).

La figura 18: ilustra que el compuesto 3 estimula la actividad de caspasa en la mayoría de líneas de células cancerosas de mama humana, indicando que el compuesto exhibe actividad pro-apoptótica (Ejemplo 9).

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

15

Compuestos para el tratamiento del cáncer en un mamífero

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos particulares para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un mamífero.

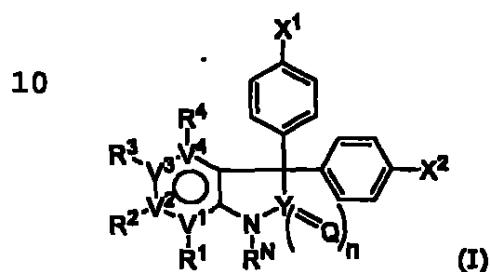
20

El término cáncer es para describir típicamente el crecimiento celular que no se encuentra bajo un control estricto. En una modalidad de la invención, el tratamiento de cánceres en el cual la inhibición de la síntesis de proteínas y/o la inhibición de la activación de la vía mTOR es un método efectivo para reducir el crecimiento celular. Los

25

ejemplos de estos cánceres son cáncer de mama, cáncer renal, mieloma múltiple, leucemia, glioblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de próstata, sarcoma de tejido suave, sarcoma colorrectal, carcinoma gástrico, carcinoma de células
5 escamosas de la cabeza y el cuello, cáncer uterino, cervical, melanoma, linfoma y pancreático.

Los compuestos útiles tienen la fórmula general (I), específicamente



en donde

15 V^1 , V^2 , V^3 y V^4 se seleccionan independientemente de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno no cuaternario, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y donde V^4 puede seleccionarse además de un enlace, de manera que $-V^1-V^2-V^3-V^4-$ junto con los átomos a los cuales están unidos V^1 y V^4 forman un anillo
20 aromático o heteroaromático;

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , cuando están unidos a un átomo de carbono, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, hidroxilo, alcoxi
25 de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente,

100

alqueniloxi de 2 a 6 átomos de carbono sustituido
opcionalmente, carboxi, alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de
carbono sustituido opcionalmente, alquilcarbonilo de 1 a 6
átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarboniloxi
5 de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, formilo,
amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carbamoilo, mono- y
di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alquilcarbonilamino de 1 a 6
átomos de carbono, alquilsulfonilamino de 1 a 6 átomos de
carbono, ciano, carbamido, mono- y di(alquil C₁-
10 C₆)aminocarbonilamino, alcanoiloxi de 1 a 6 átomos de
carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono,
alquilsulfinilo de 1 a 6 átomos de carbono, aminosulfonilo,
mono- y di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo, nitro, alquiltio de 1
a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, arilo,
15 ariloxi, arilcarbonilo, arilamino, heterociclilo,
heterocicliloxi, heterociclilamino, heterociclilcarbonilo,
heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilamino,
heteroarilcarbonilo y halógeno, donde cualquier alquilo de 1
a 6 átomos de carbono como un sustituyente de amino es
20 sustituido opcionalmente por hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos
de carbono, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi,
alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono,
alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno(s)
y en donde cualquier arilo, heterociclilo y heteroarilo puede
25 ser sustituido opcionalmente;

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , cuando están unidos a un átomo de nitrógeno, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, formilo, mono- y di(alquil C_1 - C_6)aminocarbonilo, amino, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, mono- y di(alquil C_1 - C_6)amino, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo, ariloxi, arilcarbonilo, arilamino, heterociclilo, heterociclioxi, heterociclilcarbonilo, heterociclilamino, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilcarbonilo y heteroarilamino; donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como un sustituyente de amino es sustituido opcionalmente por hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C_1 - C_6)amino, carboxi, alquicarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno(s) y en donde cualquier arilo, heterociclilo y heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente;

o R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo, por ejemplo un anillo aromático, un anillo carbocíclico, un anillo heterocíclico o un anillo heteroaromático, en particular un anillo aromático, un anillo

heterocíclico o un anillo heteroaromático;

x¹ y x² se seleccionan independientemente de halógeno, hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono

5 sustituido opcionalmente, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, mono- y di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilamino, alcanoiloxi de 1 a 6 átomos de carbono, mercapto, alquiltio de 1 a 6 átomos de

10 carbono sustituido opcionalmente, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, mono- y di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo, ariloxi, arilamino, heterocicliloxi, heterociclilamino, heteroariloxi y heteroarilamino, donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como un sustituyente de amino o azufre

15 es sustituido opcionalmente por hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno(s) y en donde cualquier arilo, heterociclilo y heteroarilo puede

20 ser sustituido opcionalmente;

>Y(=Q)_n se selecciona de >C=O, >C=S, >S=O y >S(=O)₂; y

R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente,

25 alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido

opcionalmente, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, formilo, mono- y di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, amino, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, alquilsulfonilo de 5 1 a 6 átomos de carbono y alquilsulfinilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como un sustituyente de amino es sustituido opcionalmente por hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6 10 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno(s).

También están incluidos en la clase de compuestos de la fórmula (I) las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Una variante de los compuestos de la fórmula (I) son aquellos en donde cada uno de los anillos de benceno a los cuales están unidos X¹ y X² pueden ser sustituidos adicionalmente por uno, dos, tres o cuatro átomo de flúor, en particular cada anillo de benceno al cual están unidos X¹ y 20 X² es sustituido por dos átomos de flúor en las posiciones orto con relación a los sustituyentes X¹ y X², respectivamente.

Definiciones

25 En el presente contexto, el término "alquilo de 1 a

6 átomos de carbono" se propone para referirse a un grupo hidrocarburo lineal, cíclico o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, iso-propilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo y el
5 término "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" se propone para cubrir los grupos hidrocarburo lineales, cíclicos o ramificados que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, iso-propilo, ciclopropilo, butilo, iso-butilo, terc-butilo, ciclobutilo.

10 De manera similar, el término "alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono" se propone para cubrir los grupos hidrocarburo lineales, cíclicos o ramificados que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que comprenden un enlace insaturado. Los ejemplos de grupos alquenilo son vinilo, alilo, butenilo,
15 pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, heptadecaenilo. Los ejemplos preferidos de alquenilo son vinilo, alilo, butenilo, especialmente alilo.

En el presente contexto, es decir en conexión con los términos "alquilo", "alcoxi" y "alquenilo", el término
20 "sustituido opcionalmente" se propone para referirse a que el grupo en cuestión puede ser sustituido una o varias veces, preferiblemente 1-3 veces, por un grupo(s) seleccionado(s) de hidroxí (el cual cuando está unido a un átomo de carbono insaturado puede estar presente en la forma ceto
25 tautomérica), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (es decir

alquil-oxi de 1 a 6 átomos de carbono), alquenciloxi de 2 a 6 átomos de carbono, carboxi, oxo (formando una funcionalidad ceto o aldehído), alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, formilo, arilo, 5 ariloxi, arilamino, arilcarbonilo, ariloxicarbonilo, arilcarboniloxi, arilaminocarbonilo, arilcarbonilamino, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilamino, heteroarilcarbonilo, heteroariloxicarbonilo, heteroarilcarboniloxi, heteroarilaminocarbonilo, 10 heteroarilcarbonilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterociclilcarbonilo, heterocicliloxicarbonilo, heterociclilcarboniloxi, heterociclilaminocarbonilo, heterociclilcarbonilamino, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carbamoilo, mono- y di(alquil 15 C₁-C₆)aminocarbonilo, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, guanidino, carbamido, alquil-sulfonil-amino de 1 a 6 átomos de carbono, aril-sulfonil-amino, heteroaril-sulfonil-amino, alcanciloxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquil-sulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil-sulfinilo 20 de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfoniloxi de 1 a 6 átomos de carbono, nitro, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono y halógeno, donde cualquier arilo, heteroarilo y heterociclilo puede ser sustituido como se describe específicamente a continuación para arilo, heteroarilo y heterociclilo y donde 25 cualquier sustituyente representante de alquilo, alcoxi y

similares puede ser sustituido por hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o 5 halógeno(s).

Típicamente, los sustituyentes se seleccionan de hidroxí (el cual cuando está unido a un átomo de carbono insaturado puede estar presente en la forma ceto tautomérica), alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono (es decir 10 alquil-oxi de 1 a 6 átomos de carbono), alqueniloxi de 2 a 6 átomos de carbono, carboxi, oxo (formando una funcionalidad ceto o aldehído), alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, formilo, arilo, ariloxi, arilamino, arilcarbonilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilamino, 15 heteroarilcarbonilo, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterociclilcarbonilo, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino; carbamoilo, mono- y di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, amino-alquil-aminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino-alquil- 20 aminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, guanidino, carbamido, alquil-sulfonil-amino de 1 a 6 átomos de carbono, alquil-sulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil-sulfinilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquiltio de 1 a 6 átomos de 25 carbono, halógeno, donde cualquier arilo, heteroarilo y

heterociclilo puede ser sustituido como se describe específicamente a continuación para arilo, heteroarilo y heterociclilo.

En algunas modalidades, los sustituyentes se seleccionan de hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquilo C_1-C_6)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno.

El término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

En el presente contexto, el término "arilo" se propone para referirse a un anillo o sistemas de anillos carboxíclicos completa o parcialmente aromáticos, tales como fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, antracilo, fenantracilo, pirenilo, benzopirenilo, fluorenilo y xantenilo, entre los cuales fenilo es un ejemplo preferido.

El término "heteroarilo" se propone para referirse a un anillo o sistemas de anillos carbocíclicos completa o parcialmente aromáticos donde uno o más de los átomos de carbono han sido reemplazados por heteroátomos, por ejemplo átomos de nitrógeno ($=N-$ o $-NH-$), azufre y/u oxígeno. Los ejemplos de estos grupos heteroarilo son oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, coumarilo, furanilo, tienilo,

quinolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzodiazolilo, benzooxazolilo, ftalazinilo, ftalanilo, triazolilo, tetrazolilo, isoquinolilo, acridinilo, carbazolilo, dibenzazepinilo, indolilo, benzopirazolilo, fenoxazonilo. Los
5 grupos heteroarilo particularmente interesantes son bencimidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, furilo, tienilo, quinolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoquinolilo, indolilo en
10 particular bencimidazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, quinolilo, tetrazolilo e isoquinolilo.

El término "heterociclilo" se propone para referirse a un anillo o sistema de anillos carbocíclicos no
15 aromáticos donde uno o más de los átomos de carbono han sido reemplazados por heteroátomos, por ejemplo átomos de nitrógeno (=N- o -NH-), azufre y/u oxígeno. Los ejemplos de estos grupos heterociclilo (nombrados de acuerdo con los anillos) son imidazolidina, piperazina, hexahidropiridazina,
20 hexahidropirimidina, diazepano, diazocano, pirrolidina, piperidina, azepano, azocano, aziridina, azirina, azetidina, pirolina, tropano, oxazinano (morfolina), azepina, dihidroazepina, tetrahidroazepina y hexahidroazepina, oxazolano, oxazepano, oxazocano, tiazolano, tiazinano,
25 tiazepano, tiazocano, oxazetano, diazetano, tiazetano,

tetrahidrofurano, tetrahidropirano, oxepano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, tiepano, ditiano, ditiepano, dioxano, dioxepano, oxatiano, oxatiepano. Los ejemplos más interesantes son tetrahidrofurano, 5 imidazolidina, piperazina, hexahidropiridazina, hexahidropirimidina, diazepano, diazocano, pirrolidina, piperidina, azepano, azocano, azetidina, tropano, oxazinano (morfolina), oxazolano, oxazepano, tiazolano, tiazinano y tiazepano, en particular tetrahidrofurano, imidazolidina, 10 piperazina, hexahidropiridazina, hexahidropirimidina, diazepano, pirrolidina, piperidina, azepano, oxazinano (morfolina) y tiazinano.

En el presente contexto, es decir en conexión con los términos "arilo", "heteroarilo", "heterociclilo" y 15 similares (por ejemplo, "ariloxi", "heteroarilcarbonilo" etcétera), el término "sustituido opcionalmente" se propone para referirse a que el grupo en cuestión puede ser sustituido una o varias veces, preferiblemente 1-5 veces, en particular 1-3 veces, por un(os) grupo(s) seleccionado(s) de 20 hidroxí (el cual cuando está presente en un sistema de enol puede ser representado en la forma ceto tautomérica), alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alqueniloxi de 2 a 6 átomos de carbono, oxo (el cual puede ser representado en la forma enol tautomérica), 25 carboxi, alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono,

alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, formilo, arilo, ariloxi, arilamino, ariloxicarbonilo, arilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilamino, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino; carbamoilo, mono- y di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, 5 amino-alquil-aminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino-alquil-aminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, guanidino, carbamido, alcanoiilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil-sulfonil-amino de 1 a 6 átomos de carbono, 10 aril-sulfonil-amino, heteroaril-sulfonil-amino, alquil-sulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil-sulfinilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfoniloxi de 1 a 6 átomos de carbono, nitro, sulfanilo, amino, amino-sulfonilo, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino-sulfonilo, dihalógeno-alquilo de 1 a 4 15 átomos de carbono, trihalógeno-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, donde los sustituyentes representantes de arilo y heteroarilo pueden ser sustituidos 1-3 veces por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, nitro, ciano, amino o halógeno y cualquier 20 sustituyente representante de alquilo, alcoxi y similares puede ser sustituido por hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alqueniloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, alquiltio de 1 a 6 átomos de 25 carbono, alquil-sulfonil-amino de 1 a 6 átomos de carbono o

guanidino.

Típicamente, los sustituyentes se seleccionan de hidroxí, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, oxo (el cual puede ser representado en la
5 forma enol tautomérica), carboxi, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, formilo, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino; carbamoilo, mono- y di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, amino-alquil-aminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, guanidino,
10 carbamido, alquil-sulfonil-amino de 1 a 6 átomos de carbono, aril-sulfonil-amino, heteroaril-sulfonil-amino, alquil-sulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquil-sulfinilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfoniloxi de 1 a 6 átomos de carbono, sulfanilo, amino, amino-sulfonilo, mono- y di(alquil
15 C₁-C₆)amino-sulfonilo o halógeno, donde cualquier sustituyente representante de alquilo, alcoxi y similares puede ser sustituido por hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alqueniloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a
20 6 átomos de carbono, halógeno, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, alquil-sulfonil-amino de 1 a 6 átomos de carbono o guanidino. En algunas modalidades, los sustituyentes se seleccionan de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C₁-
25 C₆)amino, sulfanilo, carboxi o halógeno, donde cualquier

sustituyente representante de alquilo, alcoxi y similares puede ser sustituido por hidroxi, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 5 6 átomos de carbono, halógeno, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono, alquil-sulfonil-amino de 1 a 6 átomos de carbono o guanidino.

El término "profármaco" utilizado en este documento se propone para referirse a un derivado de un compuesto de la 10 fórmula (I) el cual - con la exposición a condiciones fisiológicas - liberará un compuesto de la fórmula (I) el cual entonces será capaz de exhibir la acción biológica deseada. Los ejemplos de profármacos son ésteres (éster de ácido carboxílico, ésteres de fosfato, ésteres de ácido 15 sulfúrico, etcétera), éteres lábiles en ácido, acetales, cetales, etcétera.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se propone para incluir las sales de adición de ácido y sales básicas. Los ejemplos ilustrativos de sales de adición de 20 ácidos son sales farmacéuticamente aceptables que están formadas con ácidos no tóxicos. Los ejemplos de estas sales orgánicas son aquellas con ácido maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, 25 tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico,

mandélico, cinnámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencensulfónico y teofilina-acético, así como también las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina. Los ejemplos de
5 estas sales inorgánicas son aquellas con ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico. Los ejemplos de sales básicas son sales donde el contraión (restante) se selecciona de metales alcalinos, tales como sodio y potasio, metales alcalinotérreos, tales como iones de
10 calcio y amonio ($N(R)_3R'$, donde R y R' designan independientemente alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, arilo sustituido opcionalmente o heteroarilo sustituido opcionalmente). Las
15 sales farmacéuticamente aceptables son, por ejemplo, aquellas descritas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. Ed. Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mack Publishing Company, Easton, PA, E.U.A., 1985 y las ediciones más recientes y en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. De esta manera, el
20 término "una sal de adición de ácido o una sal básica del mismo" utilizado en este documento se propone para comprender estas sales. Además, los compuestos así como también cualquier producto intermedio o materiales de partida también pueden estar presentes en forma de hidrato.

Modalidades

- Se cree que la función de V^1 , V^2 , V^3 y V^4 es principalmente de carácter amplio, es decir que es determinante para la orientación de los grupos R^1 - R^4 . Sin embargo, también se cree que la selección de un heteroátomo como uno o más de V^1 , V^2 , V^3 y V^4 puede crear interacciones dipolares con otras entidades y con lo cual tienen influencia sobre, por ejemplo, la solubilidad de los compuestos de la fórmula general (I).
- 10 V^1 , V^2 , V^3 y V^4 se seleccionan independientemente de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno no cuaternario, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y donde V^4 puede seleccionarse además de un enlace, de manera que $-V^1-V^2-V^3-V^4-$ junto con los átomos a los cuales están unidos V^1 y V^4
- 15 forman un anillo aromático o heteroaromático. Los ejemplos particularmente útiles de estos anillos aromáticos y anillos heteroaromáticos son aquellos seleccionados de un anillo de benceno, un anillo de tiofeno ($V^1=S$, $V^2=V^3=C(-)$ y $V^4=\text{enlace}$; $V^2=S$, $V^1=V^3=C(-)$ y $V^4=\text{enlace}$; o $V^3=S$, $V^1=V^2=C(-)$ y $V^4=\text{enlace}$),
- 20 un anillo de furano ($V^1=O$, $V^2=V^3=C(-)$ y $V^4=\text{enlace}$; $V^2=O$, $V^1=V^3=C(-)$ y $V^4=\text{enlace}$; o $V^3=O$, $V^1=V^2=C(-)$ y $V^4=\text{enlace}$), un anillo de pirazol ($V^1=N(-)$, $V^2=N$, $V^3=C(-)$ y $V^4=\text{enlace}$; $V^1=N$, $V^2=N(-)$, $V^3=C(-)$ y $V^4=\text{enlace}$), un anillo de imidazol ($V^1=N(-)$, $V^2=C(-)$, $V^3=N$ y $V^4=\text{enlace}$; $V^1=N$, $V^2=C(-)$, $V^3=N(-)$ y $V^4=\text{enlace}$),
- 25 un anillo de piridina ($V^1=N$, $V^2=V^3=V^4=C(-)$; $V^2=N$,

$V^1=V^3=V^4=C(-)$; $V^3=N$, $V^1=V^2=V^4=C(-)$ y $V^4=N$, $V^1=V^2=V^3=C(-)$, un
 anillo de pirimidina ($V^1=V^3=N$, $V^2=V^4=C(-)$; $V^2=V^4=N$,
 $V^1=V^3=C(-)$), pirazinas ($V^1=V^4=N$, $V^2=V^3=C(-)$), un anillo de
 piridazina ($V^1=V^2=N$, $V^3=V^4=C(-)$; $V^2=V^3=N$, $V^1=V^4=C(-)$; $V^3=V^4=N$,
 5 $V^1=V^2=C(-)$), un anillo de tiazol ($V^1=N$, $V^2=C(-)$, $V^3=S$,
 $V^4=\text{enlace}$; $V^1=S$, $V^2=C(-)$, $V^3=N$, $V^4=\text{enlace}$) y un anillo
 isotiazol ($V^1=N$, $V^2=S$, $V^3=C(-)$, $V^4=\text{enlace}$; $V^1=S$, $V^2=N$, $V^3=C(-)$,
 $V^4=\text{enlace}$; $V^1=C(-)$, $V^2=S$, $V^3=N$, $V^4=\text{enlace}$; $V^1=C(-)$, $V^2=N$, $V^3=S$,
 $V^4=\text{enlace}$).

10 El significado de V^1 , V^2 , V^3 y V^4 para cada anillo
 heteroaromático es especificado simplemente con el propósito
 de ilustrar que son posibles diversas orientaciones de los
 heteroátomos. Además, se debe entender que los anillos
 respectivos llevan los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 y R^4 (donde
 15 sea aplicable) de acuerdo con la fórmula general (I). De esta
 manera, la especificación de " $C(-)$ " y " $N(-)$ " como los
 significados posibles de V^1 , V^2 , V^3 y V^4 se hace con el
 propósito de describir que los átomos en cuestión llevan un
 sustituyente (el cual puede ser hidrógeno). La especificación
 20 de " N " significa que los átomos respectivos no llevan un
 sustituyente " R ", es decir que el sustituyente " R "
 correspondiente está ausente.

En una modalidad, $-V^1-V^2-V^3-V^4-$ junto con los átomos
 a los cuales están unidos V^1 y V^4 forman un anillo
 25 seleccionado de un anillo de benceno, un anillo de tiofeno,

un anillo de furano, un anillo de pirazol, un anillo de imidazol, un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, pirazinas y un anillo de piridazina, en particular de un anillo de benceno y un anillo de piridina donde el átomo de 5 nitrógeno representa V^3 (véase también los ejemplos). De acuerdo con la fórmula general (I), el anillo respectivo (aromático o heteroaromático) lleva los sustituyentes R^1 - R^4 (donde sea aplicable).

Se cree que los sustituyentes R^1 - R^4 (donde sea 10 aplicable) son al menos parcialmente responsables del efecto biológico, por ejemplo la capacidad de los compuestos para inhibir la proliferación celular en células cancerosas.

En una modalidad, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , cuando están unidos a un átomo de carbono, se seleccionan 15 independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, hidroxi, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquenoilo de 2 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, carboxi, 20 alcóxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, formilo, amino, mono- y di(alquil C_1 - C_6)amino, carbamoilo, mono- y di(alquil C_1 - 25 C_6)aminocarbonilo, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de

carbono, alquilsulfonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, carbamido, mono- y di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilamino, alcanoiloxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1 a 6 átomos de 5 carbono, aminosulfonilo, mono- y di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo, nitro, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente y halógeno, donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como un sustituyente de amino es sustituido opcionalmente por hidroxí, alcoxi de 1 a 10 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno(s); y R¹, R², R³ y R⁴, cuando están unidos a un átomo de nitrógeno, se seleccionan independientemente de hidrógeno, 15 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, formilo, mono- y di(alquil 20 C₁-C₆)aminocarbonilo, amino, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono y alquilsulfinilo de 1 a 6 átomos de carbono, donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como un sustituyente de amino es sustituido 25 opcionalmente por hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno(s) y en donde cualquier arilo, heterociclilo y heteroarilo puede
5 ser sustituido opcionalmente.

Más particularmente, R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente,
10 alcóxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, amino, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilamino de 1 a 6 átomos de carbono,
15 mono- y di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo y mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como un sustituyente de amino es sustituido opcionalmente por hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6
20 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno(s), tal como hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido opcionalmente, alcóxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono, sustituido
25 opcionalmente, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono

sustituido opcionalmente, amino, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, mono- y di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo y mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como un sustituyente de amino es sustituido opcionalmente por hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno(s).

Como una alternativa a lo anterior, R¹ y R², en una modalidad junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico o un anillo heteroaromático; y en otra modalidad, R¹ y R², junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, pueden formar un anillo aromático o un anillo carbocíclico.

En una variante particular, R¹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cuando V¹ es un átomo de carbono.

En una variante adicional, R² se selecciona de hidrógeno, halógeno, arilo sustituido opcionalmente, ariloxi sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente, cuando V² es un átomo de carbono.

En una variante aún adicional, R³ se selecciona de

hidrógeno, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, halógeno, ciano, arilo sustituido opcionalmente, ariloxi sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, amino, alquilcarbonilamino de 1 a 6
5 átomos de carbono, alquilsulfonilamino de 1 a 6 átomos de carbono y mono- y di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo, cuando V³ es un átomo de carbono.

En una variante todavía adicional, R⁴ es hidrógeno, cuando V⁴ es un átomo de carbono.

10 De acuerdo con la modalidad principal de la invención, se cree que los sustituyentes X¹ y X² deben incluir un heteroátomo enlazado directamente al anillo de fenilo, véase la definición adicional, anterior. (Véase también la modalidad alternativa que se describe
15 adicionalmente a continuación).

En una modalidad, X¹ y X² se seleccionan independientemente de hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, amino, mono- y
20 di(alquil C₁-C₆)amino, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, mono- y di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilamino, alcanoiloxi de 1 a 6 átomos de carbono y mono- y di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo, donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de
25 carbono como un sustituyente de amino es sustituido

opcionalmente por hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o 5 halógeno(s).

En una modalidad más preferida, X¹ y X² se seleccionan independientemente de halógeno, OR⁶, OCOR⁵, N(R⁶)₂, NHCOR⁵, NHSO₂R⁵ y NHCON(R⁶)₂, en donde R⁵ se selecciona de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido 10 opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente y cada R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente, tal como de OR⁶, OCOR⁵, N(R⁶)₂, NHCOR⁵, NHSO₂R⁵ y NHCON(R⁶)₂, en donde R⁵ se selecciona 15 de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente y cada R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente, en particular X¹ y X² 20 se seleccionan independientemente de halógeno, hidroxí, OAc, NH₂, NMe₂, NHAc, NHSO₂Me y NHCONMe₂, tal como de hidroxí, OAc, NH₂, NMe₂, NHAc, NHSO₂Me y NHCONMe₂.

Dicho lo anterior, se cree actualmente que X¹ y X² pueden ser los mismos para ambos anillos de fenilo, es decir 25 X¹=X². Esto tiene la ventaja que se obtienen compuestos

quirales. En la industria farmacéutica, el uso de fármacos quirales requiere típicamente el aislamiento de formas estereoisoméricas, individuales. Otra ventaja se observa en la ruta de síntesis. Una introducción en un solo paso de los dos grupo PhX ahorra al menos un paso de síntesis y el tiempo asociado e incrementa el rendimiento total del proceso de preparación.

Aunque no se especifica explícitamente en la fórmula general (I), se cree que la introducción de átomos de flúor en los anillos de benceno puede proporcionar ciertas ventajas. De esta manera, como se definiera anteriormente, una variante de los compuestos son aquellos en donde cada uno de los anillos de benceno a los cuales están unidos X^1 y X^2 puede ser sustituido adicionalmente por uno, dos, tres o cuatro átomos de flúor, en particular cada anillo de benceno al cual están unidos X^1 y X^2 es sustituido por dos átomos de flúor en las posiciones orto con relación a los sustituyentes X^1 y X^2 , respectivamente.

El elemento estructural $>Y(=Q)_n$ no se considera particularmente crítico. Sin embargo, por razones sintéticas, se prefiere que Y sea un átomo de carbono y Q sea un átomo de oxígeno, es decir que $>Y(=Q)_n$ sea $>C=O$. En una alternativa, Y es un átomo de azufre, n es 2 y cada Q es un átomo de oxígeno, es decir que $>Y(=Q)_n$ es $>S(=O)_2$.

Se cree que R^N se puede seleccionar de una amplia

variedad de sustituyentes. Sin embargo, se cree actualmente que puede ser ventajoso si R^N se selecciona de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino y alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono. Son mucho más
5 preferidas las modalidades en donde R^N es hidrógeno (véase la figura 1).

En vista de lo anterior, y en vista del conjunto actual de datos biológicos, se postula que ciertas subclases de compuestos pueden exhibir ventajas particulares, véase las
10 subclases definidas en lo siguiente:

(a) Una subclase de compuestos son aquellos en donde V^1 , V^2 , V^3 , V^4 son todos un átomo de carbono, $>Y(=Q)_n$ es $>C=O$, y R^N es hidrógeno.

En una primera modalidad de la misma, R^4 es
15 hidrógeno; en particular, tanto R^3 como R^4 son hidrógeno.

En una segunda modalidad dentro de la subclase, la cual se puede combinar con la primera modalidad, R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R^2 es halógeno, por ejemplo R^1 es metilo y R^2 es cloro.

20 En una tercera modalidad dentro de esta subclase, la cual se puede combinar con la primera modalidad, R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un anillo, por ejemplo un anillo aromático, un anillo carbocíclico, un anillo heterocíclico o un anillo
25 heteroaromático, en particular un anillo aromático o un

anillo carbocíclico.

En una cuarta modalidad dentro de esta subclase, la cual se puede combinar con las modalidades anteriores, cada uno de X^1 y X^2 se selecciona independientemente de halógeno, 5 hidroxí, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, amino y dimetilamino.

En una quinta modalidad dentro de esta subclase, la cual se puede combinar con la primera modalidad, R^1 , R^2 y R^4 son todos hidrógeno.

10 En una sexta modalidad dentro de esta subclase, la cual se puede combinar con la quinta modalidad, R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno (tal como flúor, cloro, bromo, yodo), nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (tal como metilo), alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono (tal como 15 metoxi), trifluorometoxi, amino, carboxi y dimetilaminocarbonilo, en particular hidrógeno, halógeno (tal como flúor, cloro, bromo, yodo), nitro, metilo, metoxi y amino.

En una séptima modalidad dentro de esta subclase, 20 la cual se combina con la quinta o sexta modalidad, cada uno de X^1 y X^2 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxí, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, amino y dimetilamino.

En una octava modalidad dentro de esta subclase, 25 R^2 , R^3 y R^4 son todos hidrógeno.

En una novena modalidad dentro de esta subclase, la cual se puede combinar con la octava modalidad, R^1 se selecciona de flúor, cloro, bromo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (tal como metilo o terc-butilo), trifluorometilo, 5 alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono (tal como metoxi) y dimetilaminocarbonilo.

En una décima modalidad, la cual se puede combinar con cualquiera de la octava y novena modalidades, cada uno de x^1 y x^2 se selecciona independientemente de halógeno (tal 10 como flúor), hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono (tal como metoxi), amino y dimetilamino.

En una serie de la undécima modalidad, la cual se puede combinar con la primera modalidad, R^1 se selecciona de halógeno (tal como flúor, cloro, bromo), alquilo de 1 a 4 15 átomos de carbono (tal como metilo o terc-butilo), trifluorometilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono (tal como metoxi) y dimetilaminocarbonilo, R^2 se selecciona de hidrógeno y halógeno y R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (tal como 20 metilo) y amino; donde R^2 y R^3 no son ambos hidrógeno.

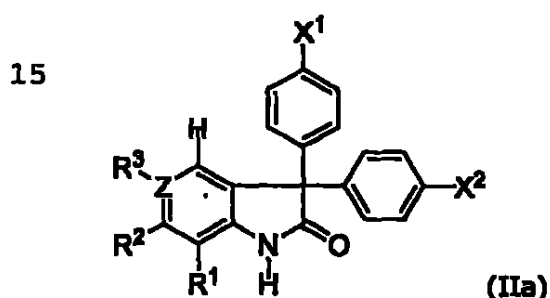
También se prefieren dentro de esta subclase y cualquiera de las modalidades las variantes en donde x^1 y x^2 son los mismos.

(b) Otra subclase de compuestos son aquellos en 25 donde al menos uno de V^1 , V^2 , V^3 y V^4 se selecciona de un

átomo de nitrógeno no cuaternario, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y en donde V^4 puede seleccionarse además de un enlace, de manera que $-V^1-V^2-V^3-V^4-$ junto con los átomos a los cuales están unidos V^1 y V^4 forman un anillo heteroaromático. En este caso, el anillo heteroaromático se selecciona preferiblemente de un anillo de piridina y un anillo de pirazol.

Dentro de esta subclase, se prefiere además que $>Y(=Q)_n$ sea $>C=O$ y que R^N sea hidrógeno. También se prefieren las modalidades, en donde X^1 y X^2 son los mismos.

Un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de un compuesto de tipo 3,3-difenil-1,3-dihidro-indol-2-ona de la fórmula (IIa)



20 en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

R^2 se selecciona de hidrógeno, halógeno, arilo sustituido opcionalmente, ariloxi sustituido opcionalmente y heteroarilo

25

126
127

sustituido opcionalmente;

R³ se selecciona de hidrógeno, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, halógeno, ciano y arilo sustituido opcionalmente, ariloxi sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, amino, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilamino de 1 a 6 átomos de carbono y mono- y di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo;

Z es CH o N; y

- 10 X¹ y X² se seleccionan independientemente de halógeno, OR⁶, OCOR⁵, N(R⁶)₂, NHCOR⁵, NHSO₂R⁵ y NHCON(R⁶)₂, en donde R⁵ se selecciona de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente y cada R⁶ se selecciona independientemente de
- 15 hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente; y
- sales y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo (como se definiera adicionalmente con anterioridad);
- 20 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un mamífero.

Como antes, cada uno de los anillos de benceno a los cuales están unidos X¹ y X² puede ser sustituido adicionalmente por uno, dos, tres o cuatro átomos de flúor,

25 en particular cada anillo de benceno al cual están unidos X¹

y X^3 es sustituido por dos átomos de flúor en las posiciones orto con relación a los sustituyentes X^1 y X^2 , respectivamente.

En una modalidad, X^1 y X^2 se seleccionan
5 independientemente de OR^6 , $OCOR^5$, $N(R^6)_2$, $NHCOR^5$, $NHSO_2R^5$ y
 $NHCON(R^6)_2$, en donde R^5 se selecciona de alquilo de 1 a 6
átomos de carbono, arilo sustituido opcionalmente y
heteroarilo sustituido opcionalmente y cada R^6 se selecciona
10 independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo
sustituido opcionalmente.

En una variante la cual puede ser combinada con las
modalidades mencionadas anteriormente dentro de este aspecto,
 R^1 se selecciona de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y
15 alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, tal como de metilo, etilo,
isopropilo, metoxi, etoxi e isopropoxi, en particular de
metoxi, etoxi e isopropoxi, o de metilo, etilo e isopropilo.

En otra variante la cual puede ser combinada con
las modalidades mencionadas anteriormente y las variantes
20 dentro de este aspecto, R^2 se selecciona de hidrógeno, cloro,
metoxi, dimetilamino, fenilo, fenoxi, tiofen-1-ilo sustituido
opcionalmente y tiofen-3-ilo sustituido opcionalmente.

En aún otra variante la cual puede ser combinada
con las modalidades mencionadas anteriormente y las variantes
25 dentro de este aspecto, R^3 se selecciona de hidrógeno,

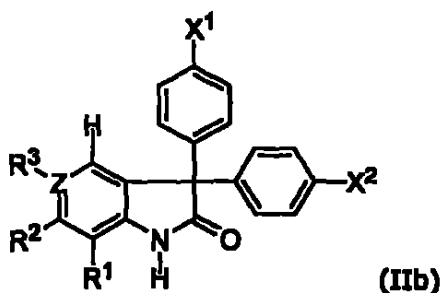
metoxi, flúor, cloro, ciano, fenilo, fenoxi, tiofen-2-ilo sustituido opcionalmente y tiofen-3-ilo sustituido opcionalmente, amino, acetilamino, metilsulfonilamino y dimetilaminosulfonilo.

5 En una variante aún adicional, X^1 y X^2 se seleccionan independientemente de halógeno, hidroxilo, OAc, NH_2 , NMe_2 , NHAc, $NHSO_2Me$ y $NHCONMe_2$, tal como de hidroxilo, OAc, NH_2 , NMe_2 , NHAc, $NHSO_2Me$ y $NHCONMe_2$.

Dentro de este aspecto, cada X^1 y X^2 son
10 preferiblemente los mismos.

Un aspecto aún adicional de la invención se refiere al uso de un compuesto de tipo 3,3-difenil-1,3-dihidro-indol-2-ona de la fórmula (IIb)

15



20 en donde

R^1 , R^2 y R^3 , cuando están unidos a un átomo de carbono, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, hidroxilo, alcoxi
25 de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente,

alqueniloxi de 2 a 6 átomos de carbono sustituido
opcionalmente, carboxi, alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de
carbono sustituido opcionalmente, alquilcarbonilo de 1 a 6
átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarboniloxi
5 de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, formilo,
amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carbamoilo, mono- y
di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alquilcarbonilamino de 1 a 6
átomos de carbono, alquilsulfonilamino de 1 a 6 átomos de
carbono, ciano, carbamido, mono- y di(alquil C₁-
10 C₆)aminocarbonilamino, alcanoiloxi de 1 a 6 átomos de
carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono,
alquilsulfinilo de 1 a 6 átomos de carbono, aminosulfonilo,
mono- y di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo, nitro, alquiltio de 1
a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente y halógeno,
15 donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como un
sustituyente de amino es sustituido opcionalmente por
hidroxi, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y
di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6
átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de
20 carbono o halógeno(s); y

R¹, R² y R³, cuando están unidos a un átomo de nitrógeno, se
seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6
átomos de carbono sustituido opcionalmente, hidroxi, alcoxi
de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente,
25 alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido

opcionalmente, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, formilo, mono- y di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, amino, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, alquilsulfonilo de 5 1 a 6 átomos de carbono y alquilsulfinilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como un sustituyente de amino es sustituido opcionalmente por hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6 10 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno(s) y en donde cualquier arilo, heterociclilo y heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente;

o en donde R¹ y R² junto con los átomos de carbono y/o 15 nitrógeno a los cuales están unidos forman un anillo heterocíclico, un anillo heteroaromático, un anillo aromático o un anillo carbocíclico;

Z es CH o N; y

X¹ y X² se seleccionan independientemente de halógeno, OR⁶, 20 OCOR⁵, N(R⁶)₂, NHCOR⁵, NHSO₂R⁵ y NHCON(R⁶)₂, en donde R⁵ se selecciona de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente y cada R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo 25 sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido

opcionalmente; y

sales y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo; para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un mamífero.

- 5 En una modalidad, R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alcóxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido
- 10 opcionalmente, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, amino, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, mono- y di(alquil C_1-C_6)aminosulfonilo, nitro, ciano y mono-
- 15 y di(alquil C_1-C_6)amino, donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como un sustituyente de amino es sustituido opcionalmente por hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C_1-C_6)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono,
- 20 alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno(s); preferiblemente, R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alcóxicarbonilo
- 25 de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente,
-

alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido
opcionalmente, amino, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de
carbono, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono,
alquilsulfonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, mono- y
5 di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo, nitro, ciano y mono- y
di(alquil C₁-C₆)amino, donde cualquier alquilo de 1 a 6
átomos de carbono como un sustituyente de amino es sustituido
opcionalmente por hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,
amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi,
10 alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono,
alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o
halógeno(s).

En otra modalidad, R¹ y R² junto con los átomos de
carbono a los cuales están unidos forman un anillo
15 heterocíclico o un anillo heteroaromático.

En aún otra modalidad, R¹ y R² junto con los átomos
de carbono a los cuales están unidos forman un anillo
aromático o un anillo carbocíclico.

En las variantes preferidas del aspecto anterior y
20 las modalidades, Z es CH.

En las variantes preferidas, adicionales del
aspecto anterior, las modalidades y una variante, X¹ y X² se
seleccionan independientemente de halógeno, OR⁶, OCOR⁵,
N(R⁶)₂, NHCOR⁵, NHSO₂R⁵ y NHCON(R⁶)₂, en donde R⁵ se selecciona
25 de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido

opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente y cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente; en particular X^1 y X^2 se seleccionan independientemente de halógeno, OR^6 y $OCOR^5$, en donde R^5 se selecciona de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente y cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente.

En las variantes preferidas, adicionales del aspecto anterior, las modalidades y variantes, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, trifluorometilo y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono; R^3 se selecciona de hidrógeno, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, nitro, ciano y amino.

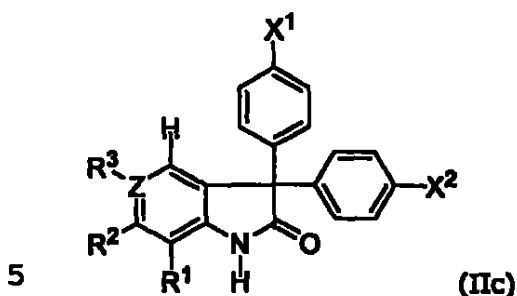
20 Modalidades alternativas

Una subclase alternativa de un compuesto aplicable para el uso definido anteriormente en este documento, es como se definiera esencialmente con anterioridad para los compuestos de la fórmula I, pero con la modificación que X^1 y X^2 no son los mismos. En una modalidad principal de la misma,

uno de X^1 y X^2 es como se definiera para X^1 y X^2 anteriormente, mientras que el otro de X^1 y X^2 es un sustituyente de carbono, por ejemplo un sustituyente seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido 5 opcionalmente, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, carboxi, alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, formilo, carbamoilo, mono- y di(alquil C_1-C_6)aminocarbonilo, ciano, 10 arilo, arilcarbonilo, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como un sustituyente de amino es sustituido opcionalmente por hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C_1-C_6)amino, carboxi, 15 alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno(s) y en donde cualquier arilo, heterociclilo y heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente. Los sustituyentes restantes son como se definiera anteriormente.

20 De esta manera, un aspecto adicional de la invención se refiere al uso de un compuesto de tipo 3,3-difenil-1,3-dihidro-indol-2-ona de la fórmula (IIc)

~~134~~
136



en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

R^2 se selecciona de hidrógeno, halógeno, arilo sustituido opcionalmente, ariloxi sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente;

R^3 se selecciona de hidrógeno, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, halógeno, ciano y arilo sustituido opcionalmente, ariloxi sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, amino, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilamino de 1 a 6 átomos de carbono y mono- y di(alquil C_1-C_6)aminosulfonilo;

Z es CH o N; y

uno de X^1 y X^2 se selecciona de halógeno, OR^6 , $OCOR^5$, $N(R^6)_2$, $NHCO R^5$, $NHSO_2R^5$ y $NHCON(R^6)_2$, en donde R^5 se selecciona de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente y cada

135
137

R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente; y el otro de X¹ y X² se selecciona de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido
5 opcionalmente, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, carboxi, alcóxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, formilo, carbamoilo, mono- y di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, ciano,
10 arilo, arilcarbonilo, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como un sustituyente de amino es sustituido opcionalmente por hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi,
15 alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno(s) y en donde cualquier arilo, heterociclilo y heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente; y
sales y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo
20 (como se definiera adicionalmente con anterioridad); para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un mamífero.

Las modalidades definidas en el compuesto (IIa) anterior también se aplican para el compuesto de la fórmula
25 (IIc), *mutatis mutantis*.

carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1 a 6 átomos de carbono, aminosulfonilo, mono- y di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo, nitro, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente y halógeno, 5 donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como un sustituyente de amino es sustituido opcionalmente por hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de 10 carbono o halógeno(s); y

R¹, R² y R³, cuando están unidos a un átomo de nitrógeno, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, 15 alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, formilo, mono- y di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, amino, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, alquilsulfonilo de 20 1 a 6 átomos de carbono y alquilsulfinilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como un sustituyente de amino es sustituido opcionalmente por hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6 25 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de

138
140

carbono o halógeno(s) y en donde cualquier arilo, heterociclilo y heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente;

o en donde R^1 y R^2 junto con los átomos de carbono y/o
5 nitrógeno a los cuales están unidos forman un anillo heterocíclico, un anillo heteroaromático, un anillo aromático o un anillo carbocíclico;

Z es CH o N; y

uno de X^1 y X^2 se selecciona de halógeno, OR^6 , $OCOR^5$, $N(R^6)_2$,
10 $NHCOR^5$, $NHSO_2R^5$ y $NHCON(R^6)_2$, en donde R^5 se selecciona de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente y cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido opcionalmente y
15 heteroarilo sustituido opcionalmente; y el otro de X^1 y X^2 se selecciona de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, carboxi, alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarbonilo
20 de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, formilo, carbamoilo, mono- y di(alquil C_1-C_6)aminocarbonilo, ciano, arilo, arilcarbonilo, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como un sustituyente de amino es
25 sustituido opcionalmente por hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos

~~13A~~
141

de carbono, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno(s) y en donde cualquier arilo, heterociclilo y heteroarilo puede
5 ser sustituido opcionalmente; y
sales y profármacos farmacéuticamente aceptable del mismo;
para la preparación de un medicamento para el tratamiento del
cáncer en un mamífero.

Las modalidades definidas para el compuesto (IIb)
10 anterior también se aplican para el compuesto de la fórmula
(IIId), *mutatis mutantis*.

Los compuestos actualmente muy interesantes de la
fórmula I son aquellos listados en lo siguiente como los
objetos 1 a 225:

15

- 1 5-Amino-6-cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona
 - 2 5-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona
 - 20 3 5-Fluoro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona
 - 4 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona
 - 5 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-
 - 25 pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona
-

140
142

- 6 6-Bromo-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-
pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona
- 7 6-Bromo-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-
pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona
- 5 8 6-Bromo-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-5,7-dimetil-1,3-
dihidro-indol-2-ona
- 9 6-Bromo-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-2-oxo-2,3-
dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
- 10 10 6-Bromo-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-5-metoxi-7-metil-1,3-
dihidro-indol-2-ona
- 11 6-Bromo-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metoxi-1,3-dihidro-
pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona;
- 12 6-Bromo-7-etil-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-
pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona
- 15 13 6-Bromo-7-etil-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-5-metil-1,3-
dihidro-indol-2-ona
- 14 6-Bromo-5-etil-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-
dihidro-indol-2-ona
- 15 6-Bromo-7-etil-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-2-oxo-2,3-
20 dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
- 16 6-Bromo-7-etil-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-5-metoxi-1,3-
dihidro-indol-2-ona
- 17 6-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-
pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona
- 25 18 6-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-
-

447
143

- pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona
- 19 6-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-5,7-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 20 6-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
- 5 21 6-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-5-metoxi-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 22 6-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metoxi-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona
- 10 23 6-Cloro-7-etil-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona
- 24 6-Cloro-7-etil-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-5-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 25 6-Cloro-5-etil-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 15 26 6-Cloro-7-etil-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo
- 27 6-Cloro-7-etil-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-5-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 20 28 6-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-5-metil-7-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona;
- 29 6-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 30 6-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metoxi-1,3-dihidro-
- 25 pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona;
-

142
144

- 31 6-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metoxi-5-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
- 32 6-Cloro-5-etil-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona;
- 5 33 6-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-5,7-dimetoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona;
- 34 N-{4-[3-(4-Acetilamino-fenil)-5-cloro-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil}-acetamida;
- 35 N-{4-[5-Cloro-3-(4-metanosulfonilamino-fenil)-7-metil-10 2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil}-metanosulfonamida
- 36 N-{4-[3-(4-Acetilamino-fenil)-6-cloro-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil}-acetamida;
- 37 N-{4-[6-Cloro-3-(4-metanosulfonilamino-fenil)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil}-metanosulfonamida;
- 15 38 N-{4-[3-(4-Acetilamino-fenil)-5-cloro-7-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil}-acetamida;
- 39 N-{4-[5-Cloro-3-(4-metanosulfonilamino-fenil)-7-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil}-metanosulfonamida;
- 40 N-{4-[3-(4-Acetilamino-fenil)-6-cloro-7-metoxi-2-oxo-20 2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil}-acetamida; y
- 41 N-{4-[6-Cloro-3-(4-metanosulfonilamino-fenil)-7-metoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil}-metanosulfonamida
- 42 2-Cloro-6,6-bis-(4-hidroxi-fenil)-3-metil-4,6-dihidro-3H-pirrol[2,3-d]imidazol-5-ona
- 25 43 Ester 4-[6-(4-acetoxi-fenil)-2-cloro-3-metil-5-oxo-
-

143
145

- 3,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[2,3-d]imidazol-6-il]-fenílico de
ácido acético
- 44 6,6-Bis-(4-amino-fenil)-2-cloro-3-metil-4,6-dihidro-3H-
pirrolo[2,3-d]imidazol-5-ona
- 5 45 2-Cloro-6,6-bis-(4-dimetilamino-fenil)-3-metil-4,6-
dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]imidazol-5-ona
- 46 N-{4-[6-(4-Acetilamino-fenil)-2-cloro-3-metil-5-oxo-
3,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[2,3-d]imidazol-6-il]-fenil}-
acetamida
- 10 47 N-{4-[2-Cloro-6-(4-metanosulfonilamino-fenil)-3-metil-
5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[2,3-d]imidazol-6-il]-fenil}-
metanosulfonamida
- 48 4,4-Bis-(4-hidroxi-fenil)-1-metil-4,6-dihidro-1H-
pirrolo[2,3-c]pirazol-5-ona
- 15 49 Ester 4-[4-(4-acetoxi-fenil)-1-metil-5-oxo-1,4,5,6-
tetrahidro-pirrolo[2,3-c]pirazol-4-il]-fenílico de ácido
acético
- 50 4,4-Bis-(4-amino-fenil)-1-metil-4,6-dihidro-1H-
pirrolo[2,3-c]pirazol-5-ona
- 20 51 N-{4-[4-(4-Metanosulfonilamino-fenil)-1-metil-5-oxo-
1,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[2,3-c]pirazol-4-il]-fenil}-
metanosulfonamida
- 52 4,4-Bis-(4-dimetilamino-fenil)-1-metil-4,6-dihidro-1H-
pirrolo[2,3-c]pirazol-5-ona
- 25 53 N-{4-[4-(4-Acetilamino-fenil)-1-metil-5-oxo-1,4,5,6-

144
126

- tetrahidro-pirrolo[2,3-c]pirazol-4-il]-fenil)-acetamida
- 54 4,4-Bis-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-2,6-dihidro-4H-pirrolo[2,3-c]pirazol-5-ona
- 55 Ester 4-[4-(4-acetoxi-fenil)-2-metil-5-oxo-2,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[2,3-c]pirazol-4-il]-fenílico de ácido acético
- 56 4,4-Bis-(4-amino-fenil)-2-metil-2,6-dihidro-4H-pirrolo[2,3-c]pirazol-5-ona
- 57 4,4-Bis-(4-dimetilamino-fenil)-2-metil-2,6-dihidro-4H-pirrolo[2,3-c]pirazol-5-ona
- 10 58 N-{4-[4-(4-Acetilamino-fenil)-2-metil-5-oxo-2,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[2,3-c]pirazol-4-il]-fenil)-acetamida
- 59 N-{4-[4-(4-Metanosulfonilamino-fenil)-2-metil-5-oxo-2,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[2,3-c]pirazol-4-il]-fenil)-metanosulfonamida
- 15 60 4,4-Bis-(4-hidroxi-fenil)-4,6-dihidro-tieno[2,3-b]-pirrol-5-ona
- 61 Ester 4-[4-(4-acetoxi-fenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-b]pirrol-4-il]-fenílico de ácido acético
- 20 62 4,4-Bis-(4-amino-fenil)-4,6-dihidro-tieno[2,3-b]-pirrol-5-ona
- 63 4,4-Bis-(4-dimetilamino-fenil)-4,6-dihidro-tieno[2,3-b]pirrol-5-ona
- 64 N-{4-[4-(4-Acetilamino-fenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-b]pirrol-4-il]-fenil)-acetamida
- 25
-

145
147

- 65 N-{4-[4-(4-Metanosulfonilamino-fenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-b]pirrol-4-il]-fenil}-metanosulfonamida
- 66 2-Cloro-4,4-bis-(4-hidroxi-fenil)-4,6-dihidro-tieno[2,3-b]pirrol-5-ona
- 5 67 Ester 4-[4-(4-acetoxi-fenil)-2-cloro-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-b]pirrol-4-il]-fenílico de ácido acético
- 68 4,4-Bis-(4-amino-fenil)-2-cloro-4,6-dihidro-tieno[2,3-b]pirrol-5-ona
- 69 2-Cloro-4,4-bis-(4-dimetilamino-fenil)-4,6-dihidro-tieno[2,3-b]pirrol-5-ona
- 10 70 N-{4-[4-(4-Acetilamino-fenil)-2-cloro-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-b]pirrol-4-il]-fenil}-acetamida
- 71 N-{4-[2-Cloro-4-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-b]pirrol-4-il]-fenil}-metanosulfonamida
- 15 72 4,4-Bis-(4-hidroxi-fenil)-4,6-dihidro-furo[2,3-b]pirrol-5-ona
- 73 Ester 4-[4-(4-acetoxi-fenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-furo[2,3-b]pirrol-4-il]-fenílico de ácido acético
- 20 74 4,4-Bis-(4-amino-fenil)-4,6-dihidro-furo[2,3-b]pirrol-5-ona
- 75 4,4-Bis-(4-dimetilamino-fenil)-4,6-dihidro-furo[2,3-b]pirrol-5-ona
- 76 N-{4-[4-(4-Acetilamino-fenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-furo[2,3-b]pirrol-4-il]-fenil}-acetamida
- 25
-

148

- 77 N-(4-[4-(4-Metanosulfonilamino-fenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-furo[2,3-b]pirrol-4-il]-fenil)-metanosulfonamida
- 78 2-Cloro-4,4-bis-(4-hidroxi-fenil)-4,6-dihidro-furo[2,3-b]pirrol-5-ona
- 5 79 Ester 4-[4-(4-acetoxi-fenil)-2-cloro-5-oxo-5,6-dihidro-4H-furo[2,3-b]pirrol-4-il]-fenílico de ácido acético
- 80 4,4-Bis-(4-amino-fenil)-2-cloro-4,6-dihidro-furo-[2,3-b]pirrol-5-ona
- 81 2-Cloro-4,4-bis-(4-dimetilamino-fenil)-4,6-dihidro-furo[2,3-b]pirrol-5-ona
- 10 82 N-(4-[4-(4-Acetilamino-fenil)-2-cloro-5-oxo-5,6-dihidro-4H-furo[2,3-b]pirrol-4-il]-fenil)-acetamida
- 83 N-(4-[2-Cloro-4-(4-metanosulfonilamino-fenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-furo[2,3-b]pirrol-4-il]-fenil)-metanosulfonamida
- 15 84 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-6-metil-3,8-dihidro-1H-1,8-diaza-as-indacen-2-ona
- 85 Ester 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,8-tetrahidro-1,8-diaza-as-indacen-3-il]-fenílico de ácido acético
- 20 86 3,3-Bis-(4-amino-fenil)-6-metil-3,8-dihidro-1H-1,8-diaza-as-indacen-2-ona
- 87 3,3-Bis-(4-dimetilamino-fenil)-6-metil-3,8-dihidro-1H-1,8-diaza-as-indacen-2-ona
- 25 88 N-(4-[3-(4-Acetilamino-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,8-

- tetrahidro-1,8-diaza-as-indacen-3-il]-fenil}-acetamida
- 89 N-{4-[3-(4-Metanosulfonilamino-fenil)-6-metil-2-oxo-1,2,3,8-tetrahidro-1,8-diaza-as-indacen-3-il]-fenil}-metanosulfonamida
- 5 90 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-benzo[g]indol-2-ona
- 91 Ester 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[g]indol-3-il]-fenílico de ácido acético
- 92 3,3-Bis-(4-amino-fenil)-1,3-dihidro-benzo[g]indol-2-ona
- 10 93 3,3-Bis-(4-dimetilamino-fenil)-1,3-dihidro-benzo[g]indol-2-ona
- 94 N-{4-[3-(4-Acetilamino-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[g]indol-3-il]-fenil}-acetamida
- 95 N-{4-[3-(4-Metanosulfonilamino-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[g]indol-3-il]-fenil}-metanosulfonamida
- 15 96 1-Amino-6-cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 97 Ester 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-1-amino-6-cloro-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenílico de ácido acético
- 20 98 N-{4-[3-(4-Acetilamino-fenil)-1-amino-6-cloro-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil}-acetamida
- 99 N-{4-[1-Amino-6-cloro-3-(4-metanosulfonilamino-fenil)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil}-metanosulfonamida
- 25 100 Ester 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-1-acetilamino-6-cloro-7-
-

248
150

- metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenílico de ácido acético
- 101 N-[3,3-Bis-(4-amino-fenil)-6-cloro-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il]-acetamida
- 5 102 N-[6-Cloro-3,3-bis-(4-dimetilamino-fenil)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il]-acetamida
- 103 N-[3,3-Bis-(4-Acetilamino-fenil)-6-cloro-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il]-acetamida
- 104 N-[6-Cloro-3,3-bis-(4-metanosulfonilamino-fenil)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il]-acetamida
- 10 metil-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il]-acetamida
- 105 6-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-tiona
- 106 Ester 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-6-cloro-7-metil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenílico de ácido acético
- 15 107 3,3-Bis-(4-amino-fenil)-6-cloro-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-tiona
- 108 6-Cloro-3,3-bis-(4-dimetilamino-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-tiona
- 109 N-{4-[3-(4-Acetilamino-fenil)-6-cloro-7-metil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil}-acetamida
- 20 110 Ester 4-[6-cloro-3-(4-metanosulfoniloxi-fenil)-7-metil-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenílico de ácido metanosulfónico
- 111 Ester 4-[4-(4-acetoxi-fenil)-2-cloro-5-tioxo-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-b]pirrol-4-il]-fenílico de ácido acético
- 25
-

~~146~~
151

- 112 Ester 4-[4-(4-acetoxi-fenil)-2-cloro-5-tioxo-5,6-dihidro-4H-furo[2,3-b]pirrol-4-il]-fenílico de ácido acético
- 113 6,6-Bis-(4-amino-fenil)-2-cloro-3-metil-4,6-dihidro-tieno[3,2-b]pirrol-5-tiona
- 5 114 2-Cloro-6,6-bis-(4-dimetilamino-fenil)-3-metil-4,6-dihidro-3H-pirrolo[2,3-d]imidazol-5-tiona
- 115 N-{4-[6-(4-Acetilamino-fenil)-3-cloro-5-tioxo-1,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,2-c]pirazol-6-il]-fenil}-acetamida
- 116 Ester 4-[2-cloro-4-(4-metanosulfoniloxi-fenil)-5-tioxo-10 5,6-dihidro-4H-furo[2,3-b]pirrol-4-il]-fenílico de ácido metanosulfónico
- 117 6-Cloro-7-ciclopropil-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 118 6-Cloro-7-ciclopropil-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-15 dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona
- 119 6-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 120 6-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-trifluorometil-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona
- 20 121 6-Cloro-7-ciclopropoxi-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 122 6-Cloro-7-ciclopropoxi-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona
- 123 6-(4-Fluoro-fenoxi)-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-25 trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona
-

- 124 Ester 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-6-cloro-7-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenílico de ácido acético
- 125 Ester 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-6-cloro-7-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-fenílico de
- 5 ácido acético
- 126 Ester 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-6-cloro-2-oxo-7-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenílico de ácido acético
- 127 Ester 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-6-cloro-2-oxo-7-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-fenílico de
- 10 ácido acético
- 128 Ester 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-6-cloro-7-ciclopropoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenílico de ácido acético
- 129 Ester 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-6-cloro-7-ciclopropoxi-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il]-fenílico de
- 15 ácido acético
- 130 Ester 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-6-(4-fluoro-fenoxi)-2-oxo-7-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenílico de ácido acético
- 131 Ester 4-{6-cloro-7-ciclopropil-3-[4-(2-dimetilamino-
- 20 acetoxi)-fenil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-fenílico del ácido dimetilamino-acético
- 132 Ester 4-{6-cloro-7-ciclopropil-3-[4-(2-dimetilamino-acetoxi)-fenil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il}-fenílico del ácido dimetilamino-acético
- 25 133 Ester 4-{6-cloro-3-[4-(2-dimetilamino-acetoxi)-fenil]-

- 7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il}-fenílico del ácido dimetilamino-acético
- 134 6-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-trifluorometoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 5 135 Ester 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-6-cloro-2-oxo-7-trifluorometoxi-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenílico de ácido acético
- 136 Ester 4-(6-cloro-3-[4-(2-dimetilamino-acetoxi)-fenil]-2-oxo-7-trifluorometoxi-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)-fenílico del ácido dimetilamino-acético
- 10 137 6-Cloro-4-fluoro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 138 3-Cloro-7,7-bis-(4-hidroxi-fenil)-4-metil-5,7-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridazin-6-ona
- 139 Ester 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-6-cloro-4-fluoro-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenílico de ácido acético
- 15 140 Ester 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-6-cloro-4,7-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenílico de ácido acético
- 141 Ester 4-[7-(4-acetoxi-fenil)-3-cloro-4-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridazin-7-il]-fenílico de ácido
- 20 acético
- 142 6-Cloro-4,5-difluoro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 143 Ester 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-6-cloro-4,5-difluoro-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenílico de ácido
- 25 acético
-

- 144 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-3,6,7,8-tetrahidro-1H-1-aza-
as-indacen-2-ona
- 145 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3,6,7,8,9-hexahidro-
benzo[g]indol-2-ona
- 5 146 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-7-trifluorometil-1,3-dihidro-
indol-2-ona
- 147 7-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-
ona
- 148 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-
10 carbonitrilo
- 149 7-Etil-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-
ona
- 150 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-7-morfolin-4-il-1,3-dihidro-
indol-2-ona
- 15 151 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-7-isopropil-1,3-dihidro-
indol-2-ona
- 152 7-terc-Butil-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-
indol-2-ona
- 153 Dimetilamida del ácido 3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-2-oxo-
20 2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxílico
- 154 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-7-(4-metil-piperazin-1-
carbonil)-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 155 Acido 3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-
indol-5-carboxílico
- 25 156 Dimetilamida del ácido 3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-2-oxo-
-

- 2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico
- 157 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-5-(morfolin-4-carbonil)-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 158 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-4-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 5 159 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-6-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 160 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 10 161 6-Cloro-3,3-bis-(4-mercapto-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 162 N-{4-[3-(4-Acetilamino-fenil)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil}-acetamida
- 163 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-7-(3-metoxi-prop-1-inil)-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 15 164 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-7-piridin-3-il-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 165 7-Bromo-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 20 166 6-Cloro-3,3-bis-(4-metanosulfonil-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 167 6,6-Bis-(4-hidroxi-fenil)-4,6-dihidro-pirrolo[3,2-d]tiazol-5-ona
- 168 6,6-Bis-(4-hidroxi-fenil)-2-metil-4,6-dihidro-pirrolo[3,2-d]tiazol-5-ona
- 25

154
156

- 169 6,6-Bis-(4-hidroxi-fenil)-2-isopropil-4,6-dihidro-
pirrolo[3,2-d]tiazol-5-ona
- 170 2-Cloro-6,6-bis-(4-hidroxi-fenil)-4,6-dihidro-
pirrolo[3,2-d]tiazol-5-ona
- 5 171 4,4-Bis-(4-hidroxi-fenil)-4,6-dihidro-pirrolo[3,2-d]-
isotiazol-5-ona
- 172 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-
pirrolo[2,3-c]piridin-2-ona
- 173 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-
10 pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona
- 174 3,3-Bis-(4-fluoro-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-
pirrolo[3,2-b]piridin-2-ona
- 175 3,3-Bis-(4-fluoro-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-
pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona
- 15 176 3,3-Bis-(4-fluoro-fenil)-7-isopropil-1,3-dihidro-
pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona
- 177 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-3,6,7,8-tetrahidro-1H-1,5-
diazas-indacen-2-ona
- 178 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-3,6,7,8-tetrahidro-1H-1,4-
20 diazas-indacen-2-ona
- 179 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3,6,7,8,9-hexahidro-
pirrolo[3,2-c]quinolin-2-ona
- 180 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3,6,7,8,9-hexahidro-
pirrolo[3,2-c]isoquinolin-2-ona
- 25 181 5-Fluoro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-3,6,7,8-tetrahidro-
-

155
197

- 1H-1-aza-as-indacen-2-ona
- 182 7-Etil-5-fluoro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 183 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3,6,8-tetrahidro-7-oxa-1-
5 aza-as-indacen-2-ona
- 184 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3,7,8-tetrahidro-6-oxa-1-
aza-as-indacen-2-ona
- 185 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-1,6,7,9-tetrahidro-3H-8-oxa-
1-aza-ciclopenta[a]naftalen-2-ona
- 10 186 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-1,7,8,9-tetrahidro-3H-
pirano[2,3-g]indol-2-ona
- 187 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-3,6,7,8-tetrahidro-
1H-1,7-diaza-as-indacen-2-ona
- 188 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3,7,8-tetrahidro-
15 1,7-diaza-as-indacen-2,6-diona
- 189 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-7,8,8-trimetil-1,3,7,8-
tetrahidro-1,7-diaza-as-indacen-2,6-diona
- 190 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-5-yodo-1,3-dihidro-indol-2-
ona
- 20 191 5-Amino-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-
ona
- 192 5-Amino-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-
indol-2-ona
- 193 6-Bromo-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-
25 indol-2-ona
-

156
158

- 194 7-Fluoro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-
ona
- 195 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-
ona
- 5 196 4,7-Dicloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-
indol-2-ona
- 197 6-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,7-dimetil-1,3-
dihidro-indol-2-ona
- 198 6-Cloro-3,3-bis-(4-fluoro-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-
10 indol-2-ona
- 199 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-7-(morfolin-4-carbonil)-1,3-
dihidro-indol-2-ona
- 200 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-pirrol[2,3-
d]piridin-2-ona
- 15 201 N-(4-[6-Cloro-3-(4-metanosulfonilamino-fenil)-7-metil-
2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil)-metanosulfonamida
- 202 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-4,7-dimetil-1,3-dihidro-
indol-2-ona
- 203 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-7-yodo-1,3-dihidro-indol-2-
20 ona
- 204 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-7-piridin-4-il-1,3-dihidro-
indol-2-ona
- 205 Ester 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-6-cloro-7-metil-2-oxo-2,3-
dihidro-1H-indol-3-il]-fenílico de ácido acético
- 25 206 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-5-fenil-1,3-dihidro-indol-2-
-

ona

- 207 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-7-tiofen-2-il-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 208 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-5-piridin-4-il-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 5 209 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-5-tiofen-2-il-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 210 5,7-Difluoro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 10 211 6-Fluoro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 212 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-6-metoxi-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 213 6,7-Difluoro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 15 214 6-Cloro-7-fluoro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 215 5-Fluoro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 20 216 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-5-metoxi-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 217 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]-piridin-2-ona
- 218 7-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-4-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona
- 25
-

158
160

- 219 6-Fluoro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-
ona
- 220 N-[3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-
il]-acetamida
- 5 221 Ester metílico del ácido 5-[3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-
7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi]-pentanoico
- 222 Acido 5-[3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-2-oxo-2,3-
dihidro-1H-indol-6-iloxi]-pentanoico
- 223 Ester metílico del ácido 5-[3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-
10 7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-iloxi]-pentanoico
- 224 Acido 5-[3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-2-oxo-2,3-
dihidro-1H-indol-5-iloxi]-pentanoico
- 225 7-Cloro-6-fluoro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-
indol-2-ona.

15

Método de tratamiento

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un método para tratar a un mamífero que sufre de o que es susceptible al cáncer, el método comprende administrar

20 al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto definido anteriormente en este documento. Las condiciones con respecto a la dosificación, administración, etcétera pueden ser como se define adicionalmente a continuación.

25

Efectos biológicos

Los presentes inventores han descubierto que se muestra que muchos compuestos de la fórmula general (I) inhiben la proliferación de células MDA-468 en 5 concentraciones más bajas que aquellas requeridas para inhibir la proliferación de las células MDA-231. Un mecanismo posible para explicar este descubrimiento es la inhibición selectiva de la síntesis de proteínas por los compuestos de la fórmula general (I) en las células MDA- 10 468 en comparación con las células MDA-231. La hipótesis actual es que los compuestos de la fórmula general (I) inhiben la síntesis de proteínas por medio de la inhibición selectiva de la activación de la vía mTOR y/u otras vías bioquímicas implicadas en la regulación de la 15 síntesis de proteínas.

La inhibición selectiva de la activación de la vía mTOR por los compuestos de la fórmula general (I) en los ensayos de transferencia Western se correlaciona con los datos de la proliferación celular y la síntesis de proteínas. 20 Esto sugiere que la detección de la actividad de la vía mTOR por medio de la medición del estado de fosforilación de ya sea p70S6K, 4E-BP1 o S6K utilizando anticuerpos específicos para fósforo o de proteínas totales por el ensayo de transferencia Western o ELISA, o una medición de la actividad 25 de la cinasa p70S6K, en muestras de material tumoral o sangre

del paciente, puede proporcionar un método útil para seleccionar a pacientes quienes responderán a los compuestos de la fórmula general (I). Alternativamente, la medición del estado de fosforilación de p70S6K o S6K utilizando anticuerpos específicos para el fósforo o la actividad de la cinasa p70S6K, en muestras de material tumoral o sangre puede proporcionar un biomarcador útil para determinar la dosificación de fármaco de los compuestos de la fórmula general (I) en ensayos clínicos en humanos.

10 *Compuestos para el uso médico*

Además del uso médico más específico resumido anteriormente, también se cree que la mayoría de los compuestos definidos en este documento son aplicables generalmente para el uso médico.

15 De esta manera, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto como se definiera anteriormente en este documento para el uso como un medicamento, con la condición que el compuesto no sea uno seleccionado de 3,3-bis(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-
20 ona y el éster 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]fenílico de ácido acético. Los compuestos particularmente interesantes de la fórmula (i) son aquellos de las fórmulas (IIa), (IIb), (IIc) y (IId) definidas anteriormente.

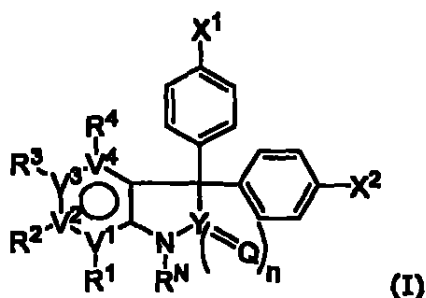
Compuestos novedosos

Como se mencionara en la sección introductoria, algunos compuestos de acuerdo con la fórmula general (I) han sido descritos en la bibliografía y los efectos biológicos
 5 (no relacionados) han sido descritos previamente para algunos de estos compuestos.

De esta manera, un aspecto aún adicional de la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula

(I)

10



15

como se definiera adicionalmente con anterioridad, con la condición que el compuesto no sea uno seleccionado de

3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,

3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona;

20 3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona;

3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-5,7-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona;

5-bromo-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona;

25 5-cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona;

162
164

3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-5-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona;
3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-5-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-
2-ona;

- 5 éster 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenílico de ácido acético; y
éster 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenílico de ácido acético.

- La especificación del compuesto de la fórmula (I) y
10 las preferencias son como se describiera anteriormente en este documento. En particular, los compuestos preferidos de la fórmula (I) son aquellos de las fórmulas (IIa), (IIb), (IIc) y (IId) definidas anteriormente.

- 15 *Preparación de compuestos de la fórmula (I) y las fórmulas (IIa)-(IId)*

Los compuestos pueden ser sintetizados generalmente como se describe en la sección de Ejemplos.

- 20 *Formulación de composiciones farmacéuticas*

El compuesto de la fórmula (I) (y el compuesto más específico de la fórmula (II)) es formulado adecuadamente en una composición farmacéutica para adaptarse a la ruta deseada de administración.

- 25 La ruta de administración de los compuestos puede
-

163
165

ser cualquier ruta adecuada la cual conduzca a una concentración en la sangre o tejido que corresponda a una concentración terapéuticamente efectiva. De esta manera, por ejemplo, las siguientes rutas de administración pueden ser aplicables aunque la invención no está limitada a las mismas: la ruta oral, ruta parenteral, ruta cutánea, ruta nasal, ruta rectal, ruta vaginal y ruta ocular. Debe ser claro para una persona experta en el campo que la ruta de administración es dependiente del compuesto particular en cuestión; particularmente, la selección de la ruta de administración depende de las propiedades físico-químicas del compuesto junto con la edad y peso del paciente y de la enfermedad o condición particular y la gravedad de la misma.

Los compuestos pueden estar contenidos en cualquier cantidad apropiada en una composición farmacéutica y están contenidos generalmente en una cantidad de aproximadamente 1-95%, por ejemplo 1-10%, en peso del peso total de la composición. La composición puede ser presentada en una forma de dosificación que sea adecuada para la ruta de administración oral, parenteral, rectal, cutánea, nasal, vaginal y/u ocular. De esta manera, la composición puede estar en la forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, suspensiones, emulsiones, soluciones, geles inclusive hidrogeles, pastas, ungüentos, cremas, emplastos, medicamentos líquidos, dispositivos de

~~164~~
165

suministro, supositorios, enemas, soluciones inyectables, implantes, pulverizaciones, aerosoles y en otra forma adecuada.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional, véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences" y "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", editada por Swarbrick, J. & J. C. Boylan, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1988. Típicamente, los compuestos definidos en este documento son formulados con (al menos) un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables son aquellos conocidos por la persona experta en el campo. La formación de sales adecuadas de los compuestos de la fórmula I también será evidente en vista de lo mencionado anteriormente.

De esta manera, la presente invención proporciona en un aspecto adicional una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general I en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

El compuesto es preferiblemente uno de aquellos definidos conforme a los "Compuestos para el uso médico".

En una modalidad particular, el compuesto es como se define conforme a los "Compuestos novedosos", es decir los compuestos novedosos de la Fórmula (I) y Fórmula (II), respectivamente.

165
167

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden ser formuladas para liberar el compuesto activo sustancialmente acto seguido de la administración o en cualquier momento sustancialmente
5 predeterminado o un periodo de tiempo después de la administración. El último tipo de composiciones es conocido generalmente como formulaciones de liberación controlada.

En el presente contexto, el término "formulación de liberación controlada" incluye i)
10 formulaciones que crean una concentración sustancialmente constante del fármaco dentro del cuerpo durante un periodo de tiempo extendido, ii) formulaciones que después de un tiempo de retraso predeterminado crean una concentración sustancialmente constante del fármaco dentro del cuerpo
15 durante un periodo de tiempo extendido, iii) formulaciones que sostienen la acción del fármaco durante un periodo de tiempo predeterminado al mantener un nivel de fármaco efectivo, relativamente constante en el cuerpo con una minimización concomitante de efectos colaterales indeseables
20 que están asociados con las fluctuaciones en el nivel en el plasma de la sustancia activa del fármaco (patrón cinético de diente de sierra), iv) formulaciones que intentan localizar la acción del fármaco por medio de, por ejemplo, la colocación espacial de una composición de liberación
25 controlada adyacente a o en el tejido u órgano enfermo, v)

formulaciones que intentan fijar como objetivo la acción del fármaco al utilizar portadores o derivados químicos para suministrar el fármaco a un tipo de célula objetivo particular.

5 Las formulaciones de liberación controlada también pueden ser indicadas como formulaciones de "liberación sostenida", "liberación prolongada", "liberación programada", "liberación en un tiempo predeterminado", "velocidad controlada" y/o "liberación fijada como objetivo".

10 Las composiciones farmacéuticas de liberación controlada pueden presentarse en cualquier forma de dosificación adecuada, especialmente en formas de dosificación propuestas para la administración oral, parenteral, cutánea, nasal, rectal, vaginal y/u ocular. Los
15 ejemplos incluyen composiciones en tabletas o cápsulas unitarias, individuales o múltiples, soluciones oleosas, suspensiones, emulsiones, microcápsulas, microesferas, nanopartículas, liposomas, dispositivos de suministro tales como aquellos propuestos para el uso oral, parenteral,
20 cutáneo, nasal, vaginal u ocular.

La preparación de formas de dosificación sólidas para el uso oral, formas para dosificación oral de liberación controlada, composiciones líquidas fluidas, composiciones parenterales, composiciones parenterales de liberación
25 controlada, composiciones rectales, composiciones nasales,

composiciones percutáneas y tópicas, composiciones percutáneas y tópicas de liberación controlada y composiciones para la administración a los ojos será bien conocida para aquellas personas expertas en el campo de la formulación farmacéutica. Las formulaciones específicas se pueden encontrar en "Remington's Pharmaceutical Sciences".

Las cápsulas, tabletas y píldoras, etcétera pueden contener por ejemplo los siguientes compuestos: celulosa microcristalina, goma o gelatina como sustancias aglutinantes; almidón o lactosa como excipientes; estearatos como lubricantes; diversos agentes edulcorantes o aromatizantes. Para las cápsulas, la unidad de dosificación puede contener un portador líquido como aceites grasos. De igual manera, los revestimientos de azúcar o agentes entéricos pueden ser parte de la unidad de dosificación. Las composiciones farmacéuticas también pueden ser emulsiones del(los) compuesto(s) y un lípido que forma una emulsión micelular.

Para la administración parenteral, subcutánea, intradérmica o tópica, la composición farmacéutica puede incluir un diluyente estéril, amortiguadores, reguladores de tonicidad y agentes antibacterianos. El compuesto activo se puede preparar con portadores que lo protejan contra la degradación o la eliminación inmediata del cuerpo, que incluyen implantes o microcápsulas con propiedades de

168
170

liberación controlada. Para la administración intravenosa, los portadores preferidos son solución salina fisiológica o solución salina amortiguada con fosfato.

5 Dosificaciones

En una modalidad, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En estas modalidades, cada forma de dosificación unitaria comprende típicamente de 0.1-500 mg, tal como de 0.1-200 mg, por ejemplo de 0.1-100 mg
10 del compuesto.

Más generalmente, los compuestos son administrados preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0.1-250 mg por kg de peso corporal al día, tal como de aproximadamente 0.5-100 mg por kg de peso corporal al día.

15 Para las composiciones adaptadas para la administración oral para el uso sistémico, la dosificación es normalmente de 0.5 mg a 1 g por dosis administrada de 1-4 veces al día durante 1 semana a 12 meses dependiendo de la enfermedad que es tratada.

20 La dosificación para la administración oral de la composición a fin de prevenir enfermedades o condiciones es normalmente de 1 mg a 100 mg por kg de peso corporal al día. La dosificación puede administrarse una o dos veces al día durante un periodo que inicia desde 1 semana antes de la exposición a
25 la enfermedad hasta 4 semanas después de la exposición.

169
171

Para las composiciones adaptadas para el uso rectal para prevenir enfermedades, se prefiere usualmente una cantidad algo más alta del compuesto, es decir de aproximadamente 1 mg a 100 mg por kg de peso corporal al día.

5 Para la administración parenteral, es conveniente una dosis de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal al día. Para la administración intravenosa, es conveniente una dosis de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 20 mg por kg de peso corporal al día

10 administrada durante 1 día a 3 meses. Para la administración intraarticular, es usualmente preferible una dosis de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal al día. Para la administración parenteral en general, se puede emplear una solución en un medio acuoso de

15 0.5-2% o más de los ingredientes activos.

Para la administración tópica sobre la piel, es usualmente preferible una dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg administrada de 1-10 veces al día durante 1 semana a 12 meses.

20

Tratamiento en combinación

En una modalidad interesante de la presente invención, el compuesto de la fórmula general (I) o la fórmula general (II) se utiliza terapéuticamente en

25 combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos

~~170~~
172

diferentes. Los ejemplos de estos agentes quimioterapéuticos son aquellos seleccionados de daunorrubicina, docetaxel, prednisona, dexametasona, decadron, altretamina, amifostina, aminoglutetimida, dactinomicina, anastrozol, asparaginasa, bicalutamida, bleomicina, busulfan, carboplatina, carmustina, clorambucilo, clorodesoxiadenosina, cisplatina, citosina, arabinosida, decarbazina, doxorubicina, epirubicina, estramustina, dietilestilbestrol, fludarabina, flutamida, 5-fluorouracilo, gemcitabina, goserelin, idarrubicina, irinotecan, levamisol, lomustina, mecloratamina, alqueran, mercaptopurina, taxol (por ejemplo, paclitaxel). En particular, el agente quimioterapéutico adicional se selecciona de taxanos tales como Taxol, Paclitaxel y Docetaxel.

De esta manera, con respecto al uso y al método del tratamiento definidos en este documento, el medicamento puede comprender además uno o más agentes quimioterapéuticos diferentes.

Con respecto a la composición farmacéutica definida en este documento, esta composición puede comprender además uno o más agentes quimioterapéuticos diferentes.

EJEMPLOS

Materiales:

Las siguientes líneas de células se obtuvieron de

~~171~~
173

ATCC: MDA-MB-231, MDA-MB-435S, MDA-MB-453, MDA-MB-468, SKBr-3, BT-474, BT-549, MCF-7, MCF10A, T-47D, ZR75-1, HCC-1954, DU-145, PC-3, LnCaP, y Colo205. PC-3/M se obtuvo de NCI. Terfenadine^{MR} se obtuvo de Sigma-Aldrich. La Penicilina-
5 Streptomycin y la gentamicina se adquirieron de Invitrogen. El reactivo Azul Alamar es de BioSource.

Los materiales de partida, reactivos y solventes para la síntesis química se obtuvieron de fuentes comerciales a menos que se establezca de otra manera. La oxifenisatina
10 (Comercial A) y la 7-metil-oxifenisatina (Comercial B) también se obtuvieron de fuentes comerciales.

Ejemplo 1: Procedimientos para la preparación de derivados de isatina

15 Los derivados de isatina utilizados como productos intermedios se pueden obtener por medio de ya sea el Protocolo A o el Protocolo B.

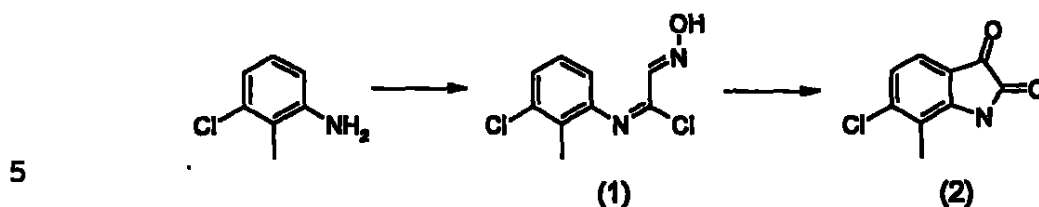
El Protocolo A, basado en procedimientos de la bibliografía, se utilizó para generar isatinas aromáticas con
20 ya sea sustituyentes donadores de electrones (véase Stolle: J. Prakt. Chem. (1922), 105, 137 y Sandmeyer: Helv. Chim. Acta (1919), 2, 234) o una porción heteroaromática rica en electrones de 5 miembros (véase Shvedor y colaboradores (Chem. Heterocycl. Compd. Engl. Transl. (1975), 11, 666). Los
25 ejemplos de los heterociclos de 5 miembros preferidos son

272
174

tiofenos ($V^1=S$, $V^2=V^3=C(-)$ y $V^4=enlace$; $V^1=S$, $V^1=V^3=C(-)$ y $V^4=enlace$ o $V^3=S$, $V^1=V^2=C(-)$ y $V^4=enlace$), furanos ($V^1=O$, $V^2=V^3=C(-)$ y $V^4=enlace$; $V^2=O$, $V^1=V^3=C(-)$ y $V^4=enlace$ o $V^3=O$, $V^1=V^2=C(-)$ y $V^4=enlace$), pirazoles ($V^1=N(-)$, $V^2=N$, $V^3=C(-)$ y $V^4=enlace$; $V^1=N$, $V^2=N(-)$, $V^3=C(-)$ y $V^4=enlace$) e imidazoles ($V^1=N(-)$, $V^2=C(-)$, $V^3=N$ y $V^4=enlace$; $V^1=N$, $V^2=C(-)$, $V^3=N(-)$ y $V^4=enlace$).

El Protocolo B, basado en procedimientos de la bibliografía, se utilizó para generar isatinas aromáticas con
10 sustituyentes ávidos de electrones (véase Hewawasam y Maenwell: *Tet. Lett.* (1994), 35, 7303) e isatinas heteroaromáticas pobres en electrones de 6 miembros (véase Rivalle y Bisagni: *J. Heterocycl. Chem.* (1997), 34, 441). Los ejemplos de los heterociclos de 6 miembros preferidos son
15 piridinas ($V^1=N$, $V^2=V^3=V^4=C(-)$; $V^2=N$, $V^1=V^3=V^4=C(-)$; $V^3=N$, $V^1=V^2=V^4=C(-)$ y $V^4=N$, $V^1=V^2=V^3=C(-)$), pirimidinas ($V^1=V^3=N$, $V^2=V^4=C(-)$; $V^2=V^4=N$, $V^1=V^3=C(-)$), pirazinas ($V^1=V^4=N$, $V^2=V^3=C(-)$) y piridazinas ($V^1=V^2=N$, $V^3=V^4=C(-)$; $V^2=V^3=N$, $V^1=V^4=C(-)$; $V^3=V^4=N$, $V^1=V^2=C(-)$).

20 Otras isatinas de interés podrían prepararse además utilizando uno de los métodos alternativos publicados en la bibliografía (véase, es decir Tatsugi y colaboradores *ARKIVOC* (2001), 67-73 o la revisión de Silva y colaboradores en *J. Braz. Chem. Soc.* (2001), 12, 273-324).

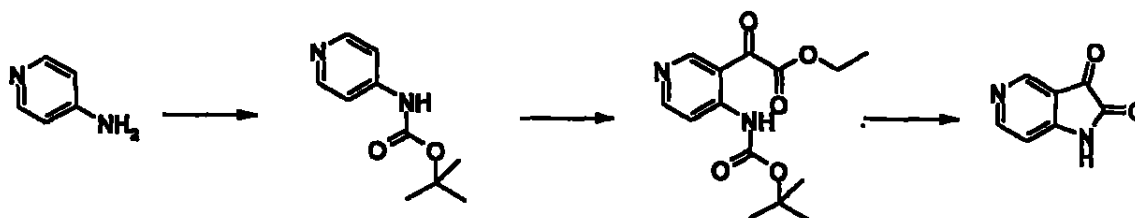
173
175Protocolo A: Preparación de derivados de isatina

A una suspensión bien agitada de sulfato de sodio (314 g, 2211 mmol) en agua (700 mL) a 60°C se agregaron en secuencia clorhidrato de hidroxilamina (56 g, 806 mmol), hidrato cloral (47 g, 284 mmol), 2-metil-3-cloro-anilina (40 g, 283 mmol) en agua (500 mL) y finalmente ácido clorhídrico concentrado (12 M, 24.2 mL, 290 mmol). La temperatura de la mezcla se elevó a 100°C. Después de 20 minutos, la solución de color café se dejó enfriar a temperatura ambiente y se mantuvo agitándose durante toda la noche. El sólido presente se filtró, se lavó con agua (3X), heptano (2X) y se secó a 60°C bajo vacío durante 6 horas. Se obtuvieron 62 g de cloruro de N-(3-cloro-2-metil-fenil)-2-hidroxiimino-acetimididoilo (1) como un sólido de color beige que se utilizaron sin purificación adicional. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 12.3 (1 H, s), 9.8 (1 H, s), 7.7 (1 H, s), 7.42 (1 H, d, $J=7.8$), 7.36 (1 H, d, $J=7.6$), 7.3 (1 H, m), 2.25 (3 H, s).

Al ácido sulfúrico bien agitado (18.3 M, 300 mL) calentado a 50°C se agregó el cloruro de N-(3-cloro-2-metil-fenil)-2-hidroxiimino-acetimididoilo (1) en una porción pequeña

durante 20 minutos (exotérmica hasta 70°C) (60 g, 282 mmol). Después de que se completó la adición, la temperatura se elevó a 80°C y se mantuvo durante 20 minutos después de lo cual la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La
5 mezcla de color café se vertió lentamente en hielo (~500 g) y agua (500 mL), se diluyó con más agua (1 L) para producir una suspensión espesa de color café-anaranjado. El sólido se recolectó por medio de la filtración, se lavó con agua (2X) bajo succión para producir un sólido de color anaranjado.
10 Este sólido se disolvió en hidróxido de sodio 0.4 M (1 L). Toda la brea insoluble se retiró por medio de la filtración. Se agregó ácido clorhídrico concentrado (12 M, 70 mL), el sólido de color café-anaranjado resultante se recolectó por medio de la filtración, se lavó con agua (3X), heptano (2X) y
15 se secó a 54°C bajo vacío durante 6 horas. Se obtuvieron 34.5 g (208 mmol, 62%) de la 6-cloro-7-metil-1H-indol-2,3-diona (2). δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 11.3 (1 H, s), 7.4 (1 H, d, $J=8.0$), 7.2 (1 H, d, $J=8.1$), 2.25 (3 H, s).

20 Protocolo B: Preparación de derivados de isatina



115
177

A una solución bien agitada de anhídrido de Boc (2.56 g, 11.7 mmol) en THF (10 mL) se agregó 4-aminopiridina (1.0 g, 10.6 mmol) en porciones durante 3 minutos mientras se mantenía la temperatura entre 20°C y 25°C. Después de 5 minutos no se observó más la exoterma. La reacción entonces se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas. Después de la concentración *in vacuo*, la mezcla cruda entonces se trituro en hexano (20 mL), se filtró y se lavó con más hexano (~5 mL). El sólido resultante se secó bajo presión reducida para producir 1.93 g (9.9 mmol, 94%) del éster terc-butílico del ácido piridin-4-il-carbámico como un sólido de color blanco y se utilizó sin purificación adicional. CL-EM (SDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 µ, 2.5 minutos) m/z 195 [MH]⁺ tiempo de retención 0.90 minutos, 100% por medio por medio de luz ultravioleta a 215 nm.

A una solución agitada del éster terc-butílico del ácido piridin-4-il-carbámico (0.62 g, 3.09 mmol) en THF (9 mL) enfriado a -5°C se agregó lentamente una solución de t-BuLi (1.7 M en THF, 5.5 mL, 9.27 mmol) durante 17 minutos mientras se mantenía la temperatura entre -5°C y 1°C. Resultó un producto precipitado de color café rojizo y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1.5 horas adicionales. La mezcla de reacción entonces se enfrió nuevamente a -5°C y se agregó dietiloxalato (1.3 mL, 9.27 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y entonces después

176
128

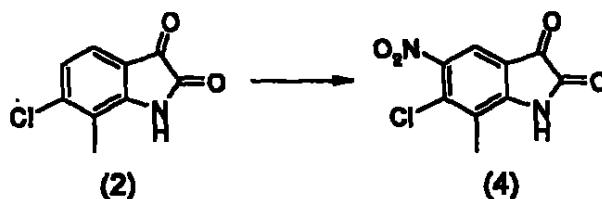
de 2 horas se enfrió rápidamente con agua (10 mL). Después de la concentración in vacuo, la mezcla resultante se diluyó en acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró in vacuo. La purificación por medio de la cromatografía en columna con evaporación instantánea (EtOAc 30%/hexano) proporcionó 0.16 g (0.54 mmol, 17%) del éster etílico del ácido (4-terc-butoxicarbonilamino-piridin-3-il)-oxo-acético como un aceite de color café.

CL-EM (BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5 minutos) m/z 295 $[\text{MH}]^+$ + aducto de H_2O @ tiempo de retención 1.07 minutos, 96% por medio de luz ultravioleta a 215 nm.

El éster etílico del ácido (4-terc-butoxicarbonilamino-piridin-3-il)-oxo-acético (0.14 g, 0.476 mmol) se calentó a 186°C bajo 5 mmHg durante 25 minutos en un aparato Kugelrohr. El aceite de color café se oscureció y emitió subsecuentemente gases para formar un sólido de color verde oscuro. El sólido se disolvió en MeOH y se concentró in vacuo para producir 0.04 g (0.3 mmol, 56%) de la 1H-pirrolo[3,2-c]piridin-2,3-diona como un sólido oscuro. La isatina entonces se tomó para el siguiente paso sin purificación adicional.

Protocolo C: Introducción de grupos funcionales en los derivados de isatina

25 6-Cloro-7-metil-5-nitro-1H-indol-2,3-diona (4)



5 A una suspensión bien agitada del compuesto 2 (2.0 g, 10.2 mmol) en ácido acético glacial (2 mL) y ácido sulfúrico (4 mL) enfriado en hielo/agua se agregó una mezcla fría de ácido nítrico (69%, 1 g, 10.9 mmol) y ácido sulfúrico (0.7 g, 7.3 mmol) a tal velocidad que se mantuvo la

10 temperatura interna abajo de 5°C. Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces se vertió lentamente sobre hielo (~20 g) y se dejó reposar durante 10 minutos. El sólido formado se recolectó por medio de la filtración, se lavó con

15 agua fría (3X), se secó bajo vacío durante toda la noche para producir 1.92 g (8.0 mmol, 78%) de la 6-cloro-7-metil-5-nitro-1H-indol-2,3-diona (4) como un sólido de color anaranjado. CL-EM m/z 118.79 [Fragmento]⁺ @ R_T 1.14 minutos, 95%.

20

Ejemplo 2: Procedimientos para la preparación de los compuestos finales de la invención

Los derivados de isatina obtenidos se utilizaron para generar los compuestos finales de la invención.

25 Típicamente, un derivado de isatina se calentó con un

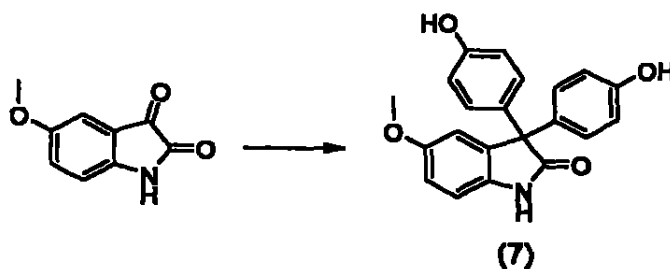
178
180

derivado de benceno a 100°C en una mezcla de ácido acético
glacial y ácido sulfúrico bajo nitrógeno. Alternativamente,
el derivado de isatina se hizo reaccionar a temperatura
ambiente con un derivado de benceno en ácido triflico bajo
5 nitrógeno (véase Klumpp y colaboradores *J. Org. Chem.* (1998),
63, 4481-84). Los derivados de tioamida de los compuestos
finales (Q=S y n=1) se obtuvieron al hacer reaccionar las
amidas correspondientes (Q=O y n=1) con un reactivo de
Lawesson como se describe en *Organic Synthesis Coll. Vol.*
10 VII, p372.

Protocolo D: Preparación de los compuestos finales

(a)

15



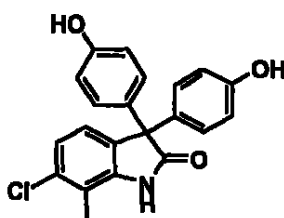
A una suspensión de fenol (0.28 g, 2.9 mmol) y 5-
20 metoxi-1H-indol-2,3-diona (0.24 g, 1.3 mmol) en ácido acético
glacial (1.5 ml) bajo nitrógeno se agregó ácido sulfúrico
(18.3 M, 0.145 mL). La mezcla se calentó a 100°C durante 2
horas. La mezcla de reacción cruda se diluyó con agua y se
extrajo con acetato de etilo (2X). La capa orgánica se secó
25 (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida para producir

149
181

un sólido de color café. Este sólido se mezcló con DCM:AcOEt (9:1) (3X) y proporcionó 0.08 g (0.35 mmol, 18%) de la 3,3-bis-(4-hidroxifenil)-5-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona (7). CL-EM m/z 348.19 [M+H]⁺ @ R_T 1:09 minutos, 100%. δ_H (400 MHz, Metanol-d₄) 6.92 (4 H, d, J=8.80 Hz), 6.79 - 6.82 (1 H, m), 6.69 - 6.73 (1 H, m), 6.61 (5 H, m), 3.62 (3 H, s).

(b)

10



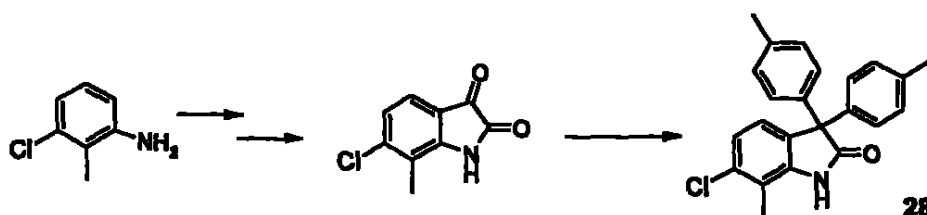
El fenol (15.3 g, 163.6 mmol) y la 6-cloro-7-metil-1H-indol-2,3-diona (16.0 g, 81.8 mmol) se suspendieron en ácido acético glacial (82 ml) y ácido sulfúrico (18.3 M, 8.8 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 85°C, después de 2 horas se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó en acetato de etilo y se lavó con agua (3X). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó por medio de la re-cristalización a partir de tolueno: acetato de etilo (20 volúmenes: 1 volumen) para producir 13.3 g de un sólido de color amarillo que contenía tolueno solo. Se secó durante toda la noche en alto vacío a 45°C para producir 10.65 g (29.2 mmol, 38%) de la 6-cloro-

180
182

3,3-bis(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (3) como un sólido de color blanco. CL-EM (λ 215 nm, BDS-Hypersil C₁₈ 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5 minutos) m/z 366.3 [(Cl³⁵) M+H]⁺ @ R_T 1.3 minutos, 100%. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 10.9 (1 H, s), 9.5 (2 H, s), 7.1 (1 H, d, J=9.8), 7.05 (1 H, d, J=9.6), 6.95 (4 H, d, J=10.2), 6.7 (4 H, d, J=10.2), 2.35 (3 H, s).

Protocolo E: Preparación de los compuestos finales

10



A una suspensión bien agitada de la 6-cloro-7-metil-1H-indol-2,3-diona (0.15 g, 0.76 mmol) en tolueno (anhidro) (1 mL) se agregó ácido trifluorometano-sulfónico (1.25 mL). El tubo se selló y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción de color café oscuro entonces se vertió lentamente sobre hielo (~10 g) y se dejó reposar durante 10 minutos. El producto precipitado, formado se recolectó por medio de la filtración, se lavó con agua fría (3X 100 mL), se secó bajo vacío. La purificación por medio de la cromatografía en columna con evaporación instantánea (elución de gradiente con EtOAc/Heptano (1:9 a 1:1)) seguida por la recristalización (MeOH/EtOAc) proporcionaron 25.2 mg (0.07 mmol, 9%) de la 6-

181
183

cloro-7-metil-3,3-di-p-tolil-1,3-dihidro-indol-2-ona (28)

como un sólido de color café claro.

CL-EM (BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5 minutos)

m/z mayor 362.12 [MH]⁺ y menor 403.17 [MH+MeCN]⁺ @ tiempo de
5 retención 2.18 minutos, 100% por medio de luz ultravioleta a
215 nm.

δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 2.24 (6 H, s) 2.28 (3 H, s) 7.00 - 7.03
(5 H, m), 7.05 - 7.12 (5 H, m) 10.96 (1 H, s).

10 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo
con los Protocolos D o E, a menos que se especifique de otra
manera.

6-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-
15 2-ona (3) Véase protocolo D.

6-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-5-nitro-1,3-
dihidro-indol-2-ona (5)

CL-EM m/z 411.1 [(Cl³⁵) M+H]⁺ @ R_T 1.26 minutos, 93%. δ_H (400
20 MHz, DMSO-d₆) 7.48 (1 H, s), 6.96 - 6.96 (4 H, m), 6.66 -
6.59 (4 H, m), 2.35 (3 H, s).

5-Amino-6-cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-
dihidro-indol-2-ona (6)

25 A una solución del compuesto 5 (0.1 g, 0.24 mmol)

185
184

en metanol (2 mL) se agregó Pd/C (10% p/p, 0.03 g). La mezcla se agitó nuevamente bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. El catalizador se retiró por medio de la filtración y el solvente se retiró bajo presión reducida para producir 0.084 g (0.22 mmol, 92%) de 5-amino-6-cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (6). CL-EM m/z 381.16 [(Cl³⁵) M+H]⁺ @ R_T 0.94 minutos, 84%. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 11.7 (1 H, s), 8.1 (1 H, s), 2.3 (3 H, s).

10 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-5-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona (7) Véase protocolo D.

3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-5-trifluorometoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona (8)

15 CL-EM m/z 402.12 [M+H]⁺ @ R_T 1.27 minutos, 96%. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 10.78 (1 H, s), 9.43 (2 H, s), 7.23 (1 H, d, J=8.56), 7.17 (1 H, s), 6.99 (1 H, d, J=8.56), 6.93 (4 H, d, J=8.80), 6.66 (4 H, d, J=8.56).

20 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-5,7-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona (9)
CL-EM m/z 346.19 [M+H]⁺ @ R_T 1.24 minutos, 92%. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 10.39 (1 H, s), 9.25 (2 H, s), 6.8 (4 H, d, J=8.6), 6.70 (1 H, s), 6.68 (1 H, s), 6.52 (4 H, d, J=8.6), 2.09 (6 H, s).

183
185

Acido 3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxílico (10)

CL-EM m/z 362.13 [M+H]⁺ @ R_T 1.06 minutos, 90%. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 10.11 (1 H, s), 9.43 (2 H, s), 7.71 (1 H, dd, J=8.1, 1.2), 7.38 (1 H, dd, J=7.3, 0.7), 7.08 (1 H, t, J=7.8), 6.92 (4 H, d, J=8.8), 6.67 (4 H, d, J=8.8).

5-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (11)

CL-EM m/z 352.11 [(Cl³⁵) M+H]⁺ @ R_T 1.21 minutos, 100%. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 10.72 (1 H, s), 9.42 (2 H, s), 7.25 (1 H, dd, J=8.2, 2.1), 7.18 (1 H, d, J=2.2), 6.89-6.95 (5 H, m), 6.68 (4 H, d, J=8.6).

5-Fluoro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (12)

CL-EM m/z 336.16 [M+H]⁺ @ R_T 1.14 minutos, 90%. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 10.61 (1 H, s), 9.41 (2 H, s), 7.00-7.10 (2 H, m), 6.93 (4 H, d, J=8.6), 6.89 (1 H, dd, J=8.4, 4.5), 6.67 (4 H, d, J=8.8).

3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona (13)

CL-EM m/z 362.86 [M+H]⁺ @ R_T 1.25 minutos, 93%. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 11.31 (1 H, s), 9.48 (2 H, s), 8.19 (1 H, dd, J=8.7, 2.3), 7.90 (1 H, d, J=2.2), 7.12 (1 H, d, J=8.8), 6.94 (4 H, d, J=8.8), 6.70 (4 H, d, J=8.8).

184
186

5-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (14)

CL-EM m/z 365.92 [(Cl³⁵) M+H]⁺ @ R_T 1.36 minutos, 91%. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 10.77 (1 H, s), 9.41 (2 H, s), 7.10 (1 H, d, J=1.5), 6.98 (1 H, d, J=1.9), 6.91 (4 H, d, J=8.6), 6.67 (4 H, d, J=8.6), 2.22 (3 H, s).

3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-5-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (15)

CL-EM m/z 331.97 [M+H]⁺ @ R_T 1.37 minutos, 91%. δ_H (400 MHz, DMSO-d₆) 10.42 (1 H, s), 9.33 (2 H, s), 6.90-6.97 (2 H, m), 6.88 (4 H, d, J=8.6), 6.75 (1 H, d, J=7.8), 6.62 (4 H, d, J=8.8), 2.17 (3 H, s).

5-Bromo-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (16)

CL-EM m/z 396.05 [(Br⁷⁹) M+H]⁺ @ R_T 1.14 minutos, 94%. δ_H (400 MHz, MeOD) 7.28 (1 H, dd, J=8.3, 2.0), 7.14 (1 H, d, J=2.0), 6.88-6.92 (4 H, m), 6.81 (1 H, d, J=8.3), 6.60-6.64 (4 H, m).

3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-5-yodo-1,3-dihidro-indol-2-ona (17)

CL-EM m/z 444.01 [M+H]⁺ @ R_T 1.70 minutos, 100%. δ_H (250 MHz, MeOD) 6.72 - 6.85 (5 H, m) 6.99 - 7.08 (5 H, m) 7.15 - 7.21 (1 H, m) 7.28 (1 H, t, J=7.23 Hz) 7.41 - 7.52 (2 H, m) 7.60 (1H, dd, J=8.23, 1.65 Hz).

~~185~~
187

5-Amino-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (18)

CL-EM m/z 333.13 [M+H]⁺ @ R_T 1.29 minutos, 90%. δ_H (250 MHz, Metanol-D4) 6.71 (4 H, d, J=8.60 Hz) 6.98 - 7.05 (4 H, m) 7.12 (1 H, d, J=8.23 Hz) 7.20 (1 H, d, J=1.83 Hz) 7.26 - 7.33 (1 H, m).

5-Amino-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (19)

CL-EM m/z 347.14 [M+H]⁺ @ R_T 1.28 minutos, 100%. δ_H (400 MHz, Metanol-D4) 7.02 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.68 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.42 - 6.52 (2 H, m), 2.21 (3 H, s).

6-Bromo-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (20)

CL-EM m/z 410.04 [M+H]⁺ @ R_T 1.39 minutos, 94%. δ_H (400 MHz, Metanol-D4) 7.22 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.00 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.85 (1 H, d, J=7.8 Hz), 6.69 (4 H, d, J=8.8 Hz), 2.35 (3H, s).

3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-7-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona (21)

CL-EM m/z 336.11 [M+H]⁺ @ R_T 1.15 minutos, 97%. δ_H (400 MHz, Metanol-D4) 6.85 - 6.97 (7 H, m), 6.60 (4 H, d, J=8.8 Hz).

3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona (22)

CL-EM m/z 348.13 [M+H]⁺ @ R_T 1.14 minutos, 94%. δ_H (400 MHz, Metanol-D4) 6.95 - 7.06 (5 H, m), 6.89 (1 H, d, J=8.3 Hz), 6.75

188

(1 H, d, $J=7.8$ Hz), 6.68 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 3.89 (3 H, s).

4,7-Dicloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona
(23)

5 CL-EM m/z 386.04 $[M+H]^+$ @ R_T 1.35 minutos, 97%. δ_H (400 MHz, Metanol-D4) 7.29 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 7.06 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.97 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.71 (4 H, d, $J=8.8$ Hz).

10 6-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,7-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona (24)

CL-EM m/z 380.11 $[M+H]^+$ @ R_T 1.49 minutos, 100%. δ_H (400 MHz, Metanol-D4) 7.12 (1 H, d, $J=7.8$ Hz), 6.85 - 7.02 (5 H, m), 6.60 - 6.72 (4 H, m), 3.57 (3 H, s), 2.69 (3 H, s).

15 6-Cloro-3,3-bis-(4-fluoro-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (25)

δ_H (400 MHz, Metanol-D4) 7.15 - 7.30 (4 H, m), 6.97 - 7.13 (6 H, m), 2.34 (3 H, s).

20 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-7-(morfolin-4-carbonil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (26)

Al compuesto 10 (1 eq.) disuelto en dimetilformamida se agregó $SOCl_2$ (3 eq.) a $0^\circ C$. La mezcla se agitó durante 1 hora y se evaporó para retirar $SOCl_2$ en
25 exceso. Se agregó morfolina (3 eq.) y la mezcla de reacción

se dejó durante 3 horas a temperatura ambiente. El solvente se retiró in vacuo y el compuesto 26 se purificó por medio de la filtración a través de una almohadilla de sílice utilizando diclorometano-MeOH como eluyente. CL-EM m/z 431.04

5 [M+H]⁺ @ R_T 1.13 minutos, 90%. δ_H (400 MHz, Metanol-D₄) 7.19 - 7.29 (2 H, m), 7.11 (1 H, m), 6.97 - 7.05 (4 H, m), 6.64 - 6.75 (4 H, m), 3.69 (8 H, s amplio).

10 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-pirrolo[3,2-c]piridin-2-ona (27)

CL-EM (BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ, 2.5 minutos) m/z 319.28 [MH]⁺ @ R_T 0.76 minutos, 100% por medio de luz ultravioleta a 215 nm. δ_H (400 MHz, CD₃OD) 6.63 (4H, d, J 8.6 Hz), 6.93 (4H, d, J 8.8 Hz), 6.95 (1H, d, J 5.4 Hz), 8.10
15 (1H, s), 8.24 (1H, d, J 5.4Hz).

6-Cloro-7-metil-3,3-di-p-tolil-1,3-dihidro-indol-2-ona (28)

Veáse protocolo E.

20 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-3,6,7,8-tetrahidro-1H-1-aza-as-indacen-2-ona (29)

El fenol (1.0 g, 10.84 mmol) se agregó a la 3,3-dibromo-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona cruda (0.15 g, 0.51 mmol, preparada de acuerdo con Parrick y colaboradores Tet. Lett. (1984), 25, 3099) y la mezcla se
25 calentó a 100°C durante 10 minutos, se dejó enfriar a

188
190

temperatura ambiente y se retiró el fenol en exceso por medio de la cromatografía con evaporación instantánea. El producto adsorbido por sílice se aisló por medio del lavado con metanol y la concentración bajo presión reducida. El pH se
5 ajustó a aproximadamente 6 utilizando una solución de carbonato de sodio y el producto crudo se aisló por medio de la evaporación bajo presión reducida. La purificación mediante la CLAR preparativa proporcionó el compuesto del título (29) (3 mg, 2%). CL-EM m/z 358.35 [M+H]⁺ @ R_T 1.26
10 minutos, 89%. δ_H (400 MHz, DMSO-D6) 10.62 (1 H, s), 9.35 (2 H, s), 6.90 - 6.95 (4 H, m), 6.82 - 6.90 (2 H, m), 6.62 - 6.68 (4 H, m), 2.75 - 2.87 (4 H, m), 1.98 - 2.08 (2 H, m).

7-Bromo-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (30)
15 CL-EM m/z 398.22 [M+H]⁺ @ R_T 1.22 minutos, 100%.

N-(4-[6-Cloro-3-(4-metanosulfonilamino-fenil)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenil)-metanosulfonamida (31)
CL-EM m/z 520.27 [M+H]⁺ @ R_T 1.30 minutos, 96%. δ_H (400 MHz,
20 DMSO-D6) 11.00 (1 H, s), 9.78 (2 H, s), 6.85 - 7.37 (10 H, m), 2.97 (6 H, s), 2.28 (3 H, s).

7-Etil-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (32)
CL-EM m/z 345.97 [M+H]⁺ @ R_T 1.30 minutos, 100%.

184
191

3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-7-yodo-1,3-dihidro-indol-2-ona (33)

CL-EM m/z 443.82 [M+H]⁺ @ R_T 1.37 minutos, 100%.

3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-7-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona (34)

5 CL-EM m/z 351.56 [M+H]⁺ @ R_T 1.33 minutos, 100%. δ_H (400 MHz, Metanol-D4) 7.23 (1 H, dd, J=8.3, 1.0 Hz), 7.05 - 7.11 (1 H, m), 6.96 - 7.04 (5 H, m), 6.70 (4 H, d, J=8.8 Hz).

3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-7-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-

10 2-ona (35)

CL-EM m/z 387.98 [M+H]⁺ @ R_T 1.35 minutos, 94%. δ_H (400 MHz, Metanol-D4) 7.49 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.38 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.17 (1 H, t, J=7.6 Hz), 7.00 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.71 (4 H, d, J=8.8 Hz).

15

Ester 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-6-cloro-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenílico de ácido acético (36)

CL-EM m/z 450.10 [M+H]⁺ @ R_T 1.63 minutos, 94%.

20 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-6-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona (37)

CL-EM m/z 348.22 [M+H]⁺ @ R_T 1.14 minutos, 98%. δ_H (400 MHz, Metanol-D4) 6.95 - 7.05 (5 H, m), 6.63 - 6.74 (4 H, m), 6.53 - 6.61 (2 H, m), 3.77 (3 H, s).

25

5,7-Difluoro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (38)

CL-EM m/z 353.95 [M+H]⁺ @ R_T 1.25 minutos, 100%. δ_H (400 MHz, Metanol-D4) 7.00 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.93 (1 H, td, J=9.8, 2.0 Hz), 6.81 (1 H, dd, J=8.1, 2.2 Hz), 6.72 (4 H, d, J=8.8 Hz).

6-Fluoro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (39)

10 CL-EM m/z 349.98 [M+H]⁺ @ R_T 1.28 minutos, 100%. δ_H (400 MHz, Metanol-D4) 7.00 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.93 (1 H, dd, J=8.3, 5.4 Hz), 6.61 - 6.76 (5 H, m), 2.21 (3 H, d, J=1.0 Hz).

15 3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-6-metoxi-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (40)

CL-EM m/z 362.00 [M+H]⁺ @ R_T 1.35 minutos, 100%. δ_H (400 MHz, Metanol-D4) 7.00 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.89 (1 H, d, J=8.3 Hz), 6.67 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.59 (1 H, d, J=8.3 Hz), 3.80 (3H, s), 2.14 (3 H, s).

20

6,7-Difluoro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (41)

CL-EM m/z 353.96 [M+H]⁺ @ R_T 1.35 minutos, 96%. δ_H (400 MHz, Metanol-D4) 7.00 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.82 - 6.96 (2 H, m), 25 6.70 (4 H, d, J=8.8 Hz).

121
193

6-Cloro-7-fluoro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (42)

CL-EM m/z 369.95 [M+H]⁺ @ R_T 1.30 minutos, 100%. δ_H (400 MHz, Metanol-D₄) 7.10 (1 H, dd, J=8.1, 6.6 Hz), 7.00 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.95 (1 H, d, J=8.8 Hz), 6.70 (4 H, d, J=8.8 Hz).

3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-carbonitrilo (43)

El compuesto 33 (0.35 g, 0.79 mmol) se trató con
10 cianuro de zinc (0.14 g, 1.18 mmol) y
tetracis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.09 g, 10%) en DMF
anhidro (5 mL). La mezcla de reacción se desgasificó por
medio del burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos. La
reacción entonces se calentó a 100°C durante toda la noche
15 bajo nitrógeno. Después del enfriamiento a temperatura
ambiente, la reacción se enfrió rápidamente con NaHCO₃
acuoso, saturado. La suspensión turbia, resultante se filtró
y el producto filtrado se disolvió en una mezcla de tolueno y
acetato de etilo (1:1), se lavó con NaHCO₃ acuoso (saturado)
20 (2X), agua (2X) y se secó sobre sulfato de sodio. Después de
la filtración, la capa orgánica se concentró bajo presión
reducida para proporcionar el producto crudo. El tratamiento
otra vez del material crudo se llevó a cabo dos veces
adicionales con las mismas cantidades y condiciones
25 anteriores. El compuesto se purificó inicialmente por medio

192
194

de la cromatografía en columna con evaporación instantánea (DCM: MeOH con elución por gradiente 95:5 a 9:1) seguido por la CLAR preparativa para proporcionar el compuesto deseado (43) como un sólido de color blanco (0.014 g, 5%). CL-EM m/z 343.07 [M+H]⁺ @ R_T 1.15 minutos, 97%. δ_H (400 MHz, Metanol-D4) 7.51 (1 H, dd, J=7.8, 1.0 Hz), 7.41 (1 H, dd, J=7.8, 1.0 Hz), 7.13 (1 H, t, J=7.8 Hz), 6.99 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.71 (4 H, d, J=8.8 Hz).

10 *5-Fluoro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (44)*

CL-EM m/z 350.29 [M+H]⁺ @ R_T 1.20 minutos, 95%. δ_H (400 MHz, Metanol-D4) 7.00 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.82 (1 H, dd, J=10.5, 2.2 Hz), 6.62 - 6.75 (5 H, m), 2.30 (3 H, s).

15

3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-5-metoxi-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (45)

CL-EM m/z 362.25 [M+H]⁺ @ R_T 1.16 minutos, 91%. δ_H (400 MHz, Metanol-D4) 7.01 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.69 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.64 (1 H, d, J=2.5 Hz), 6.53 (1 H, d, J=2.5 Hz), 3.68 (3 H, s), 2.28 (3 H, s).

20

3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona (46)

25 CL-EM m/z 319.27 [M+H]⁺ @ R_T 0.97 minutos, 100%. δ_H (400 MHz,

Metanol-D4) 8.10 (1 H, dd, $J=4.9, 1.5$ Hz), 7.55 (1 H, dd, $J=7.3, 1.5$ Hz), 6.93 - 7.11 (5 H, m), 6.71 (4 H, d, $J=8.8$ Hz).

6-Fluoro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (47)

- 5 CL-EM m/z 336.27 $[M+H]^+$ @ R_T 1.17 minutos, 100%. δ_H (400 MHz, Metanol-D4) 7.04 - 7.18 (1 H, m), 7.00 (4 H, d, $J=8.80$ Hz), 6.62 - 6.79 (6 H, m).

N-[3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-indol-1-il]-

- 10 acetamida (48)

CL-EM m/z 375.27 $[M+H]^+$ @ R_T 1.08 minutos, 100%. δ_H (400 MHz, Metanol-D4) 7.25 - 7.33 (1 H, m), 7.14 - 7.19 (1 H, m), 7.12 (1 H, dd, $J=7.3, 1.0$ Hz), 7.08 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.95 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 6.69 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 2.17 (3 H, s).

15

Ester metílico del ácido 5-[3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi]-pentanoico (49)

CL-EM m/z 462.28 $[M+H]^+$ @ R_T 1.41 minutos, 97%.

- 20 Acido 5-[3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-iloxi]-pentanoico (50)

CL-EM m/z 448.32 $[M+H]^+$ @ R_T 1.13 minutos, 95%. δ_H (400 MHz, Metanol-D4) 7.01 (4 H, d, $J=9.0$ Hz), 6.86 (1 H, d, $J=8.2$ Hz), 6.67 (4 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.56 (1 H, d, $J=8.4$ Hz), 3.97 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 2.36 (2 H, t, $J=6.4$ Hz), 2.15 (3 H, s), 1.72 -

~~194~~
196

1.91 (4 H, m).

3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-6-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (51)

CL-EM m/z 332.27 [M+H]⁺ @ R_T 1.90 minutos, 100%. δ_H (400 MHz,
5 Metanol-D4) 6.92 - 7.08 (5 H, m), 6.85 (1 H, d, J=8.3 Hz),
6.80 (1 H, s), 6.68 (4 H, d, J=8.8 Hz), 2.33 (3 H, s).

7-Cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-6-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (52)

10 CL-EM m/z 366.22 [M+H]⁺ @ R_T 1.93 minutos, 100%. δ_H (400 MHz,
Metanol-D4) 7.00 (4 H, d, J=8.8 Hz), 6.96 (2 H, s), 6.69 (4
H, d, J=8.8 Hz), 2.36 (3 H, s).

5-Hidroxi-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (53)

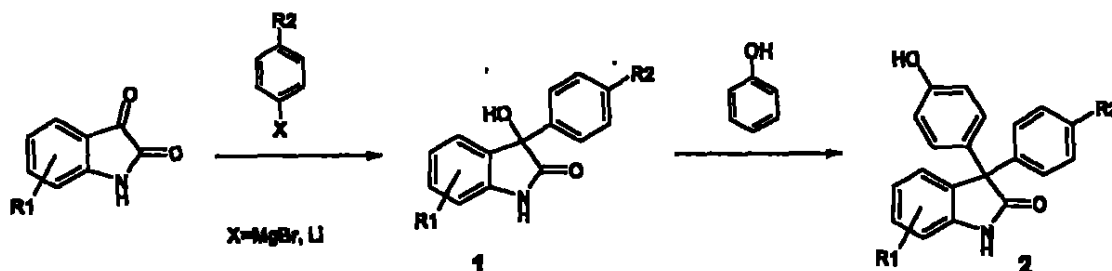
CL-EM m/z 348.26 [M+H]⁺ @ R_T 1.55 minutos, 100%.

3,3-Bis-(4-hidroxi-fenil)-6,7-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona (54)

CL-EM m/z 346.30 [M+H]⁺ @ R_T 1.85 minutos, 100%. δ_H (400 MHz,
20 Metanol-D4) 7.00 (4 H, d, J=9.0 Hz), 6.84 (2 H, s), 6.67 (4
H, d, J=9.0 Hz), 2.27 (3 H, s), 2.22 (3 H, s).

Protocolo F: Preparación de productos finales

Ruta general para los productos de Friedel y Craft solos y
25 mezclados por vía de la adición de Grignard

195
197

5

(a) Adición de Grignard: A una solución agitada de isatina en tetrahidrofurano seco bajo nitrógeno a -78°C se agregaron 3 eq. de reactivo de Grignard o 3 eq. de una solución recientemente preparada de reactivo de órgano-litio. Después

10 de 30 minutos, el baño de hielo seco se retiró y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente durante 4 a 14 horas. A la mezcla de reacción entonces se agregó agua, para enfriar rápidamente el reactivo de Grignard en exceso, se acidificó a pH 1-2 con HCl 1N, se extrajo con EtOAc (2x), se

15 secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar por resultado los productos crudos como aceites viscosos de color amarillo, los cuales o se purifican sobre sílice (eluido con un gradiente de heptano/EtOAc de 95-5 a 1-1) para producir la mezcla racémica deseada del compuesto del tipo 1 como sólidos

20 o se toman para el siguiente paso sin purificación.

(b) Reacción de Friedel y Craft: A una solución cruda de alcohol terciario en dicloroetano se agregó fenol (5 eq.) y p-TSA (7.5 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 90°C durante

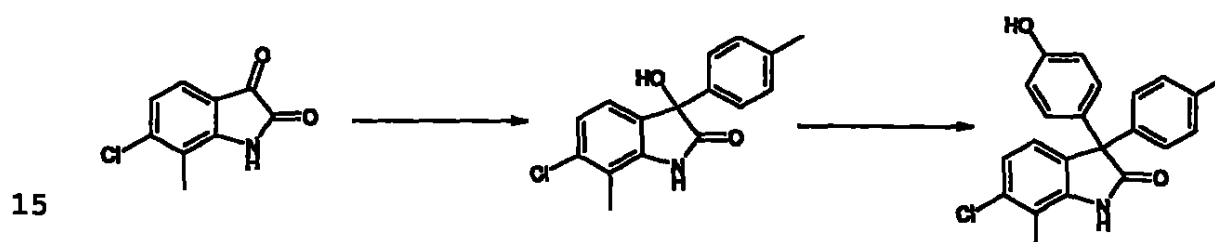
25 3 horas y la reacción se enfrió a temperatura ambiente. El

196
198

sólido (principalmente p-TSA insoluble) se filtró y se lavó (2x) con dicloroetano frío. La solución se concentró y el sólido restante se purificó sobre sílice (eluido con un gradiente de heptano/EtOAc de 95-5 a 1-1) para producir la 5 mezcla racémica deseada del producto del tipo 2 como un sólido.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Protocolo F, a menos que se especifique de otra manera.

10 6-Cloro-3-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-3-p-tolil-1,3-dihidro-indol-2-ona (59)



Producto intermedio: CL-EM (λ 215 nm, BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 minutos, referencia del método referencia: MET/CR/0720) m/z 270 [M+H-H₂O]⁺ @ tiempo de retención 1.99 minutos, 97%.

Producto final (59): CL-EM (λ 215 nm, BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5 minutos, referencia del método: MET/CR/0720) m/z 364 [M+H]⁺ @ tiempo de retención 1.64 minutos, 100%. Rendimiento total 87% durante 2 pasos. δ_H (400 MHz, Metanol-D₄) 2.28 (3 H, s), 2.33 (3 H, s), 6.69 (2 H, d,

~~117~~
199

$J=8.8$ Hz), 6.86 - 7.16 (8 H, m).

6-Cloro-3-(4-hidroxi-fenil)-3-(4-metoxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona (60)

5 Producto intermedio: CL-EM (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 minutos, referencia del método: MET/CR/0720) m/z 286[M+H-H₂O]⁺ @ tiempo de retención 1.92 minutos, 100%.

Producto final (60): CL-EM (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5 minutos, referencia del método: MET/CR/0720) m/z 380 [M+H]⁺ @ tiempo de retención 1.57 minutos, 100%. Rendimiento total 60% durante 2 pasos. δ_H (400 MHz, Metanol- d_4) 2.34 (3 H, s), 3.75 (3 H, s), 6.69 (2 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.83 (2 H, d, $J=9.3$ Hz), 6.91 - 7.02 (3 H, m), 7.04 - 7.14 (3 H, m).

6,7-Difluoro-3-(4-hidroxi-fenil)-3-p-tolil-1,3-dihidro-indol-2-ona (57)

20 Producto intermedio: CL-EM (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 minutos, referencia del método: MET/CR/0720) m/z 258[M+H-H₂O]⁺ @ tiempo de retención 1.96 minutos, 96%.

Producto final: CL-EM (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 minutos, referencia del método: MET/CR/0720) m/z 352 [M+H]⁺ @ tiempo de retención 2.06 minutos, 98%.

198
200

Rendimiento total 57% durante 2 pasos. δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 2.31 (3 H, s), 4.76 (1 H, s), 6.60 - 6.97 (4 H, m), 7.03 - 7.15 (6 H, m), 7.55 (1 H, s).

5 *6,7-Difluoro-3-(4-hidroxi-fenil)-3-(4-metoxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona (58)*

Producto intermedio: CL-EM (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 minutos, referencia del método: MET/CR/0720) m/z 274[M+H-H₂O]⁺ @ tiempo de retención 1.81 minutos, 97%.

Producto final (58): CL-EM (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 minutos, referencia del método: MET/CR/0720) m/z 368[M+H]⁺ @ tiempo de retención 1.99 minutos, 94%. Rendimiento total 14% durante 2 pasos.

15

3-(4-Benciloxi-fenil)-6-cloro-3-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Producto intermedio: CL-EM (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 minutos, referencia del método: MET/CR/0720) m/z 362[M+H-H₂O]⁺ @ tiempo de retención 2.16 minutos, 88%. δ_H (400 MHz, Metanol- d_4) 2.32 (3 H, s), 5.05 (2 H, s), 6.93 (2 H, d, $J=8.8$ Hz), 6.96 - 7.02 (1 H, m), 7.03 - 7.13 (1 H, m), 7.20 - 7.46 (7 H, m).

Producto final: CL-EM (λ 215 nm, BDS-Hypersil C_{18} , 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5 minutos, referencia del método: MET/CR/0720)

25

199
201

m/z 456[MH]⁺ tiempo de retención 1.59 minutos, 100%.
Rendimiento total 11% durante 2 pasos. δ_H (400 MHz, Metanol-d₄) 2.31 (3 H, s), 3.83 (2 H, d, J=2.5 Hz), 6.60 - 6.72 (3 H, m), 6.77 - 6.89 (3 H, m), 6.91 - 7.21 (9 H, m).

5

3-(4-Benciloxi-fenil)-6,7-difluoro-3-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona

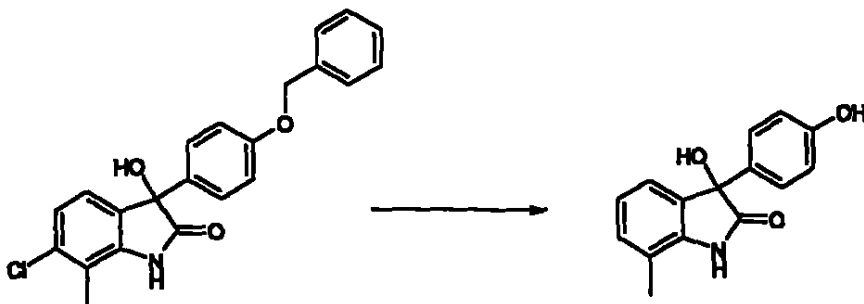
Producto intermedio: CL-EM (λ 215 nm, BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 minutos, referencia del método: MET/CR/0720) m/z 350[M+H-H₂O]⁺ @ tiempo de retención 2.07 minutos, 94%. δ_H (400 MHz, Metanol-d₄) 5.06 (2 H, s), 6.82 - 7.01 (4 H, m), 7.24 - 7.31 (3 H, m), 7.34 (2 H, t, J=7.3 Hz), 7.38 - 7.45 (2 H, m).

Producto final: CL-EM (λ 215 nm, BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.8 minutos, referencia del método: MET/CR/0720) m/z 444[M+H-H₂O]⁺ @ tiempo de retención 2.03 minutos, 88%. Rendimiento total 24% durante 2 pasos.

Protocolo G - Desbencilación/deshalogenación

20 3-Hidroxi-3-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona

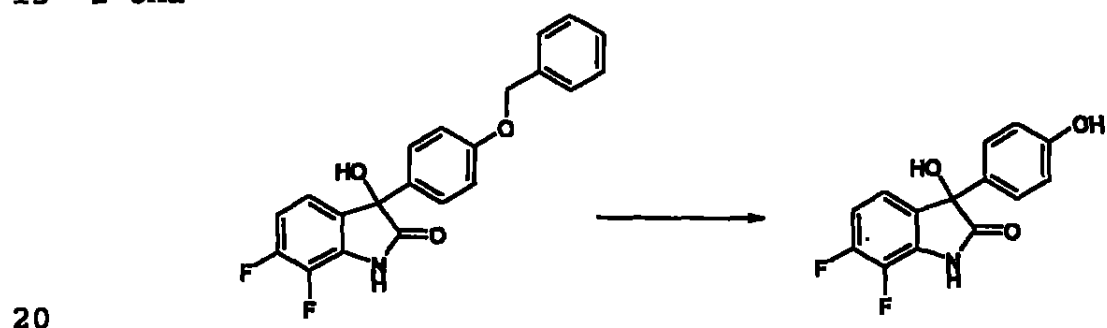
25



205
202

Una muestra limpia de alcohol terciario (40.9 mg), Pd/C (10% en peso) en metanol se sometió a condiciones de hidrogenación. La reacción se supervisó por medio de la CL-EM. Después de 14 horas a temperatura ambiente, el paladio
5 sobre carbón vegetal se filtró y se lavó con metanol. La capa orgánica, combinada se concentró y el producto crudo se purificó por medio de sílice (con un gradiente de heptano/EtOAc de 85-15 a 1-1) para producir el compuesto objetivo, racémico (4.5 mg, rendimiento del 16%) como un
10 sólido. CL-EM (λ 215 nm, BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5 minutos, referencia del método: MET/CR/0720) m/z 238[M+H-H₂O]⁺ @ tiempo de retención 1.26 minutos, 100%.

6,7-Difluoro-3-hidroxi-3-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-
15 2-ona



Una muestra limpia de alcohol terciario (41.8 mg), Pd/C (10% en peso) en metanol se sometió a condiciones de hidrogenación. La reacción se supervisó por medio de la CL-EM. Después de 14 horas a temperatura ambiente, el paladio
25 sobre carbón vegetal se filtró y se lavó con metanol. La capa

orgánica, combinada se concentró y el producto crudo se purificó por medio de sílice (con un gradiente de heptano/EtOAc de 85-15 a 1-1) para producir el compuesto objetivo, racémico (5.5 mg, rendimiento del 17%) como un sólido. CL-EM (λ 215 nm, BDS-Hypersil C₁₈, 50 mm X 2.1 mm, 5 μ , 2.5 minutos, referencia del método: MET/CR/0720) m/z 238[M+H-H₂O]⁺ @ tiempo de retención 1.29 minutos, 100%.

Ejemplo 2: Proliferación celular

10 La inhibición de la proliferación de células cancerosas humanas se utiliza ampliamente para predecir el potencial anti-cáncer de productos químicos novedosos. Típicamente, las líneas de células cancerosas humanas derivadas de material tumoral se mantienen en cultivos de
15 monocapas y se agregan productos químicos de prueba en duraciones variantes. Se espera que los compuestos de prueba con potencial anti-cáncer reduzcan la proliferación y reduzcan con lo cual el número de células con relación a los cultivos de células de control tratadas con vehículo. El
20 número de células puede ser supervisado al contar las células, determinar la velocidad metabólica (por ejemplo la reducción metabólica de sales de tetrazolio, tales como bromuro de (3-(4,5-dimetiletiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio o Azul Alamar), cuantificar el contenido de ADN (utilizando
25 tintes que se unen al ADN tal como BODIPY-FL-14-dUTP) o medir

202
204

la incorporación de nucleótidos en el ADN (por ejemplo, incorporación de timidina o bromo-desoxiuridina radioetiquetada).

Una consideración importante es si cualquier efecto
5 inhibitorio de los compuestos de prueba es específico para la proliferación de células cancerosas o es debido a la inhibición general de la proliferación celular. Este problema puede ser abordado utilizando pares de líneas de células; por ejemplo, los efectos de los compuestos de prueba sobre la
10 proliferación de líneas de células cancerosas transformadas se pueden comparar con los efectos de los compuestos de prueba sobre la proliferación de células no transformadas de la misma fuente de tejido. Alternativamente, se pueden explotar las diferencias fenotípicas entre líneas de células
15 cancerosas para evaluar la selectividad de los compuestos de prueba. Por ejemplo, los efectos anti-proliferativos de algunos compuestos son solo aparentes en ciertos sub-tipos de líneas de células cancerosas de mama humana (por ejemplo líneas de células cancerosas de mama con mutaciones del gen
20 PTEN o amplificación de genes de la proteína cinasa p70S6K), pero no en líneas de células cancerosas de mama que no exhiben este fenotipo (Noh y colaboradores (2004) Clinical Cancer Research 10, 1013-1023; Yu y colaboradores (2001) Endocrine-Related Cancer 8, 249-258). La selectividad de los
25 compuestos de prueba en los últimos modelos está asociada con

203
205

el mecanismo de acción del compuesto y está relacionada con la presencia, ausencia o abundancia relativa de la proteína objetivo del compuesto de prueba en las líneas de células relevantes.

5

Método

Los efectos de los compuestos se evaluaron sobre la proliferación de las células cancerosas de mama humana MDA-468 y MDA-231. Las células se mantuvieron en un medio de crecimiento: RPMI.1640 que contenía 10% de suero bovino fetal y 1% de pen/estrep. Las células se dividieron 1:4 o 1:8 dos veces en una semana cuando eran 90% confluentes. Para el ensayo de proliferación celular, las células se colocaron a 8000 células/pocillo en placas negras Packard Viewplates[™] de 96 pocillos en un medio de crecimiento. Después de 1 día, el medio de crecimiento se reemplazó por un medio de crecimiento que contenía compuestos de prueba o vehículo y las células se mantuvieron en cultivo durante 2 días adicionales. El medio de crecimiento entonces se retiró y se reemplazó por 150 µl de Azul Alamar en medio RPMI que contenía 1% de pen/estrep. Después de 120 minutos de incubación a 37°C, la intensidad de fluorescencia se midió utilizando un lector de placas.

25

Resultados

La concentración (micromolar) de los compuestos de

204
205

la fórmula general (I) requerida para inhibir la proliferación de las células cancerosas de mama humana MDA-468 y MDA-231 en 50% (IC₅₀) se muestran en la figura 1. Los resultados mostrados en la figura 1 demuestran la capacidad de los compuestos de la

5 fórmula general (I) para inhibir la proliferación de las células cancerosas de mama humana MDA-468 a concentraciones menores que aquellas requeridas para inhibir la proliferación de las células cancerosas de mama humana MDA-231.

10 *Ejemplo 3: Estudios de la síntesis de proteínas*

El propósito de estos estudios para investigar los compuestos de la fórmula general (I) tienen efecto sobre la síntesis de proteínas, medida como captación de ¹⁴C-Leucina o incorporación en las proteínas. Como se describe en "Leucine

15 Uptake [¹⁴C] Cytostar-T, Amersham Biosciences assay" (CFA773).

Las células MDA-MB-231 y MDA-MB-468 se sembraron a 8000 células/pocillo en microplacas de 96 pocillos CytoStar-T^{MR}. Y se incubaron durante toda la noche en un medio de

20 crecimiento. Al siguiente día, el medio se aspiró cuidadosamente (Vacuboy^{MR} de 8 canales) y se agregaron 50 µL de medio reciente previamente calentado (10% de FCS, HEPES 10 mM pH 7.2 - 7.5). Las células se dejaron equilibrar a 37°C durante 60 minutos. Los compuestos de prueba se agregaron en

25 50 µL de medio y la ¹⁴C-leucina se agregó en 100 µL de medio

(0.5 $\mu\text{Ci mL}^{-1}$ final). Las placas se sellaron con una hoja delgada, adhesiva, transparente. Las placas entonces se incubaron a 37°C durante 6 horas en una incubadora humidificada. La incorporación de la leucina radioactiva en las proteínas (una medida de la síntesis de proteínas) entonces se leyó por medio del centelleo en coincidencia (conteos por minuto (CPM)) utilizando un detector Wallac Microbeta^{MR} en los intervalos de tiempo indicados. Una lectura a t=0 (5 minutos después de sellar las placas) para cada pocillo se substrajo como fondo.

Los resultados se muestran en la figura 2 medidos después de 6 horas.

Los resultados indican que el compuesto 3 inhibe significativamente la incorporación de ^{14}C -Leucina en MDA-MB-468 de una manera dependiente de la concentración observado después de una incubación con el compuesto de 240 minutos hasta 22 horas. El valor IC_{50} se estima para 100 nM (240 minutos a 22 horas). Interesantemente, el efecto parece alcanzar una meseta a las concentraciones altas que corresponden a aproximadamente 1/6 del total incorporado. Esto indica que existe alguna proporción de la síntesis de proteínas que el compuesto 3 no es capaz de afectar.

No se observó un efecto significativo del compuesto 3 en MDA-MB-231 hasta 430 minutos. En 22 horas se observa un efecto menor a 30 μM . $\text{IC}_{50} \gg 30 \mu\text{M}$ (22 horas).

Por lo tanto, el efecto inhibitorio del compuesto 3 es muy específico para MDA-MB-468.

Los compuestos de control Anisomicina y Cicloheximida (no mostrados) inhiben completamente la
5 incorporación de ^{14}C -Leucina en ambas líneas de células en todos los puntos de tiempo (opuesto al compuesto 3, véase anteriormente).

Ejemplo 4: Estudios de Transferencia Western

10 Para investigar el mecanismo de acción de los compuestos de la fórmula general (I) se realizaron estudios de transferencia Western para investigar el estado de activación de las vías unidas a la regulación de la síntesis de proteínas (véase las figura 4 y 5).

15

Método

Las células MDA-MB-468 (también llamadas MDA-468) o MDA-MB-231 (también llamadas MDA-231) se mantuvieron en cultivo y se colocaron a 400,000 células/pocillo en una placa
20 de cultivo de células de 6 pocillos. 16-24 horas después, el medio de crecimiento se cambió a un medio de crecimiento que contenía los compuestos.

Después de una incubación de 24 o 48 horas con los compuestos, las células se lavaron con amortiguador de PBS
25 helado y se recolectaron en amortiguador de lisis: reactivo

Cytobuster^{MR} (Novagen) que contenía un cóctel inhibidor de fosfatasa 1 y 2 y un cóctel inhibidor de proteasa (Sigma). Las muestras que contenían una cantidad igual de proteínas se cargaron en geles de 7% de Tris-Acetato, 10% de Bis-Tris en amortiguador MES o geles de 12% de Bis-Tris utilizando un amortiguador de operación MOPS (Invitrogen). Después de la electroforesis, las muestras se transfirieron a una membrana de PVDF (Invitrogen). Para el bloqueo de la membrana y las incubaciones de los anticuerpos p70 S6K^{MR}, Phospho-p70 S6K^{MR} (Thr389), PathscanI y S6 (Cell Signalling Technology), se utilizó un amortiguador que contenía 0.2% de Tween-20, 5% de leche en polvo descremada, 5% de FBS, en solución salina amortiguada con Tris (TBS). Para la transferencia de 4EBP1^{MR}, Phospho 4EBP1^{MR} (Thr37/46), Phospho 4EBP1^{MR} (Ser65) (Cell Signalling Technology) y Cyclin D3^{MR} (Santa Cruz) se utilizó un protocolo de Cell Signalling Technology. El amortiguador de bloqueo de Cell Signalling Technology contiene 0.1% de Tween-20, 5% de leche en polvo descremada en TBS y el amortiguador de dilución de anticuerpos primario contiene 0.1% de Tween-20, 5% de BSA en TBS. Antes de agregar el amortiguador de dilución de anticuerpos primario a las membranas, las transferencias se enjuagaron brevemente en 0.1% de Tween-20. Todas las incubaciones de anticuerpos se realizaron durante toda la noche a 4°C. Después de igualar las membranas con 0.1% de Tween-20 en TBS, las transferencias

se incubaron con IgG anticonejo conjugada con peroxidasa de rábano picante (1:1000-1:3000; Amersham Biosciences) a temperatura ambiente durante 1 hora. La actividad de peroxidasa se detectó utilizando el sistema de detección
5 ECL^{MR} (Amersham Biosciences).

Resultados

Los análisis de transferencia Western demuestran que los compuestos de la fórmula general (I), tal como el
10 compuesto 3 (carriles 2 y 3), inhiben la fosforilación de p70S6K y la proteína ribosomal S6 en las células MDA-468 después de una incubación de 24 horas (figura 4). Se observan efectos similares con el inhibidor de mTOR, rapamicina (carril 5) y el inhibidor de cinasa PI3 LY294002 (carril 6).
15 La fosforilación de AKT en Ser473 no es inhibida por el compuesto 3 o rapamicina, mientras que LY294002 inhibe la fosforilación de AKT en Ser473. Además, el compuesto 3 induce un cambio de movilidad en gel en 4E-BP1 como se muestra utilizando los anticuerpos anti-4E-BP1 fosfo-específicos
20 totales y thr37/46, que es indicativo de una alteración en el estado de fosforilación de 4E-BP1. Esto se confirma por medio del efecto inhibitorio del compuesto 3 sobre la fosforilación de ser65 de 4E-BP1. Se observan efectos similares con el inhibidor de mTOR, rapamicina y el inhibidor de cinasa PI3
25 LY294002. Además, la expresión de la proteína reguladora del

~~209~~
211

ciclo celular ciclina D3 es reducida por el compuesto 3, rapamicina y LY294002. Estos datos sugieren que el homólogo mamífero de la cinasa TOR (mTOR) es activo en las células MDA-468 bajo condiciones de crecimiento, conduciendo a la fosforilación de las proteínas objetivo de mTOR tales como la cinasa p70S6 (p70S6K) y 4EBP1 y la regulación corriente abajo de la síntesis de proteínas y la proliferación celular por vía de la proteína ribosomal S6, el factor de iniciación de la traducción eucariótica, eIF4 y ciclina D3. Los compuestos de la fórmula general (I), tal como el compuesto 3 así como también la rapamicina y el LY294002, inhiben esta vía en las células MDA-468 y se podría esperar que redujeran la síntesis de proteínas y la proliferación celular.

El compuesto 3 (carril 2) no inhibió la fosforilación de p70S6K o indujo un cambio de movilidad en gel en la p70S6K total, en las células MDA-231 después de una incubación de 48 horas (figura 5). En contraste, la rapamicina (carril 5) y el LY294002 (carril 6) inhiben la fosforilación de p70S6K e inducen un cambio de movilidad en gel en la p70S6K total, después de una incubación de 48 horas en las células MDA-231. El compuesto 3, la rapamicina y el LY294002 inhiben la fosforilación de p70S6K e inducen un cambio de movilidad en gel en la p70S6K total en las células MDA-468 después de una incubación de 48 horas, demostrando un efecto selectivo en las células de los compuestos de la

fórmula general (I), tal como el compuesto 3.

*Ejemplo 5: Estudios en Xenoinjerto de Tumor de Próstata
(Línea de Células PC3M Humanas)*

5 El propósito de este estudio fue evaluar si los compuestos de la fórmula general (I), tal como el compuesto 3, inhiben el crecimiento de células cancerosas en un modelo animal de xenoinjerto.

10 Método

Los ratones machos, desnudos NMRU nu/nu que pesan 25-45 gramos son implantados con tumores PRXF PC3M por medio del implante subcutáneo en ambos flancos. El compuesto 3 (50 y 100 mg) se administra diariamente por medio de la ruta peroral (PO) en un vehículo apropiado (2% de DMSO:5% de Tween 80: 93% de solución salina) ya sea solo o en combinación con una dosis subóptima de paclitaxol (10 mg/kg; intravenoso; administrado una vez/semana). El volumen del tumor se determina una o dos veces/semana durante un periodo de 17 días.

20

Resultados

El compuesto 3 reduce la velocidad del crecimiento de células tumorales cuando se administra como una monoterapia (véase la figura 6). Además, se observan efectos anti-crecimiento aditivos en combinación con paclitaxol.

Ejemplo 6: Efecto del Compuesto 3 sobre la Proliferación Celular de Líneas de Células Cancerosas de Mama, Próstata y Colon

5 Métodos:

Cultivo celular: Todas las líneas de células excepto MCF10A se mantienen en un medio RPMI que contiene 10% de suero bovino fetal (FBS) 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin. La línea MCF10A se mantiene en un medio de crecimiento epitelial de mamífero (MEGM) con la adición de Singlequot^{MR} (BPE, hidrocortisona, hEGF, insulina, gentamicina/amfotericina-B) (Clonetics/Cambrex Bio Science). Todas las líneas de células se incuban a 37°C, en 5% de CO₂ y 95% de humedad.

15

Ensayo de proliferación celular en Azul Alamar: Las células se colocan en 96 placas negras Packard/Perkin Elmer viewplates^{MR} tratadas con medio de cultivo celular en 100 µl/pocillo de medio RPMI que contiene 10% de FBS, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin. La proliferación celular ha sido estimada por triplicado en todas las líneas de células en un medio que contiene ya sea 1% de FBS o 10% de FBS. Las densidades celulares son estimadas basándose en el crecimiento durante el ensayo a 80-90% de confluencia y se muestran en la

20

25 Tabla 1. El día después de la colocación en las placas, el

medio de crecimiento se carga a ya sea 100 μ l/pocillo de RPMI que contiene 1% de FBS, 100 U/ml de penicilina, 100 μ g/ml de estreptomina y 25 μ g/ml de gentamicina o a 100 μ l/pocillo de RPMI que contiene 10% de FBS, 100 U/ml de penicilina, 100 μ g/ml de estreptomina y 25 μ g/ml de gentamicina. Los compuestos se agregan en series de dilución semilogarítmicas de 9 puntos a las concentraciones indicadas en las gráficas. Todos los datos basados en determinaciones múltiples han sido agregados de acuerdo con las reglas comerciales estándares para una persona experta en el campo. Además, se han utilizado dos formatos de dilución para determinar los valores IC_{50} : (1) La condición estándar es 9 diluciones semilogarítmicas iniciando de 32 μ M; y (2) si el compuesto $IC_{50} < 100$ nM, se han utilizado 9 diluciones semilogarítmicas iniciando de 3.2 μ M.

En resumen, los compuestos son diluidos en placas de compuesto en un medio de crecimiento que contiene ya sea 1% de FBS o 10% de FBS que corresponde al medio en las placas. Los compuestos son transferidos a las placas de células mediante la transferencia de 100 μ l/pocillo, dando por resultado un volumen total de 200 μ l/pocillo que contiene un compuesto en las concentraciones indicadas en las gráficas y 0.25% de DMSO. La terfenadina se utiliza como un control para la eliminación máxima de células en los pocillos que contienen terfenadina 50 μ M y 0.5% de DMSO (S_{max}). Los pocillos de control negativo (S_0) contienen un medio con 0.25% de DMSO.

213
215

Después de la adición de los compuestos, las placas de células se incuban sin perturbaciones durante 72 horas a 37°C, en 5% de CO₂ y 95% de humedad.

El número de células viables se estima utilizando un ensayo de Azul Alamar que mide la actividad mitocondrial. El medio es decantado y reemplazado por 150 µl/pocillo de medio RPMI sin rojo de fenol que contiene 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina y 10% de Azul Alamar. Las placas se colocan en la incubadora a 37°C, en 5% de CO₂ y 95% de humedad durante 2 horas. Luego, las placas se llevan a una mesa y se dejan enfriar a temperatura ambiente sin apilar las placas. La señal de Azul Alamar se lee en un lector de placas de fluorescencia utilizando un filtro de emisión de 590 nm y un filtro de excitación de 530 nm.

15

Manipulación/cálculos de datos: Los datos son normalizados a valores de 0% de actividad (S_0) a 100% de actividad (S_{max}). Los valores promedio para S_0 y S_{max} se calculan y se utilizan para calcular el porcentaje de actividad (PCTACT) en los ensayos por medio de la fórmula: $PCTACT = (X_{raw} - S_{max}) / (S_0 - S_{max}) * 100$.

Los valores Z' para las placas de ensayo se calculan por medio de:
 $Z' = 1 - 3 * (STDEV(S_0) + STDEV(S_{max})) / (S_0 - S_{max})$. En promedio, $Z' \sim 0.8$ y siempre superior a 0.6.

El ajuste de curva sigmoide se realiza utilizando un Prisma que utiliza la ecuación: $Y = \text{Parte Inferior} + (\text{Parte Superior} - \text{Parte Inferior}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{Pendiente Hill}))}$.

5 Tabla 1. Densidades celulares en la colocación en placas de 96 pocillos

	Línea de Células	Cáncer	Células/pocillo en 1% de FBS	Células/pocillo en 10% de FBS
10	MDA-MB-231	Mama	6000	4000
	MDA-MB-4355	Mama	10000	5000
	MDA-MB-453	Mama	3000	2000
	MDA-MB-468	Mama	6000	4000
	SKBr-3	Mama	7000	6000
15	BT-474	Mama	10000	10000
	BT-549	Mama	6000	5000
	MCF-7	Mama	5000	5000
	T-47D	Mama	5000	5000
	ZR75-1	Mama	7000	7000
20	HCC-1954	Mama	5000	2500
	MCF-10A	Células epiteliales de mama normal	18000 (MEGM medio)	
	PC-3	Próstata	-	3000
	PC-3/M	Próstata	-	3000
	DU-145	Próstata	-	1250
25	LnCaP	Próstata	-	8000
	Colo205	Colon	-	5000

Resultados

Todas la líneas de células se conducen en una proliferación celular en un medio que contiene ya sea 1% de suero o 10% de suero, ambas estimaciones son por triplicado. El porcentaje de actividad (PCTACT) en los ensayos, igual al porcentaje de inhibición del crecimiento, se calcula como se describe en los métodos.

La Tabla 2 resume los valores IC_{50} para la inhibición de la proliferación celular de las líneas de células. Los valores IC_{50} se refieren a la concentración de compuesto requerida para inhibir la proliferación celular en 50%. Los ajustes de curvas de la proliferación celular se muestran en las Figura 7 a 14.

Líneas de células cancerosas de mama: Un panel amplio de líneas de células cancerosas de mama han sido sometidas a prueba por su sensibilidad al compuesto 3 así como también al compuesto 21 y oxifenisatina. Las líneas de células sometidas a prueba se encuentran dentro de dos categorías muy claras.

- 1) Líneas de células que son sensibles al compuesto 3. Los valores IC_{50} de proliferación celular varían de 0.6 nM a 30 nM cuando se someten a ensayo en 1% de FBS y entre 15 y 80 nM cuando se someten a ensayo en 10% de FBS. Estas incluyen las

216
218

líneas de células cancerosas de mama T47-D, MCF-7, MDA-MB-453, MDA-MB-468, BT-474, SKBr-3, BT-549 y HCC-1954 desarrolladas bajo condiciones tanto de alto contenido de suero (10% de FBS) como de bajo contenido de suero (1% de FBS). 2) Líneas de células que no son sensibles al compuesto 3 con valores IC_{50} superiores a 3 μM . Estas incluyen MDA-MB-231, MDA-MB435S y ZR75-1 desarrolladas bajo condiciones tanto de alto contenido de suero (10% de FBS) como de bajo contenido de suero (1% de FBS). La línea de células epiteliales de mama no transformadas, MCF10A, tampoco es sensible al compuesto 3.

El porcentaje de actividad relativa a la inhibición del crecimiento con terfenedina 50 μM varió de 60% a 90% de inhibición del crecimiento. En general, las líneas de células son más sensibles al compuesto bajo condiciones de bajo contenido de suero (1% de FBS) que bajo condiciones de alto contenido de suero (10% de FBS). La línea de células cancerosas de mama más sensible es MDA-MB-453.

También se han sometido a prueba otros dos compuestos en las series, el compuesto 21 y oxifenisatina. Ambos compuestos tienen exactamente el mismo perfil anti-proliferativo de las líneas de células que el compuesto 3, pero tienen una potencia ligeramente inferior (comparar las Figuras 9, 10 y 11).

Los resultados se resumen en la Tabla 2 y las Figuras 7-11.

Líneas de células cancerosas de próstata: Las líneas de
5 células cancerosas de próstata DU-145, PC-3, PC-3/M y
LnCaP han sido sometidas a prueba en ensayos de
proliferación celular. PC-3 es altamente sensible al
compuesto 3, mientras que LnCaP es menos sensible y PC-3/M
y DU-145 no son sensibles. El compuesto 21 y oxifenisatina
10 tienen el mismo perfil de sensibilidad de las líneas de
células, sin embargo, estos compuestos tienen una potencia
menor que el compuesto 3. Los resultados se resumen en la
Tabla 2 y la Figura 12. El efecto de los compuestos 41 y
35 también se comparó con el compuesto 3; ambos compuestos
15 inhiben la proliferación de la línea de células cancerosas
de próstata humana PC3 (Figura 13).

Líneas de células cancerosas de colon: La línea de células
cancerosas de colon Colo205 ha sido sometida a prueba en
20 un ensayo de proliferación celular con el compuesto 3
dando por resultado un valor $IC_{50} = 66$ nM. Los resultados
se resumen en la Tabla 2 y la Figura 14.

248
220

Tabla 2. Tabla concisa de los valores IC₅₀ para la inhibición de la proliferación celular

5	Línea de células	Cáncer	3		21	Oxifenisatina
			1% de FBS	10% de FBS	10% de FBS	10% de FBS
			EC50 (nM)	EC50 (nM)	EC50 (nM)	EC50 (nM)
10	T47-D	Mama	11	37	83	324
	MCF7	Mama	24	74	85	517
	MDA-MB-435S	Mama	>3000	>3000	>3000	>3000
	MDA-MB-453	Mama	4	18	38	228
	MDA-MB-468	Mama	14	48	138	935
	MDA-MB-231	Mama	>3000	>3000	>3000	>3000
	BT-474	Mama	13	37	85	324
	SKBr-3	Mama	12	43	95	527
	BT-549	Mama	18	68	131	859
	ZR75-1	Mama	>3000	>3000	>3000	285
15	HCC-1954	Mama	27	84	119	912
	MCF10A	Células epiteliales de mama normal	>3000		>3000	>3000
	PC-3	Próstata	-	87	138	889
	LnCaP	Próstata	-	235	233	790
	DU-145	Próstata	-	>3000	>3000	>3000
20	PC-3/M	Próstata	-	>3000	>3000	>3000
	Colo205	Colon	-	66	-	-

25 Notas: los valores IC₅₀ se muestran en una concentración

219
221

nanomolar. Una inhibición del crecimiento (PCTACT) menor que 20% se considera insignificante. Las células MCF10A se mantienen en un medio MEGM libre de suero. Los valores se calculan por medio de un Prisma.

5

Ejemplo 7: Estudios de xenoinjerto utilizando tumores MDA-MB-468

El propósito de este estudio fue evaluar si los compuestos de la fórmula general (I), tales como los compuestos 3 y 41, inhiben el crecimiento de tumores
10 derivados de las células cancerosas de mama MDA-MB-468 (células cancerosas de mama humana insensibles a hormonas) en un modelo animal de xenoinjerto.

Método

15 Los ratones desnudos balb/c que pesan 25-45 gramos son implantados con tumores de MDA-MB-468 por medio del implante subcutáneo en ambos flancos. Los compuestos 3 y 41 son administrados ya sea diariamente durante 15 días por medio de la ruta peroral (PO) (50 & 100 mg) en un vehículo
20 apropiado (2% de DMSO:5% de Tween 80: 93% de solución salina) o semanalmente durante 4 semanas por medio de la ruta intravenosa (IV) (25 & 50 mg/kg) en un vehículo apropiado (2% de DMSO:5% de Tween 80: 93% de solución salina). El volumen del tumor se determina una o dos veces/semana.

25

Resultados

El compuesto 3 reduce la velocidad del crecimiento de las células tumorales MDA-MB-468 de una manera relacionada con la dosis cuando se administra como una monoterapia ya sea por la ruta PO o IV (véase la Figura 15). Además, se observa una regresión del tumor utilizando las dosis más altas del compuesto 3. La dosificación intravenosa con el compuesto 3 pareció ser más efectiva que la dosificación peroral (Figura 15). El compuesto 41 es más efectivo que el compuesto 3, induciendo una regresión del tumor más pronunciada en todas las dosis sometidas a prueba (Figura 16). Además, el compuesto 41 fue igualmente efectivo por medio de la dosificación peroral e intravenosa (Figura 16). El compuesto 41 también pareció ser más efectivo que paclitaxel en estos estudios (Figura 16).

15

Ejemplo 8: Estudios de xenoinjerto utilizando tumores MCF-7

El propósito de este estudio fue evaluar si los compuestos de la fórmula general (I), tal como el compuesto 41, inhiben el crecimiento de tumores derivados de las células cancerosas de mama MCF-7 (células cancerosas de mama humana sensibles a hormonas) en un modelo animal de xenoinjerto.

Método

Los ratones desnudos balb/c que pesan 25-45 gramos son implantados con tumores de MCF-7 por medio del implante

subcutáneo en ambos flancos. Los compuestos 3 y 41 son administrados ya sea diariamente durante 15 días por medio de la ruta peroral (PO) (20 & 100 mg) en un vehículo apropiado (2% de DMSO:5% de Tween 80: 93% de solución salina) o 5 semanalmente durante 4 semanas por medio de la ruta intravenosa (IV) (10 & 50 mg/kg) en un vehículo apropiado (2% de DMSO:5% de Tween 80: 93% de solución salina). El volumen del tumor se determina una o dos veces/semana.

10 Resultados

El compuesto 41 reduce el tamaño de los tumores de MCF7 cuando se administra como una monoterapia ya sea por medio de la ruta PO o IV (véase la Figura 17). Además, se observa una regresión del tumor utilizando todas las dosis 15 sometidas a prueba. El efecto del compuesto 41 parece ser mayor que el paclitaxel en este modelo (Figura 17). El compuesto 41 fue igualmente efectivo por medio de la dosificación peroral e intravenosa.

20 *Ejemplo 9: Estimulación de la actividad de caspasa*

El propósito de este estudio fue evaluar si los compuestos de la fórmula general (I), tal como el compuesto 3, afectan la actividad de caspasa como un marcador de apoptosis, una forma de muerte celular. Los efectos tanto a 25 corto plazo, a plazo intermedio y a largo plazo del compuesto

3 son evaluados al medir la actividad de caspasa en 4, 6 y 22 horas después de la adición del compuesto.

Método

5 Las líneas de células cancerosas de mama humana son sembradas a 8000 células/pocillo en placas negras de 96 pocillos Packard Viewplates^{MR} y se mantienen en un medio RPMI que contiene 10% de suero bovino fetal (FBS), 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina durante toda la
10 noche a 37°C, en 5% de CO₂ en una incubadora humidificada. Los compuesto tal como el compuesto 3 entonces se agregan al pocillo y la actividad de caspasa es medida en diversos puntos de tiempo utilizando un equipo para medir la actividad de caspasa (equipo fluorogénico de "ensayo de caspasa-3/7
15 homogénea Apo-ONE^{MR}, #G7791) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La intensidad de fluorescencia (485/535 nm) se mide utilizando un lector de placas EnVision^{MR}. Los valores de fondo del reactivo (promedio de todos los 8 pocillos) son sustraídos de los pocillos experimentales.

20

Resultados

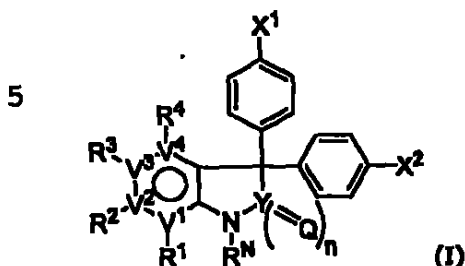
La adición del compuesto 3 durante 6 horas estimula la actividad de caspasa en las líneas de células cancerosas de mama humana que son sensibles a los efectos anti-
25 proliferativos del compuesto 3 (Figura 18), aunque no se

observa una activación en las células MDA-468. La estimulación de la actividad de caspasa no se observa en las líneas de células cancerosas de mama que no son sensibles al efecto anti-proliferativo del compuesto 3.

- 5 Estos resultados sugieren que los compuestos de la fórmula general (I), tal como el compuesto 3, pueden inducir la muerte celular apoptótica en ciertas líneas de células cancerosas de mama humana.

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de la fórmula general (I)



en donde

10 V¹, V², V³ y V⁴ se seleccionan independientemente de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno no cuaternario, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y donde V⁴ puede seleccionarse además de un enlace, de manera que -V¹-V²-V³-V⁴- junto con los átomos a los cuales están unidos V¹ y V⁴ forman un anillo
15 aromático o heteroaromático;

R¹, R², R³ y R⁴, cuando están unidos a un átomo de carbono, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alqueniloxi de 2 a 6 átomos de carbono sustituido
20 opcionalmente, carboxi, alcóxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, formilo,
25

225
229

amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carbamoilo, mono- y di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, carbamido, mono- y di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilamino, alcanoiloxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1 a 6 átomos de carbono, aminosulfonilo, mono- y di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo, nitro, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, arilo, ariloxi, arilcarbonilo, arilamino, heterociclilo, heterocicliloxi, heterociclilamino, heterociclilcarbonilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilamino, heteroarilcarbonilo y halógeno, donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como un sustituyente de amino es sustituido opcionalmente por hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno(s) y en donde cualquier arilo, heterociclilo y heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente;

R¹, R², R³ y R⁴, cuando están unidos a un átomo de nitrógeno, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido

226
228

opcionalmente, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono
sustituido opcionalmente, formilo, mono- y di(alquil C₁-
C₆)aminocarbonilo, amino, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos
de carbono, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, alquilsulfonilo de
5 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1 a 6 átomos de
carbono, arilo, ariloxi, arilcarbonilo, arilamino,
heterociclilo, heterocicliloxí, heterocicliilcarbonilo,
heterocicliilamino, heteroarilo, heteroariloxi,
heteroarilcarbonilo y heteroarilamino; donde cualquier
10 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como un sustituyente de
amino es sustituido opcionalmente por hidroxí, alcoxi de 1 a
6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino,
carboxi, alquicarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono,
alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno(s)
15 y en donde cualquier arilo, heterociclilo y heteroarilo puede
ser sustituido opcionalmente;
o R¹ y R² junto con los átomos de carbono a los cuales están
unidos forman un anillo, por ejemplo un anillo aromático, un
anillo carbocíclico, un anillo heterocíclico o un anillo
20 heteroaromático, en particular un anillo aromático, un anillo
heterocíclico o un anillo heteroaromático;
X¹ y X² se seleccionan independientemente de halógeno,
hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido
opcionalmente, alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono
25 sustituido opcionalmente, amino, mono- y di(alquil C₁-

C₆)amino, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, mono- y di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilamino, alcanoiloxi de 1 a 6 átomos de carbono, mercapto, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, mono- y di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo, ariloxi, arilamino, heterocicliloxi, heterociclilamino, heteroariloxi y heteroarilamino, donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como un sustituyente de amino o azufre es sustituido opcionalmente por hidroxil, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno(s) y en donde cualquier arilo, heterociclilo y heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente;

$>Y(=Q)_n$ se selecciona de $>C=O$, $>C=S$, $>S=O$ y $>S(=O)_2$; y

R^N se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, hidroxil, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, formilo, mono- y di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, amino, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono y alquilsulfinilo de 1 a 6 átomos de

carbono; donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como un sustituyente de amino es sustituido opcionalmente por hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquilo C₁-C₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno(s); y

sales y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo; para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un mamífero.

10 2. El uso de conformidad con la reivindicación 1, en donde R¹, R², R³ y R⁴ no son todos hidrógeno.

3. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el anillo se selecciona de un anillo de benceno y un anillo de piridina, donde el
15 átomo de nitrógeno representa V³.

4. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R¹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, cuando
20 V¹ es un átomo de carbono.

5. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R² se selecciona de hidrógeno, halógeno, arilo sustituido opcionalmente, ariloxi sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido
25 opcionalmente, cuando V² es un átomo de carbono.

6. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^3 se selecciona de hidrógeno, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, halógeno, ciano, arilo sustituido
5 opcionalmente, ariloxi sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, amino, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilamino de 1 a 6 átomos de carbono y mono- y di(alquil C_1-C_6)aminosulfonilo, cuando V^3 es un átomo de carbono.

10 7. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^4 es hidrógeno, cuando V^4 es un átomo de carbono.

8. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X^1 y X^2 se seleccionan
15 independientemente de hidroxilo, OAc, NH_2 , NMe_2 , NHAc, $NHSO_2Me$ y $NHCONMe_2$.

9. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X^1 y X^2 son los mismos.

10 10. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde Y es un átomo de carbono y Q es un átomo de oxígeno, es decir que $>Y(=Q)_n$ es $>C=O$ y R^N se selecciona de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, amino y alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono.

25 11. El uso de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones anteriores, en donde V^1, V^2, V^3, V^4 son todos un átomo de carbono, $>Y(=Q)_n$ es $>C=O$ y R^N es hidrógeno.

12. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^4 es hidrógeno.

5 13. El uso de conformidad con la reivindicación 12, en donde R^3 y R^4 ambos son hidrógeno.

14. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en donde R^1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R^2 es halógeno.

10 15. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11-13, en donde R^1 y R^2 , junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un anillo aromático o un anillo carbocíclico.

15 16. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11-15, en donde cada uno de X^1 y X^2 se seleccionan independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, amino y dimetilamino.

17. El uso de conformidad con la reivindicación 12, en donde R^1, R^2 y R^4 son todos hidrógeno.

20 18. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 y 17, en donde R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometoxi, amino, carboxi y dimetilaminocarbonilo.

25 19. El uso de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 17-18, en donde cada uno de X^1 y X^2 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, amino y dimetilamino.

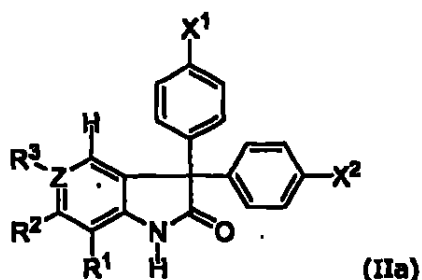
20. El uso de conformidad con la reivindicación 5 12, en donde R^2 , R^3 y R^4 son todos hidrógeno.

21. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 y 20, en donde R^1 se selecciona de flúor, cloro, bromo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y 10 dimetilaminocarbonilo.

22. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20-21, en donde cada uno de X^1 y X^2 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, amino y dimetilamino.

15 23. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, en donde R^1 se selecciona de halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono y dimetilaminocarbonilo, R^2 se selecciona de hidrógeno y 20 halógeno y R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y amino; donde R^2 y R^3 no son ambos hidrógeno.

24. El uso de un compuesto de tipo 3,3-difenil-1,3-dihidro-indol-2-ona de la fórmula (IIa)



5

en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

10 R^2 se selecciona de hidrógeno, halógeno, arilo sustituido opcionalmente, ariloxi sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente;

R^3 se selecciona de hidrógeno, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, halógeno, ciano y arilo sustituido opcionalmente, ariloxi sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, amino, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilamino de 1 a 6 átomos de carbono y mono- y di(alquil C_1-C_6)aminosulfonilo;

20 Z es CH o N; y

X^1 y X^2 se seleccionan independientemente de halógeno, OR^6 , $OCOR^5$, $N(R^6)_2$, $NHCO R^5$, $NHSO_2 R^5$ y $NHCON(R^6)_2$, en donde R^5 se selecciona de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente y cada R^6 se selecciona independientemente de

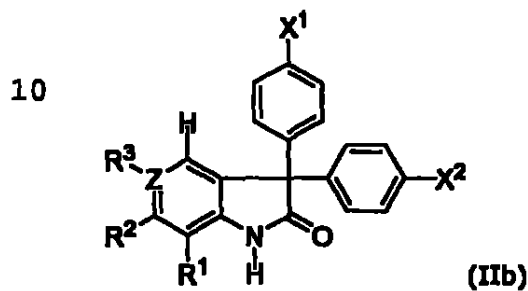
25 opcionalmente y cada R^6 se selecciona independientemente de

hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente; y

sales y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo;

5 para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un mamífero.

25. El uso de un compuesto de tipo 3,3-difenil-1,3-dihidro-indol-2-ona de la fórmula (IIb)



en donde

15 R¹, R² y R³, cuando están unidos a un átomo de carbono, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, hidroxi, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente,

20 alqueniloxi de 2 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, carboxi, alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, formilo,

25 amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carbamoilo, mono- y

di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, carbamido, mono- y di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilamino, alcanoiloxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1 a 6 átomos de carbono, aminosulfonilo, mono- y di(alquil C₁-C₆)aminosulfonilo, nitro, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente y halógeno, donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como un

10 sustituyente de amino es sustituido opcionalmente por hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno(s); y

15 R¹, R² y R³, cuando están unidos a un átomo de nitrógeno, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido

20 opcionalmente, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, formilo, mono- y di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, amino, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono y alquilsulfinilo de 1 a 6 átomos de

25 carbono; donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de carbono

como un sustituyente de amino es sustituido opcionalmente por hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquilo C₁-C₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno(s) y en donde cualquier arilo, heterociclilo y heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente;

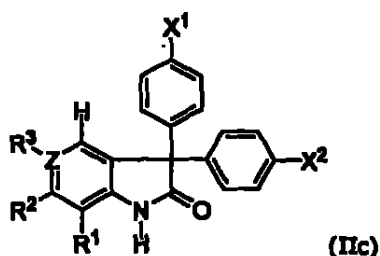
o en donde R¹ y R² junto con los átomos de carbono y/o nitrógeno a los cuales están unidos forman un anillo heterocíclico, un anillo heteroaromático, un anillo aromático o un anillo carbocíclico;

Z es CH o N; y

X¹ y X² se seleccionan independientemente de halógeno, OR⁶, OCOR⁵, N(R⁶)₂, NHCOR⁵, NHSO₂R⁵ y NHCON(R⁶)₂, en donde R⁵ se selecciona de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente y cada R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente; y

sales y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo; para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un mamífero.

26. El uso de un compuesto de tipo 3,3-difenil-1,3-dihidro-indol-2-ona de la fórmula (IIc)



5

en donde

R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo y alcoxí de 1 a 6 átomos de carbono;

10 R^2 se selecciona de hidrógeno, halógeno, arilo sustituido opcionalmente, ariloxi sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente;

R^3 se selecciona de hidrógeno, alcoxí de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, halógeno, ciano y arilo sustituido opcionalmente, ariloxi sustituido opcionalmente, heteroarilo sustituido opcionalmente, amino, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilamino de 1 a 6 átomos de carbono y mono- y di(alquil C_1-C_6)aminosulfonilo;

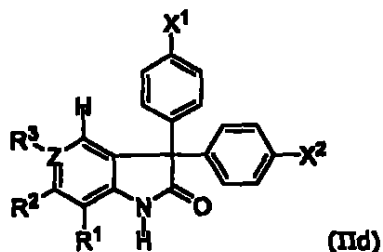
20 Z es CH o N; y

uno de X^1 y X^2 se selecciona de halógeno, OR^6 , $OCOR^5$, $N(R^6)_2$, $NHCO R^5$, $NHSO_2 R^5$ y $NHCON(R^6)_2$, en donde R^5 se selecciona de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente y cada

25 R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de

1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente; y el otro de X^1 y X^2 se selecciona de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, carboxi, alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, formilo, carbamoilo, mono- y di(alquil C_1-C_6)aminocarbonilo, ciano, arilo, arilcarbonilo, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como un sustituyente de amino es sustituido opcionalmente por hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C_1-C_6)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno(s) y en donde cualquier arilo, heterociclilo y heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente; y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo (como se definiera adicionalmente con anterioridad); para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un mamífero.

27. El uso de un compuesto de tipo 3,3-difenil-1,3-dihidro-indol-2-ona de la fórmula (IIId)



5

en donde

R^1 , R^2 y R^3 , cuando están unidos a un átomo de carbono, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, hidroxilo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alqueniloxi de 2 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, carboxi, alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarboniloxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, formilo, amino, mono- y di(alquil C_1-C_6)amino, carbamilo, mono- y di(alquil C_1-C_6)aminocarbonilo, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, carbamido, mono- y di(alquil C_1-C_6)aminocarbonilamino, alcanoiolo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfinilo de 1 a 6 átomos de carbono, aminosulfonilo, mono- y di(alquil C_1-C_6)aminosulfonilo, nitro, alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente y halógeno,

donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como un sustituyente de amino es sustituido opcionalmente por hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno(s); y

R¹, R² y R³, cuando están unidos a un átomo de nitrógeno, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alcoxycarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, formilo, mono- y di(alquil C₁-C₆)aminocarbonilo, amino, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, alquilsulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono y alquilsulfinilo de 1 a 6 átomos de carbono; donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como un sustituyente de amino es sustituido opcionalmente por hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno(s) y en donde cualquier arilo, heterociclilo y heteroarilo puede ser sustituido opcionalmente;

o en donde R¹ y R² junto con los átomos de carbono y/o

nitrógeno a los cuales están unidos forman un anillo heterocíclico, un anillo heteroaromático, un anillo aromático o un anillo carbocíclico;

Z es CH o N; y

- 5 uno de X^1 y X^2 se selecciona de halógeno, OR^6 , $OCOR^5$, $N(R^6)_2$, $NHCOR^5$, $NHSO_2R^5$ y $NHCON(R^6)_2$ en donde R^5 se selecciona de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente y cada R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de
- 10 1 a 6 átomos de carbono, arilo sustituido opcionalmente y heteroarilo sustituido opcionalmente; y el otro de X^1 y X^2 se selecciona de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, carboxi, alcóxicarbonilo de 1 a 6
- 15 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, formilo, carbamoilo, mono- y di(alquil C_1-C_6)aminocarbonilo, ciano, arilo, arilcarbonilo, heterociclilo, heterociclilcarbonilo, heteroarilo, heteroarilcarbonilo, donde cualquier alquilo de
- 20 1 a 6 átomos de carbono como un sustituyente de amino es sustituido opcionalmente por hidroxilo, alcóxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C_1-C_6)amino, carboxi, alquilcarbonilamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilaminocarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono o halógeno(s)
- 25 y en donde cualquier arilo, heterociclilo y heteroarilo puede
-

ser sustituido opcionalmente; y

sales y profármacos farmacéuticamente aceptable del mismo;

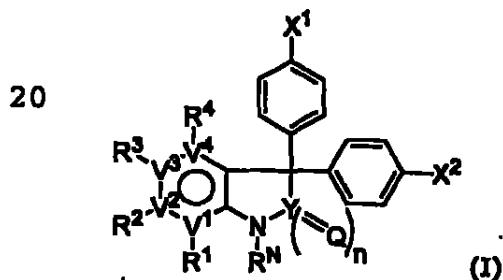
para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un mamífero.

5 28. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto se selecciona de los objetos 1 a 225 listados en este documento.

29. El uso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el medicamento
10 comprende además uno o más agentes quimioterapéuticos diferentes.

30. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 para el uso como un medicamento, caracterizado porque el compuesto no es uno seleccionado de
15 3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona y éster 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenílico de ácido acético.

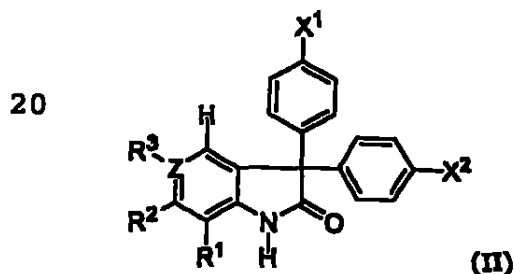
31. Un compuesto de la fórmula general (I)



de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-23,
25 caracterizado porque el compuesto no es uno seleccionado de

- 3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
 3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5 3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-5,7-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-bromo-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-5-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 10 3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-5-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 6-cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 éster 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenílico de ácido acético; y
 15 éster 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenílico de ácido acético.

32. Un compuesto de tipo 3,3-difenil-1,3-dihidro-indol-2-ona de la fórmula (II)



de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24-28,
 25 caracterizado porque el compuesto no es uno seleccionado de:

- 3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona,
3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-4,5-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5 3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-5,7-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-bromo-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-1,3-dihidro-indol-2-ona;
3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-5-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona;
10 3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-5-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
6-cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
éster 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenílico de ácido acético; y
15 éster 4-[3-(4-acetoxi-fenil)-5-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-fenílico de ácido acético.

33. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 y un portador farmacéuticamente
20 aceptable.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de 3,3-difenil-1,3-dihidro-indol-2-ona sustituida y al uso de
5 estos compuestos para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en un mamífero. Se postula que los compuestos inhiben la síntesis de proteínas y/o inhibe la activación de la vía mTOR lo cual es un método efectivo para reducir el crecimiento celular y el tratamiento del cáncer.
10 Los ejemplos de estos cánceres son cáncer de mama, cáncer renal, mieloma múltiple, leucemia, glioblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de próstata, sarcoma de tejido suave, sarcoma colorrectal, carcinoma gástrico, carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello, cáncer uterino, cervical,
15 melanoma, linfoma y pancreático. Una subclase particular de compuestos está representada por la fórmula (II) en donde al menos uno de X^1 y X^2 es un sustituyente de heteroátomo, por ejemplo la 6-cloro-3,3-bis-(4-hidroxi-fenil)-7-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona.

Fig. 1

1/13

Cmpd No	MDA-468	MDA-231	R1	R2	R3	R4	RN	X1 = X2
6	0,304	>30	Me	Cl	NH2	H	H	OH
7	0,173	>30	H	H	OMe	H	H	OH
9	0,162	12	Me	H	Me	H	H	OH
11	0,152	12	H	H	Cl	H	H	OH
12	0,170	13	H	H	F	H	H	OH
13	0,157	13	H	H	NO2	H	H	OH
14	0,197	6,6	Me	H	Cl	H	H	OH
15	0,183	13	H	H	Me	H	H	OH
16	0,190	11,3	H	H	Br	H	H	OH
17	0,208	10,0	H	H	I	H	H	OH
18	3,3	>30	H	H	NH2	H	H	OH
19	0,985	>30	Me	H	NH2	H	H	OH
20	0,089	6,6	Me	Br	H	H	H	OH
21	0,034	>3	F	H	H	H	H	OH
22	0,262	>30	OMe	H	H	H	H	OH
25	0,291	3,8	Me	Cl	H	H	H	F
27	0,79	>30	H	H	-	H	H	OH
29	0,055	12	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	H	H	OH
30	0,008	>3	Br	H	H	H	H	OH
32	0,330	12	Et	H	H	H	H	OH
33	0,062	12	I	H	H	H	H	OH
34	0,008	>3	Cl	H	H	H	H	OH
35	0,031	12	CF ₃	H	H	H	H	OH
36	0,028	>3	Me	Cl	H	H	H	OAc
37	0,191	14	H	OMe	H	H	H	OH
38	0,037	>3	F	H	F	H	H	OH
39	0,008	>3	Me	F	H	H	H	OH
40	0,009	>3	Me	OMe	H	H	H	OH
41	0,002	13	F	F	H	H	H	OH
42	0,021	>3	F	Cl	H	H	H	OH
43	0,057	>3	CN	H	H	H	H	OH
44	0,100	>3	Me	H	F	H	H	OH
45	0,160	>3	Me	H	OMe	H	H	OH
47	0,028	>3	H	F	H	H	H	OH
51	0,077	>3	H	Me	H	H	H	OH
52	0,006	>3	Cl	Me	H	H	H	OH
53	0,312	>3	Me	H	OH	H	H	OH
54	0,007	>3	Me	Me	H	H	H	OH
Commercial A	0,112	>30	H	H	H	H	H	OH
Commercial B	0,027	>3	Me	H	H	H	H	OH
3	0,020	>3	Me	Cl	H	H	H	OH

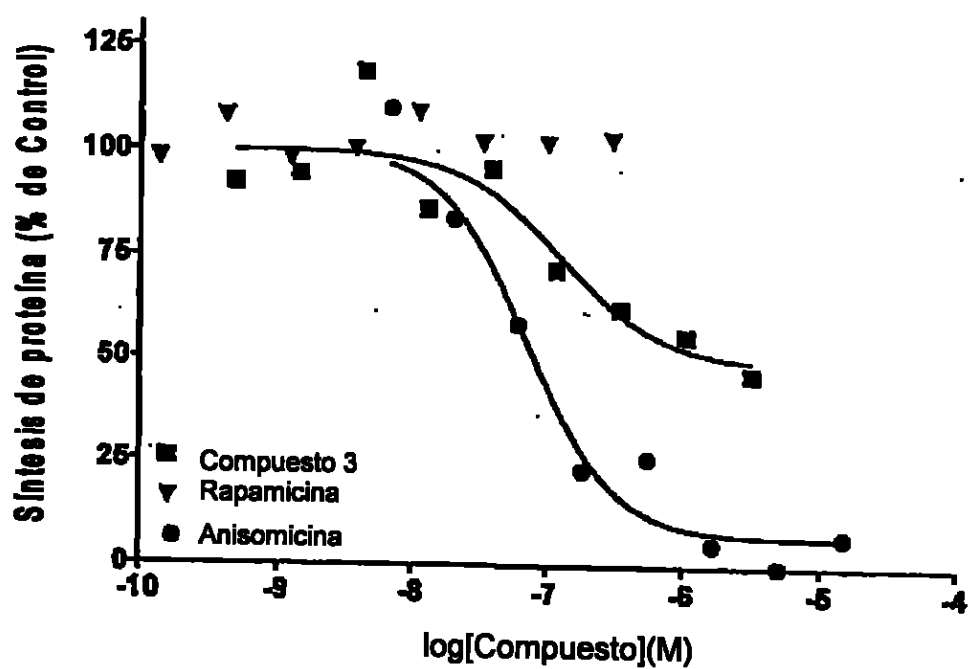
Cmpd No	MDA-468	MDA-231	R1	R2	R3	R4	RN	X1 = X2
55	0,090	>3	C≡CH	H	H	H	H	OH
56	0,358	>3	C≡C-TMS	H	H	H	H	OH
57	0,008	>3	F	F	H	H	H	X1=OH, X2=Me
58	0,001	>3	F	F	H	H	H	X1=OH, X2=OMe
59	0,028	>3	Me	Cl	H	H	H	X1=OH, X2=Me
60	0,040	>3	Me	Cl	H	H	H	X1=OH, X2=OMe

Fig. 2

2/13

248

Células MDA-486



Células MDA-231

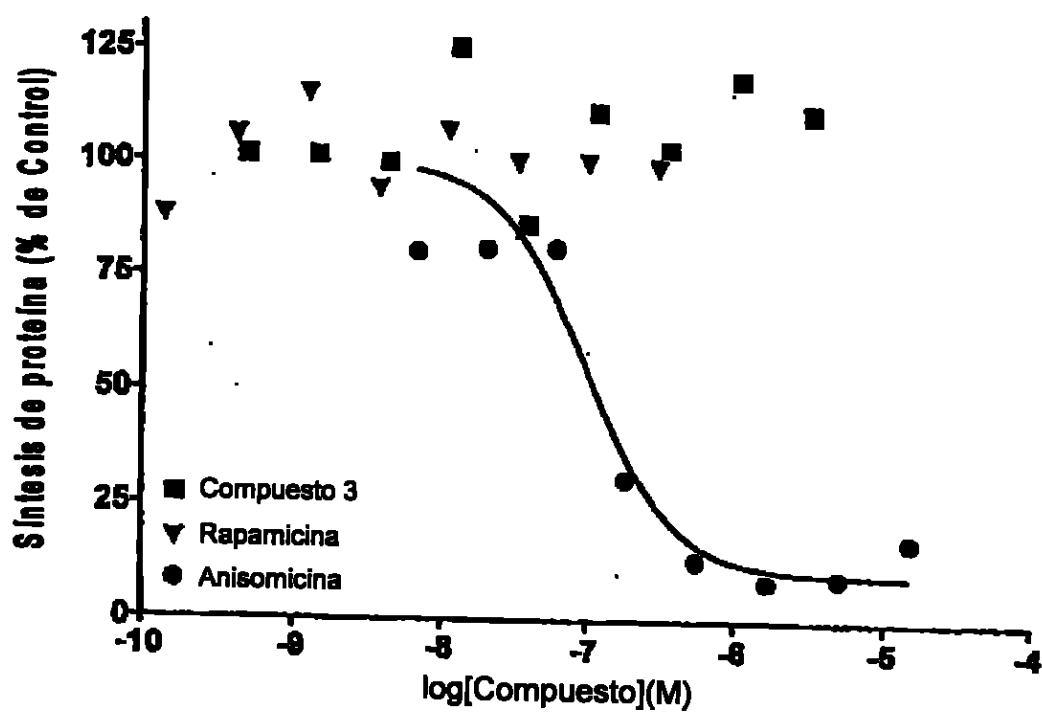
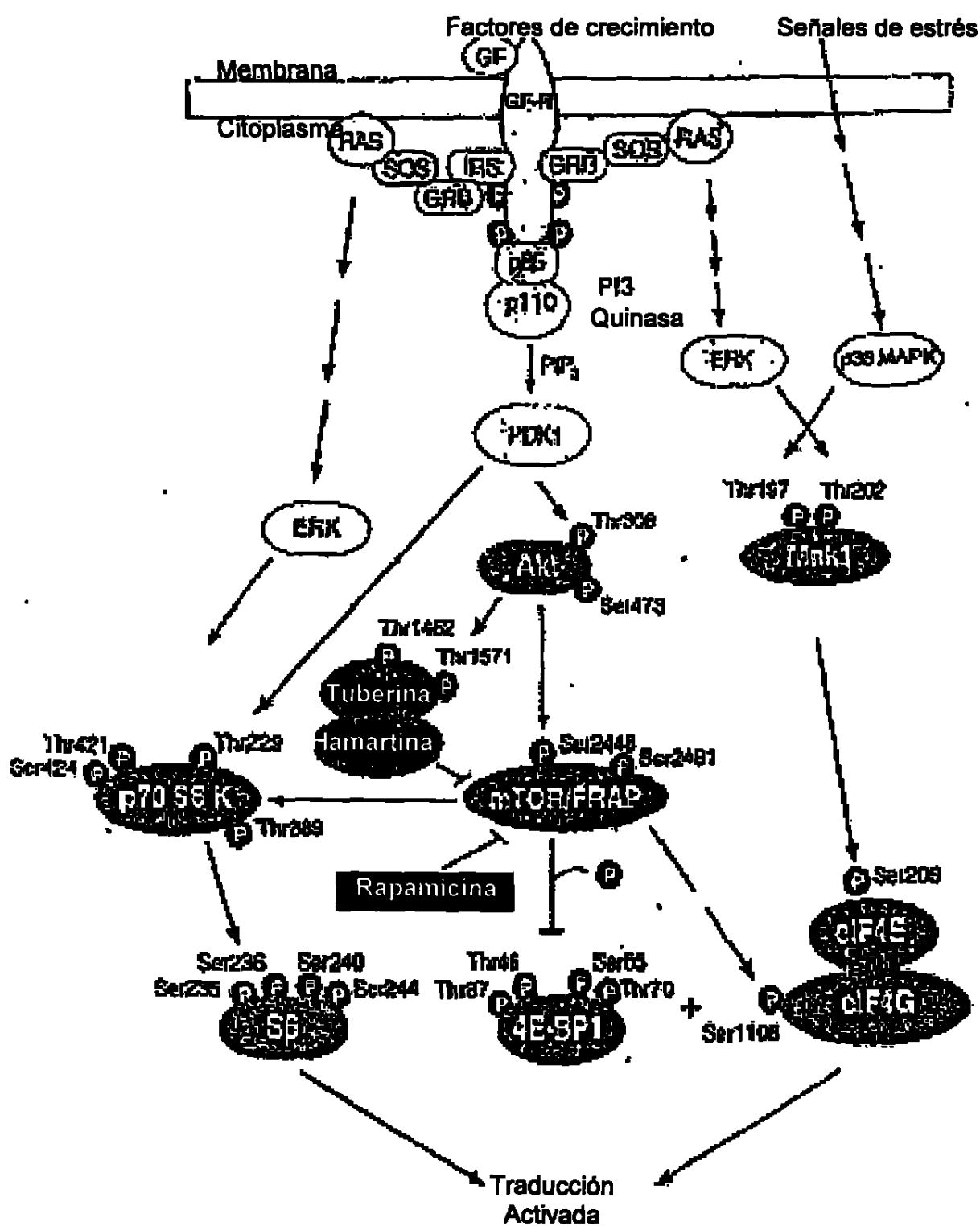


Fig. 3

3/13

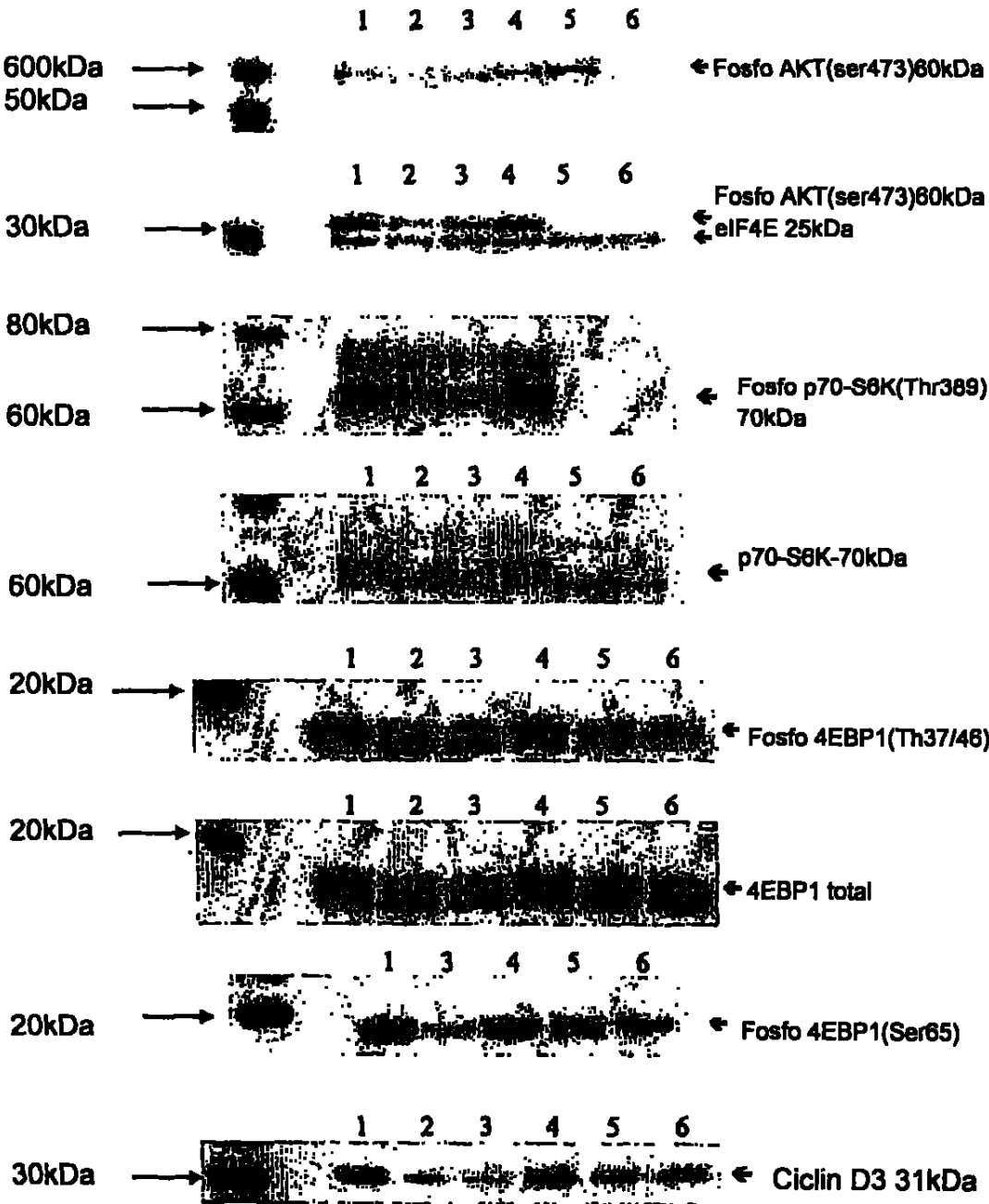
247
249



248
250

Fig. 4

4/13



250
252

WO 2005/097107

PCT/DK2005/000244

Fig. 7

6/13

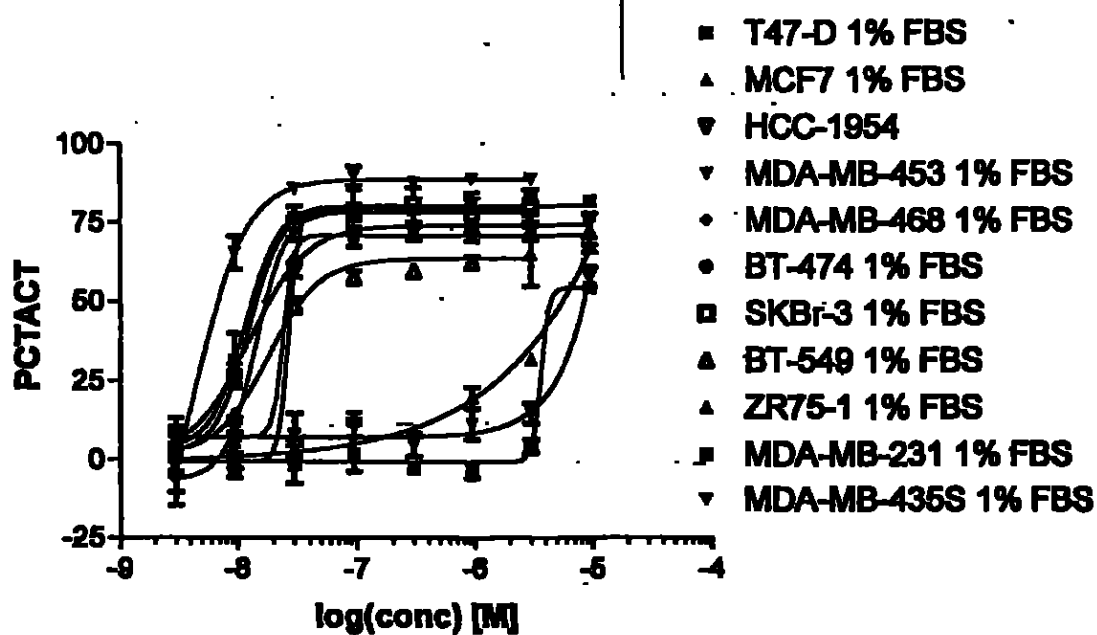
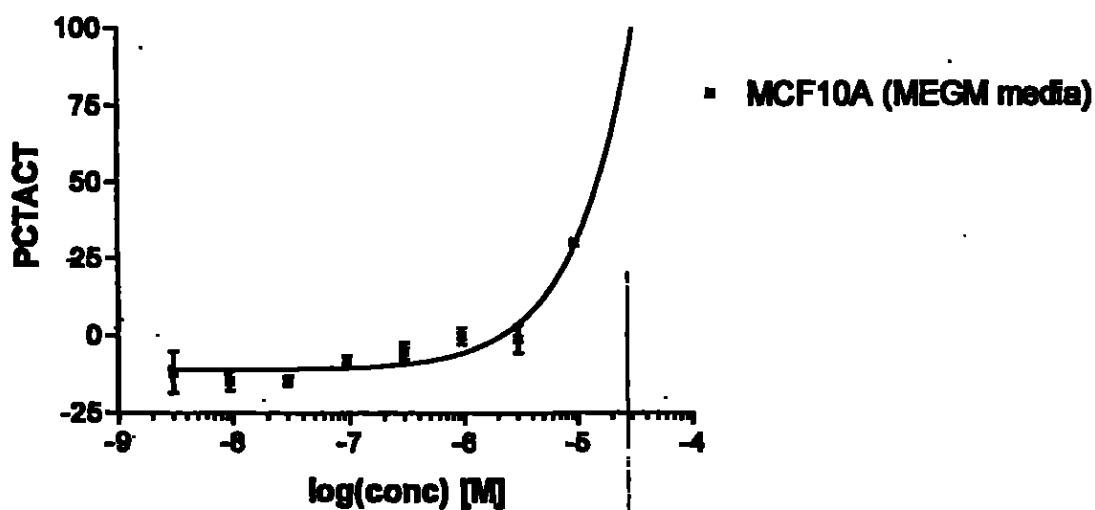


Fig. 8



251
253

WO 2005/097107

PCT/DK2005/000244

Fig. 9

7/13

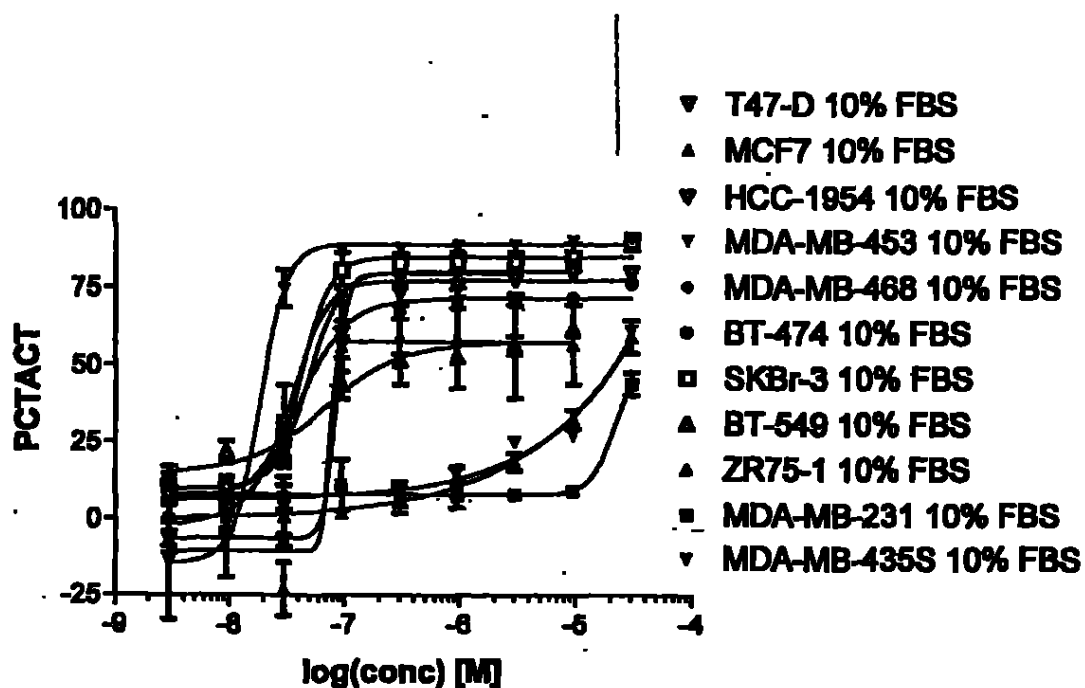
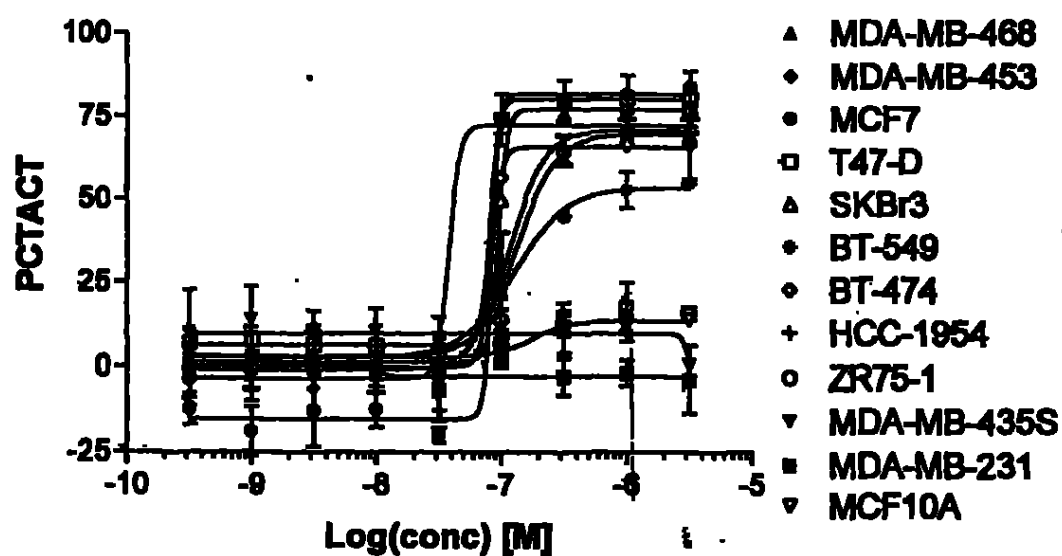


Fig. 10



232
25A

Fig. 11

8/13

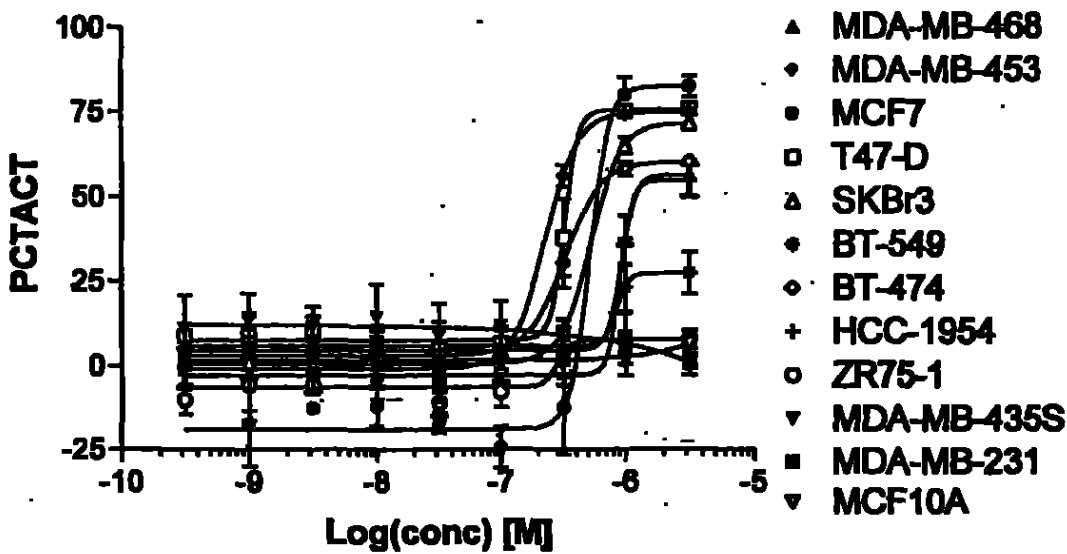
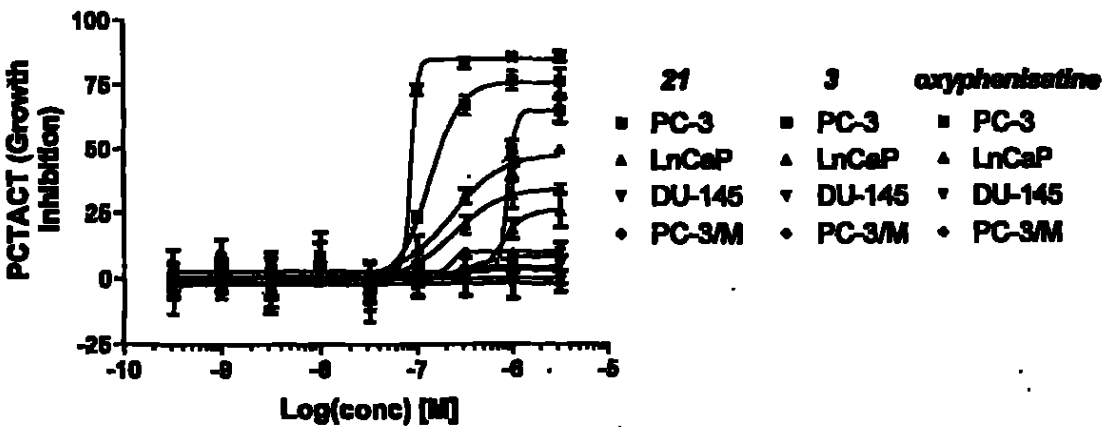


Fig. 12



255
255

WO 2005/097107

PCT/DK2005/000244

Fig. 13

9/13

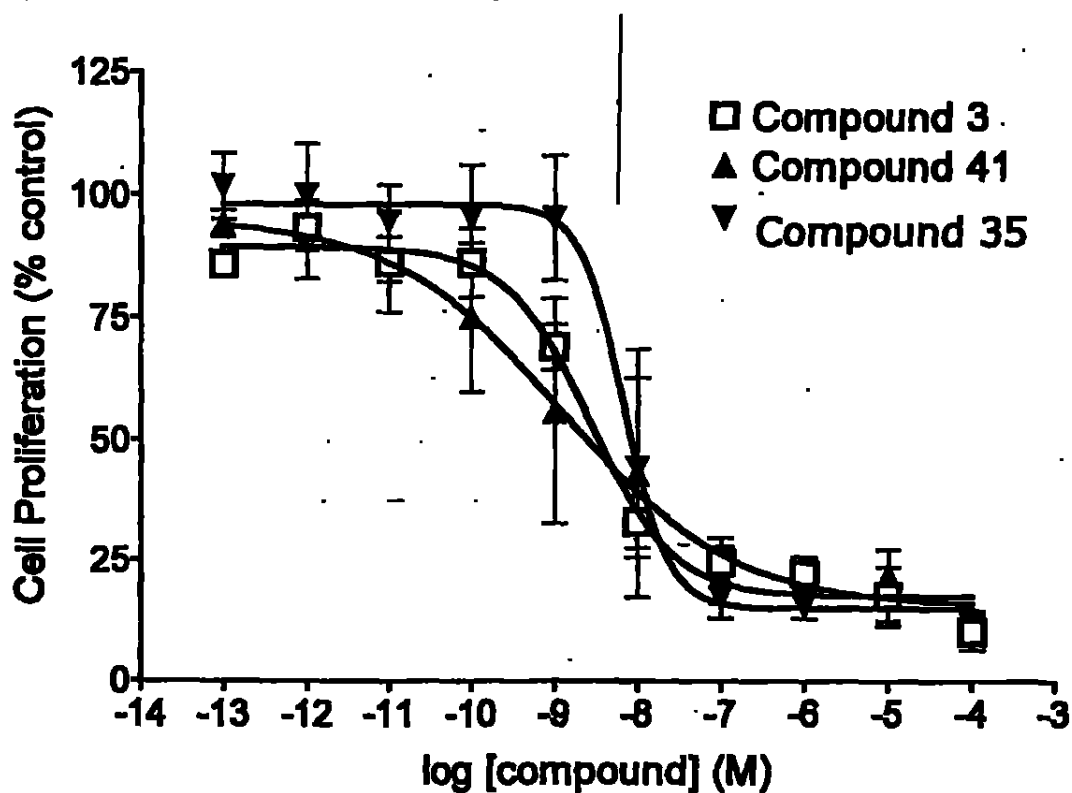
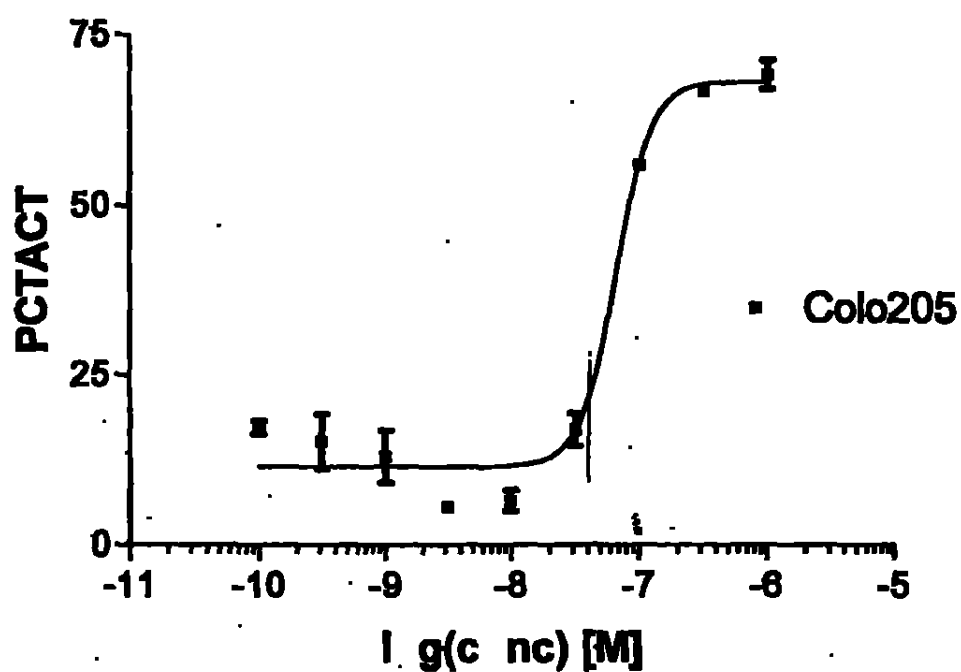


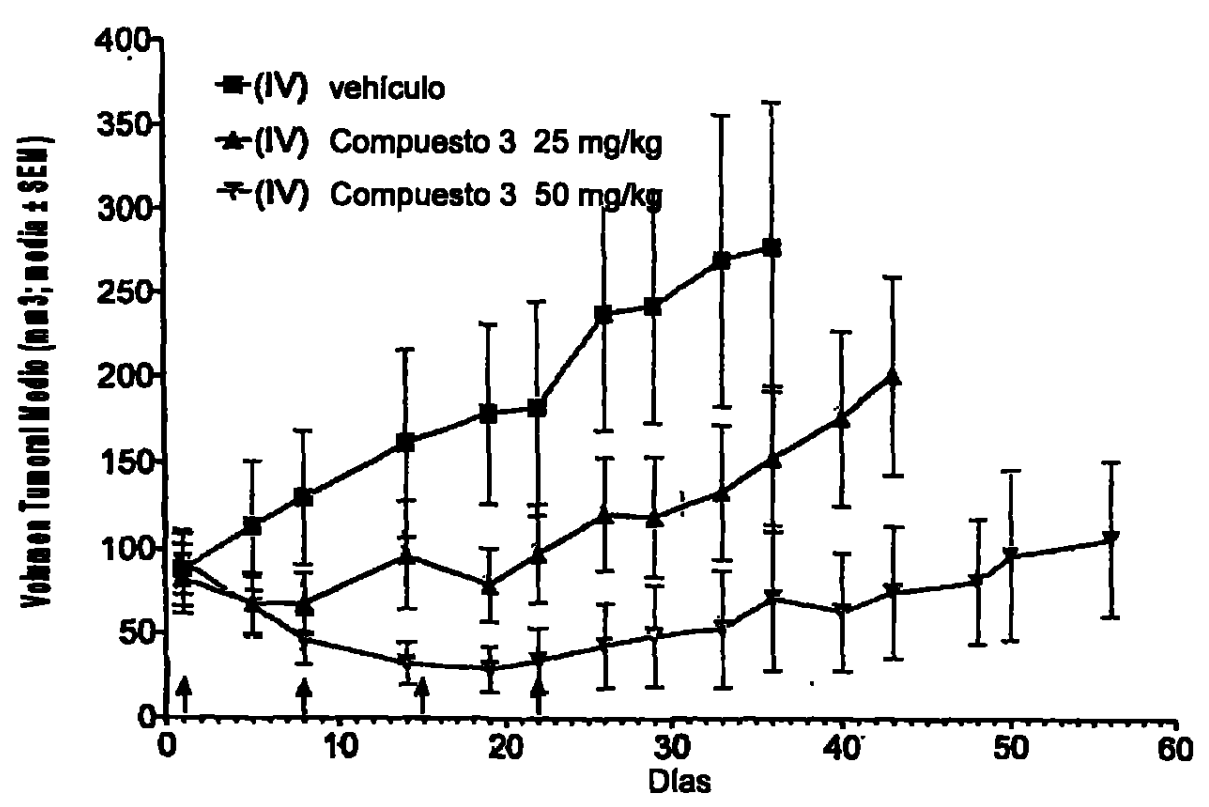
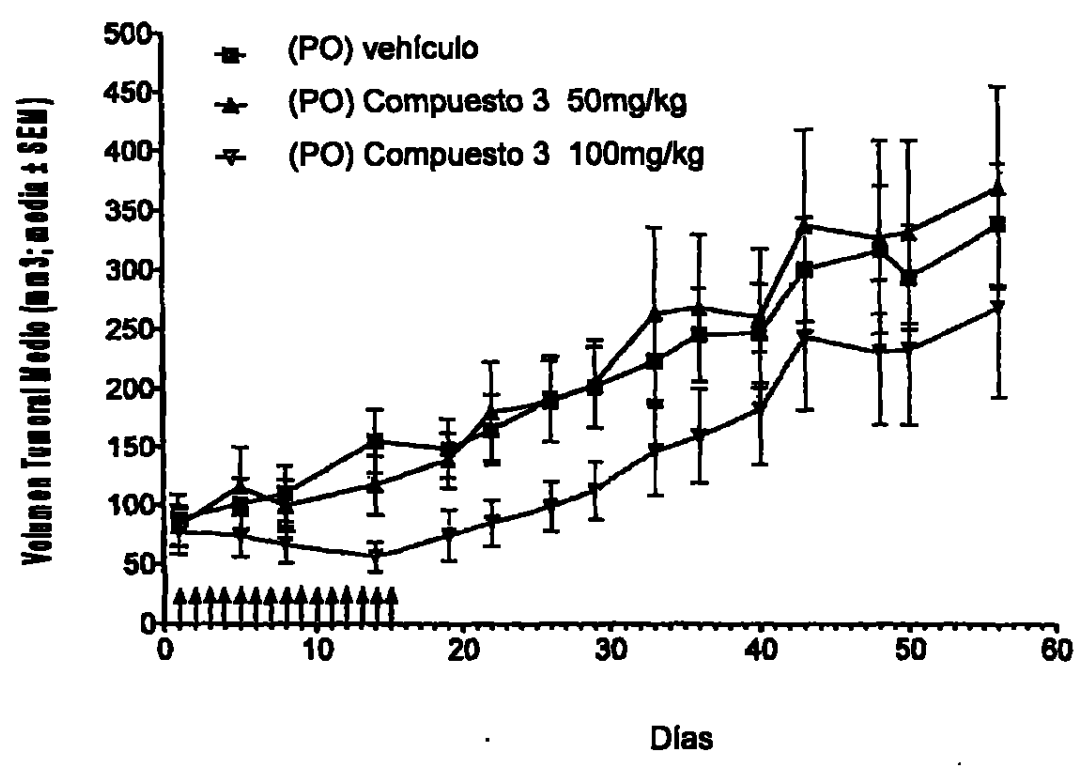
Fig. 14



254
256

Fig. 15

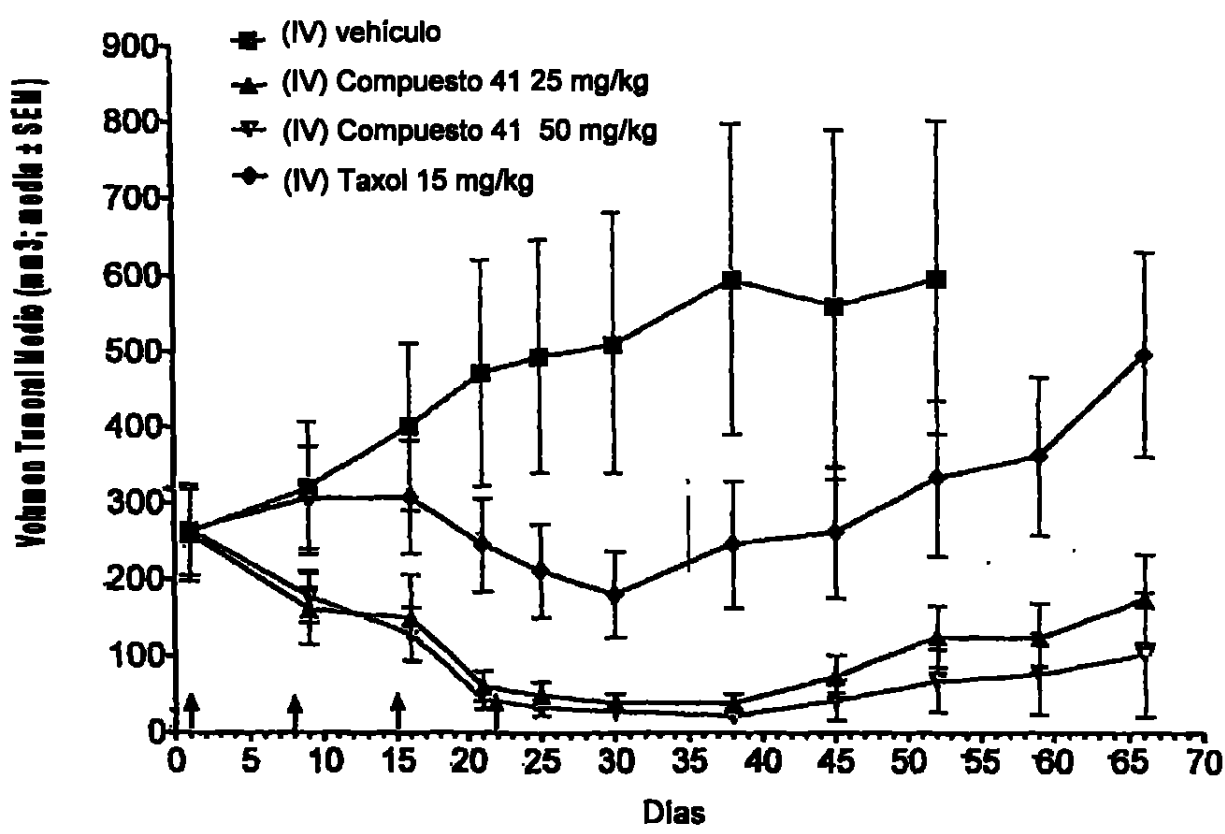
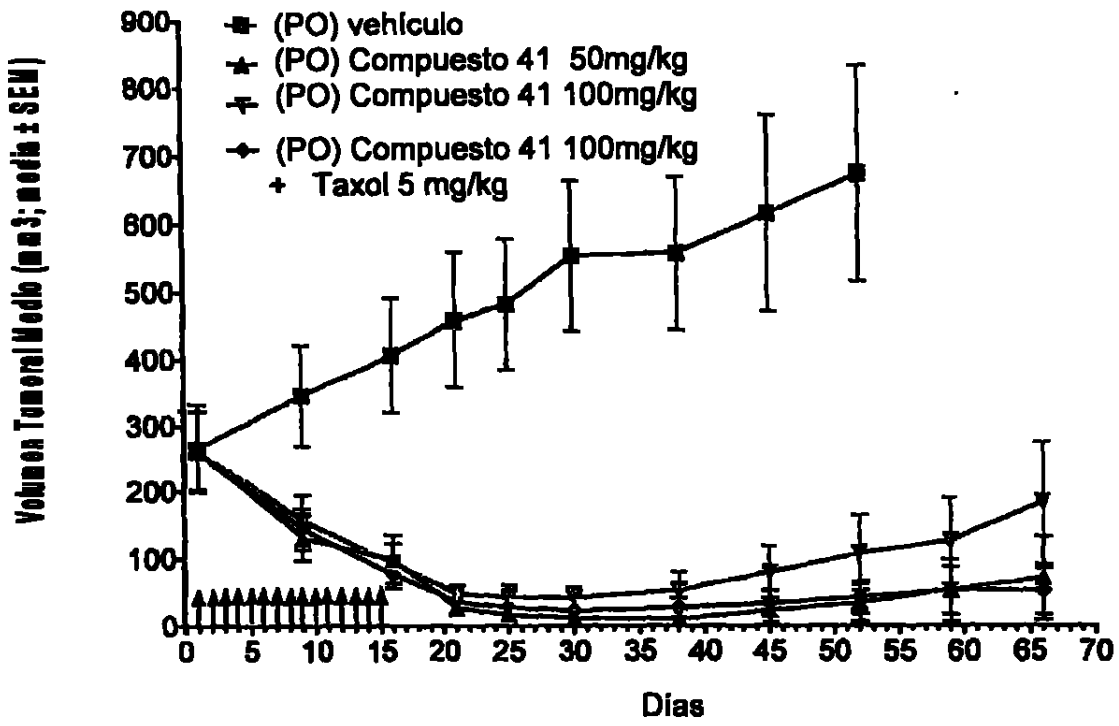
10/13



255
257

Fig. 16

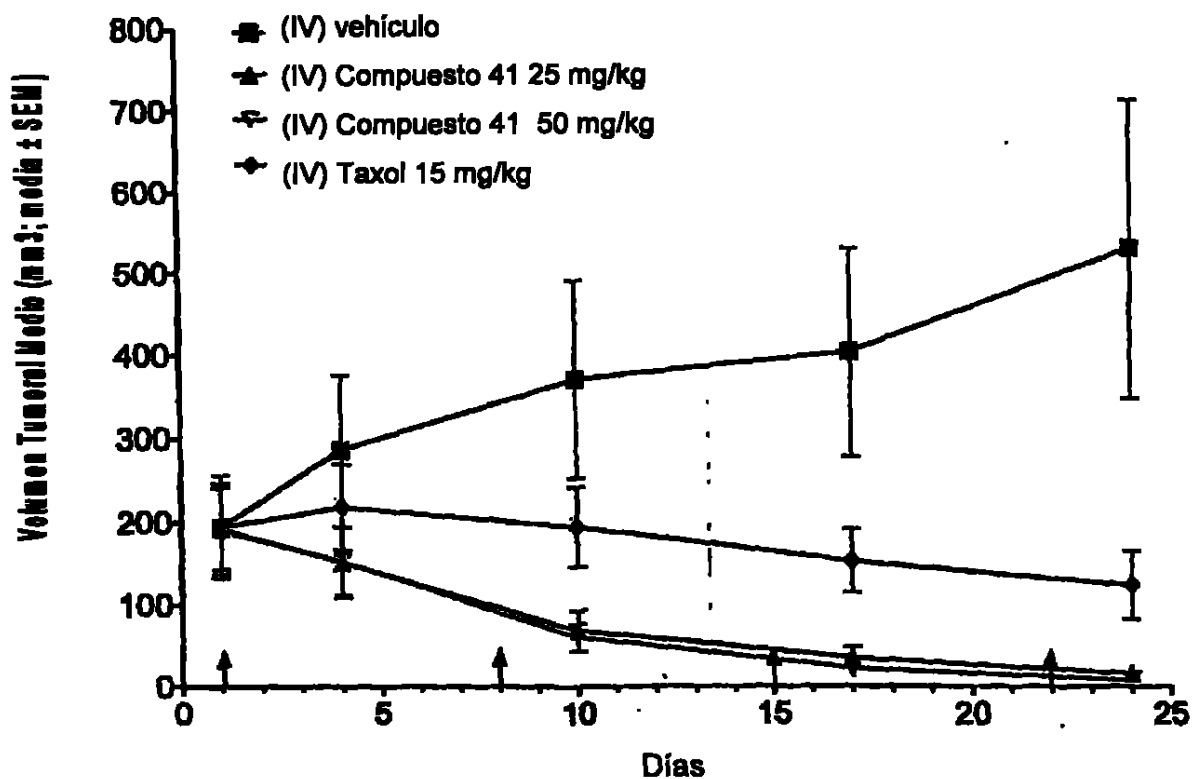
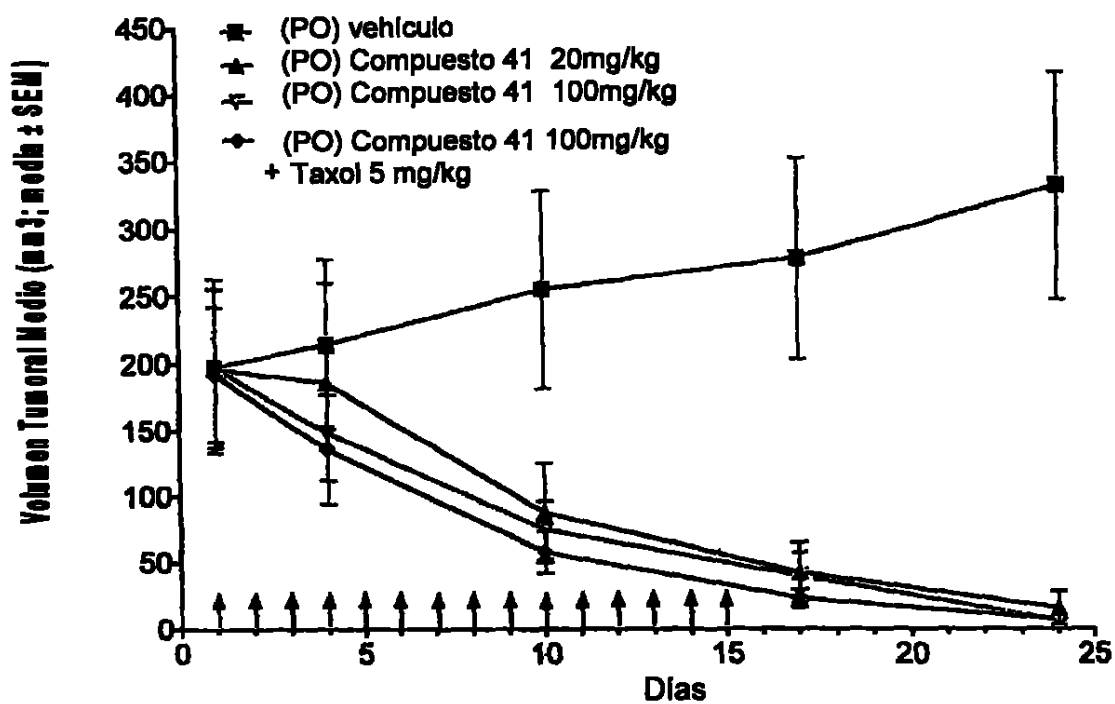
11/13



256
258

Fig. 17

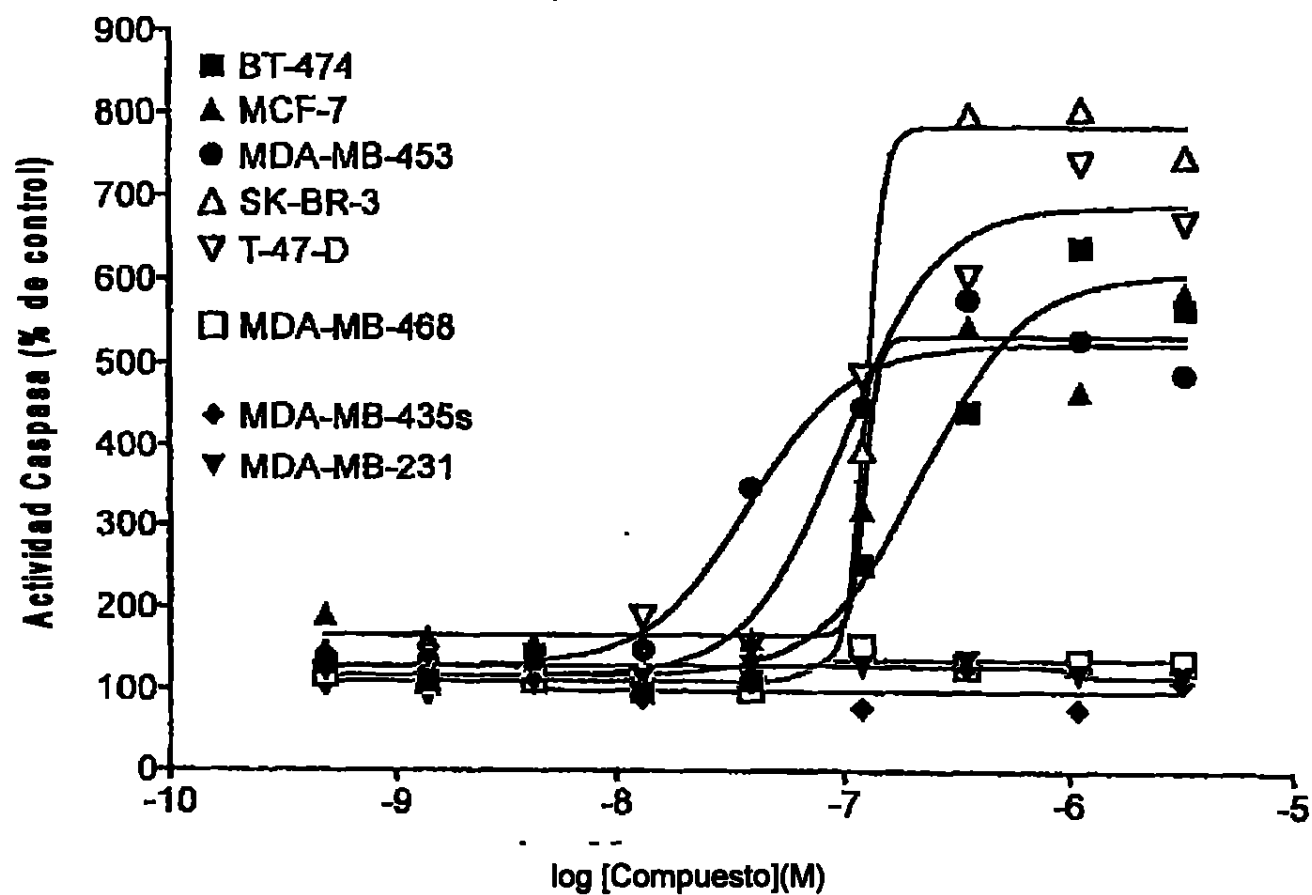
12/13



259
259

Fig. 18

13/13



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 15797PCT00	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/DK2005/000244	International filing date (day/month/year) 08/04/2005	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 08/04/2004
Applicant BIOLMAGE A/S		

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 8 sheets.

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

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 29.1(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 II).

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

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

DIPHENYL-INDOL-2-ON COMPOUNDS AND THEIR USE IN THE TREATMENT OF CANCER

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. 13

☒ as suggested by the applicant.

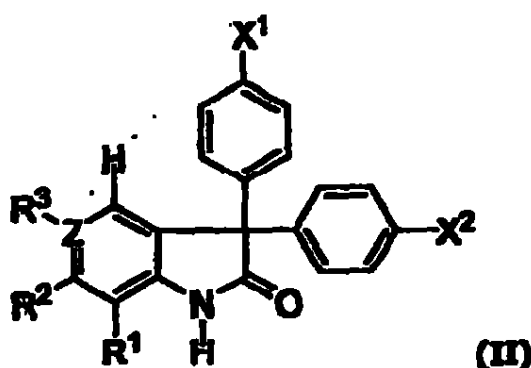
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

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

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

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to substituted 3,3-diphenyl-1,3-dihydro-indol-2-one compounds, and the use of such compounds for the preparation of a medicament for the treatment of cancer in a mammal. It is postulated that the compounds inhibit protein synthesis and/or inhibit activation of the mTOR pathway which is an effective method for reducing cell growth and the treatment of cancer. Examples of such cancers are breast cancer, renal cancer, multiple myeloma, leucemia, glioma, glioblastoma, rhabdomyosarcoma, prostate, soft tissue sarcoma, colorectal sarcoma, gastric carcinoma, head and neck squamous cell carcinoma, uterine, cervical, melanoma, lymphoma, and pancreatic cancer. A particular subclass of compounds are represented by the formula (II)



wherein at least one of X¹ and X² is a heteroatom substituent, e.g. 6-chloro-3,3-bis-(4-hydroxy-phenyl)-7-methyl-1,3-dihydro-indol-2-one.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK2005/000244

260
262

Box 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.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
29, 30, 32, 33 (all partially), 1-25, 28, 31

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

- 1. claims: 1-25, 28, 31, and partially 29, 30, 32, 33**

Use of compounds of the general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof for the preparation of a medicament for the treatment of cancer in a mammal; compounds according to general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof; first medical use of these compounds or pharmaceutically acceptable salts thereof; pharmaceutical compositions comprising these compounds or pharmaceutically acceptable salts thereof.

- 2. claims: 26, 27, and partially 29, 30, 32, 33**

Use of compounds of the general formula (IIc) or (IId) or pharmaceutically acceptable salts thereof for the preparation of a medicament for the treatment of cancer in a mammal; compounds according to general formula (IIc) or (IId) or pharmaceutically acceptable salts thereof; first medical use of these compounds or pharmaceutically acceptable salts thereof; pharmaceutical compositions comprising these compounds or pharmaceutically acceptable salts thereof.

262
264

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/404 A61K31/407 A61K31/4188 A61K31/429 A61K31/437 A61K31/4439 A61K31/4745 A61K31/496 A61K31/5025 A61K31/5377 A61K45/06 A61P35/00		
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) A61K C07D		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SHOICHET, BRIAN K. ET AL: "Structure-based discovery of inhibitors of thymidylate synthase" SCIENCE (WASHINGTON, DC, UNITED STATES), vol. 259, no. 5100, 1993, pages 1445-1450, XP008053232 page 1445, left-hand column, paragraph 1 table 1 figure 2	1,3-13, 16-20, 22,24, 25,29,33
X	----- WO 03/078394 A (ELI LILLY AND COMPANY; GRESE, TIMOTHY, ALAN; JADHAV, PRABHAKAR, KONDAJ) 25 September 2003 (2003-09-25) abstract claims 1,3 ----- -/--	1,2,24, 25,29-33
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in 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 document but 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 "1" 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 "2" 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 "3" 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 "4" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 September 2005		Date of mailing of the international search report - 9: 01 2006
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 8016 Patentkanal 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Langer, O

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/26611 A (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE; CHILDREN'S MEDICAL CENTER CO) 3 June 1999 (1999-06-03) abstract figure 2 page 43, line 9 - line 20 claim 6 -----	1,2,24, 25,29-31
X	GB 1 420 310 A (CIBA-GEIGY AG) 7 January 1976 (1976-01-07) page 3, line 59 - line 66 -----	31,32
X	US 4 431 725 A (TACHIKAWA ET AL) 14 February 1984 (1984-02-14) example for formula (11) in column 7 -----	31,32
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; PETYUNIN, P. A.: "N-Arylamides of hydroxy carboxylic acids and their transformation into heterocyclic compounds. XIII. Use of arylamides of .alpha.-hydroxy carboxylic acids in intramolecular dehydrations" XP002347258 retrieved from STN Database accession no. 1953:31819 abstract & ZHURNAL OBSHCHEI KHIMII , 22, 697-9 CODEN: ZOKHA4; ISSN: 0044-460X, 1952, -----	31,32
P,X	US 2004/242563 A1 (BRUGNARA CARLO ET AL) 2 December 2004 (2004-12-02) cited in the application abstract -----	1
E	WO 2005/080335 A (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE; HALPERIN, JOSE, A; NATARAJAN) 1 September 2005 (2005-09-01) abstract compounds 1259, 1260 and 1262 on page 30 claims 7,8,19 ----- -/--	1,3-13, 16-20, 22,24, 25,29-33

269
266

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NATARAJAN AMARNATH ET AL: "3,3-diaryl-1,3-dihydroindol-2-ones as antiproliferatives mediated by translation initiation inhibition." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. 8 APR 2004, vol. 47, no. 8, 9 March 2004 (2004-03-09), pages 1882-1885, XP002347248 ISSN: 0022-2623 cited in the application abstract page 1882, right-hand column, paragraph 2 compound 24 in table 1 page 1884, left-hand column, paragraph 3 page 1884, right-hand column, paragraph 2 -----	1

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03078394	A	25-09-2003	AU 2003230581 A1 CA 2478172 A1 EP 1487792 A1	29-09-2003 25-09-2003 22-12-2004
WO 9926611	A	03-06-1999	AT 259222 T AU 745639 B2 AU 2448399 A BR 9815576 A CA 2310750 A1 CN 1306422 A DE 69821652 D1 EP 1047411 A1 ES 2221237 T3 HK 1032357 A1 IL 136227 A JP 2001523709 T MX PA00005036 A NZ 505279 A US 6043272 A US 6127407 A	15-02-2004 28-03-2002 15-06-1999 17-07-2001 03-06-1999 01-08-2001 18-03-2004 02-11-2000 16-12-2004 21-01-2005 25-09-2005 27-11-2001 24-10-2003 31-10-2003 28-03-2000 03-10-2000
GB 1420310	A	07-01-1976	DE 2258505 A1 FR 2164236 A5 JP 48062753 A	07-06-1973 27-07-1973 01-09-1973
US 4431725	A	14-02-1984	JP 55090943 A JP 62049613 B	10-07-1980 20-10-1987
US 2004242563	A1	02-12-2004	NONE	
WO 2005080335	A	01-09-2005	NONE	

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

To:

see form PCT/ISA/220

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/DK2005/000244

International filing date (day/month/year)
08.04.2005

Priority date (day/month/year)
08.04.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
A61K31/404, A61K31/407, A61K31/4188, A61K31/429, A61K31/437, A61K31/4438, A61K31/4745, A61K31/496,

Applicant
BIOLMAGE AS

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 usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, 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 68.1bis(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 three 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:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 851 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3018

Authorized Officer

Langer, O

Telephone No. +31 70 340-1872



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/DK2005/000244

267
269

Box No. I Basis of the 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, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 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:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table 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:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 84.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 84.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

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. 26, 27 and partially 29, 30, 32, 33; 1-25 and 28-33 (partially)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims 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. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 26, 27 and partially 29, 30, 32, 33 with respect to invention 2; 1-25, 28-33 (partially)
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has:
- ☐ paid additional fees.
 - ☐ paid additional fees under protest.
 - ☒ not paid additional fees.
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with
 - ☒ not complied with for the following reasons:
see separate sheet
4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:
- ☐ all parts.
 - ☒ the parts relating to claims Nos. 1-25, 28, 31, and partially 29, 30, 32, 33 (as far as relating to invention 1)

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	1,3-13,16-20, 22, 24, 25
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-25,28-33
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-25,28-33
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/DK2005/000244

272

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)
and / or
2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)
see form 210

271
273

Re Item III

**Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and
Industrial applicability**

Clarity of the claims (Article 6 PCT)

III.1. The term "prodrugs" in present claims 1, 24, 27 and dependent claims lacks clarity under Article 6 PCT since it is not clear which compounds are metabolised or otherwise converted by or within the human body to the compounds of the present claims.

The definition of the term "prodrug" in the description "a derivative of a compound of the formula (I) which - upon exposure to physiological conditions - will liberate a compound of the formula (I) which then will be able to exhibit the desired biological action" (page 10, lines 24-26) does not overcome the lack of clarity.

The examples for prodrugs in the following sentence (page 10, lines 26-28) "esters (carboxylic acid ester, phosphate esters, sulphuric acid esters, etc.), acid labile ethers, acetals, ketals, etc." are unclear, too, since no specific attachment point within the general formula (I) has been specified, resulting in a virtually unlimited number of compounds covered by the term "prodrugs of compound (I)".

II.2. Claim 28

Claim 28 relates to the use according to claims 1-27 wherein the compound is selected from items 1 to 225 listed herein. However, the description is contradictory with respect to the compounds referred to by the above numbers: The compounds according to the list on pages 23 to 28 do not correspond to the respective compounds on pages 39 to 48 and in figure 1, rendering the scope of present claim 28 unclear.

III.3. An International Search Report has been established for Invention 1, only. The International Search Report has been carried out for those parts of the application which relate to the first invention and do appear to be clear, concise, and supported by the description, namely all parts in relation to compounds according to general formula (I), while disregarding the unclear term "prodrug" and while ignoring the unclear limitation by reference in claim 28 to a list of compounds in the description.

III.4. Since the International Search Report for the present application has been limited to subject-matter as defined under item III.3, this Written Opinion has been established only

for invention 1 and only for those parts its subject-matter for which an International Search has been performed, namely those parts that have been specified under item III.3 above.

Re Item IV

Lack of unity of invention (Rule 13 PCT)

IV.1. This Authority considers that there are two inventions covered by the claims indicated as follows:

IV.1.1. Claims 1-25, 28, 31, and partially 29, 30, 32, 33

Use of compounds of the general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof for the preparation of a medicament for the treatment of cancer in a mammal; compounds according to general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof; first medical use of these compounds or pharmaceutically acceptable salts thereof; pharmaceutical compositions comprising these compounds or pharmaceutically acceptable salts thereof.

IV.1.2. Claims 26, 27, and partially 29, 30, 32, 33

Use of compounds of the general formula (IIc) or (IId) or pharmaceutically acceptable salts thereof for the preparation of a medicament for the treatment of cancer in a mammal; compounds according to general formula (IIc) or (IId) or pharmaceutically acceptable salts thereof; first medical use of these compounds or pharmaceutically acceptable salts thereof; pharmaceutical compositions comprising these compounds or pharmaceutically acceptable salts thereof.

IV.2. The reasons for which the inventions are not so linked as to form a single general inventive concept, as required by Rule 13.1 PCT, are as follows:

IV.2.1. Problem to be solved

The problem to be solved by the present application can be seen in the provision of a medicament for the treatment of cancer.

IV.2.2. Solution

The solution for the above problem provided by the present application is to use a

273
275

medicament comprising a compound of the general formula (I) or of the general formulae (IIc)/(IId).

IV.2.3. Common technical feature

The general formulae (I) and (IIc)/(IId) differ in the definitions of X1 and X2: The general formulae (IIc)/(IId), e.g., encompass compounds where X1 is halogen, OR6, etc. and X2 is (optionally substituted) C1-6-alkyl or -alkenyl. These compounds are not encompassed by the general formula (I).

The technical feature common to all embodiments of the present application are therefore compounds according to general formula (I) or according to general formulae (IIc)/(IId), and their use in the treatment of cancer.

IV.2.4. Prior art

The document "3,3-Diaryl-1,3-dihydroindol-2-ones as Antiproliferatives Mediated by Translation Initiation Inhibition" by Natarajan et al. (J. Med. Chem. 2004, 47, 1882-1885) has been published on the internet on 9 March 2004 and discloses the anti-proliferative and anti-cancer effect of a number of 3,3-diaryl-1,3-dihydroindol-2-ones. The compound 24 of Table 1 is an active compound which even "resulted in a significant improvement of biological activity compared to the parent compound 1" (page 1884, left-hand column, paragraph 4).

Compound 24 of the above document falls within the scope of the general formula (IIc)/(IId) of the present application.

IV.2.5. Special technical feature (Rule 13.2 PCT)

In view of the disclosure of the paper by Natarajan et al. it appears that the use of compounds of general formulae (I) or (IIc)/(IId) of the present application for the treatment of cancer is known in the prior art and consequently cannot serve as a special technical feature in the sense of Rule 13.2 PCT, linking the different embodiments of the present application.

No further technical feature(s) can be distinguished in the application that can be regarded as a "special technical feature" involved in the technical relationship among the different

inventions.

Consequently, the present application lacks unity of invention, and the different solutions not belonging to a common inventive concept are identified as the different inventions listed above.

Each of the inventions mentioned above is a distinct invention, characterised by its own special technical feature, defining the contribution which each of the claimed inventions, considered as a whole, makes over the prior art.

IV.3. Scope of this Written Opinion

An International Search Report has been established for Invention 1, only. Therefore, this Written Opinion relates only to the subject-matter in relation to this first invention.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.1. Reference is made to the following documents:

- D1: NATARAJAN AMARNATH ET AL: "3,3-diaryl-1,3-dihydroindol-2-ones as antiproliferatives mediated by translation initiation inhibition." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY. 8 APR 2004, vol. 47, no. 8, 9 March 2004 (2004-03-09), pages 1882-1885, XP002347248 ISSN: 0022-2623
- D2: SHOICHET, BRIAN K. ET AL: "Structure-based discovery of inhibitors of thymidylate synthase" SCIENCE (WASHINGTON, DC, UNITED STATES), vol. 259, no. 5100, 1993, pages 1445-1450, XP008053232
- D3: WO 03/078394 A (ELI LILLY AND COMPANY; GRESE, TIMOTHY, ALAN; JADHAV, PRABHAKAR, KONDAJ) 25 September 2003 (2003-09-25)
- D4: WO 98/28611 A (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE; CHILDREN'S MEDICAL CENTER CO) 3 June 1999 (1999-06-03)
- D5: GB-A-1 420 310 (CIBA-GEIGY AG) 7 January 1976 (1976-01-07)
- D6: US-A-4 431 725 (TACHIKAWA ET AL) 14 February 1984 (1984-02-14)
- D7: DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; PETYUNIN, P. A.: "N-Arylamides of hydroxy carboxylic acids and their transformation into heterocyclic compounds.: XIII. Use of arylamides of .alpha.-hydroxy carboxylic acids in intramolecular dehydrations" XP002347258 retrieved from STN Database accession no. 1953:31819

V.2. Novelty (Article 33(2) PCT)

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1, 3-13, 16-20, 22, 24, 25, as far as relating to the first invention, is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

The document D2 (XP002347248)

discloses the compound 3,3-bis-(4-hydroxyphenyl)-oxindole as a high-scoring ligand thymidylate synthase (TS) (Table 1) and identifies TS as a "target for drugs against proliferative diseases and cancer" (page 1445, left-hand column, paragraph 1).

The compound 3,3-bis-(4-hydroxyphenyl)-oxindole responds to the general formula (I) of the present application (R^1 to $R^4 = H$; $R^N = H$; $Y = C$; $Q = O$; $n = 1$; V^1 to $V^4 = C$; $X^1 = X^2 = OH$).

The disclosure of D2 is novelty-destroying for the subject-matter of present claims 1, 3-13, 16-20, 22, 24 and 25.

The document D3 (WO-A-03/078394)

discloses dihydroindol-2-one derivatives as steroid hormone nuclear receptor modulators - inter alia for the treatment of leukemia and lymphomas (abstract and claims 1 and 13).

The scope of formula (I) of D3 overlaps to a significant extent with the subject-matter of the present claims, in particular claims 1, 3, 30-33 and dependent claims.

The document D4 (WO-A-99/26611)

discloses compounds for the treatment or prevention of diseases characterised by abnormal cell proliferation. The compounds include substituted 3,3-diphenyl-3H-indoles according to Figure 2.

Formula 124 of Figure 2 and the corresponding definitions for the substituents R_1 to R_7 (claims 3 and 6) overlap to a significant extent with the compounds claimed in the present application, in particular with the subject-matter of claims 1, 3, 30-33.

The document D5 (GB-A-1420310)

discloses the compound 3,3-bis(4-aminophenyl)-oxindole and its preparation (page 3, lines 59-66).

The document D6 (US-A-4431725)

discloses the compound 3,3-bis(4-(N,N-dimethylamino)phenyl)-oxindole (column 7, example for formula (I)).

The document D7 (XP002347258)

discloses the compound 3,3-bis(4-methoxyphenyl)-oxindole (abstract).

The disclosures of documents D5 to D7 are novelty-destroying for the subject-matter of compound claims 31 and 32.

Present claims 1, 3-13, 16-20, 22, 24, 25, and 30-33, as far as relating to the first invention, lack novelty under Article 33(2) PCT.

V.3. Inventive Step (Article 33(3) PCT)

Furthermore, the above-mentioned lack of clarity notwithstanding, the subject-matter of claims 1-25 and 28-33 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT, and therefore the criteria of Article 33(1) PCT are not met.

V.3.1. Problem to be solved

The problem to be solved by the present application can be seen in the provision of a medicament for the treatment of cancer.

V.3.2. Solution

The solution for the above problem provided by the first invention of the present application is to use a medicament comprising a compound of the general formula (I).

V.3.3. Prior art

See section V.2 for a summary of the relevant prior art.

V.3.5. Analysis of inventive step

The documents D2 and D4 solve the same technical problem as the present application, and can both independently be considered to represent the closest state of the art.

The person skilled in the art with the knowledge about the thymidylate synthase inhibition

and therefore anticancer activity of the compounds of document D2, in particular of 3,3-bis-(4-hydroxyphenyl)-oxindole, aware of the disclosure of document D4 with respect to an anticancer activity of compounds according to formula 124 in figure 2 of D4, would conclude that the whole class of compounds defined by formula 124 represents promising anticancer agents.

It appears that the present claims 1-25 and 28-33 merely represent the result of such an obvious conclusion, formulated as a broad set of claims.

Consequently, the subject-matter of present claims 1-25 and 28-33, as far as relating to the first invention, lacks the presence of an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT, being obvious over the disclosure of document D1 in combination with D4.

V.4. Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

Present claims 1-25, 28, 31, and claims 29, 30, 32, 33, as far as relating to the first invention, encompass the claims for compounds as such, for pharmaceutical compositions comprising such compounds and for their first and second medical use and meet the requirements of Article 33(4) PCT.

15 JUNI 2006

PCT/DK2005/000244

PATENT COOPERATION TREATY

18H
09-029 28C

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

To:

INSPICOS, A/S
Bøge Allé 5
P.O. Box 45
DK-2970 Hørsholm
Denmark

Date of mailing (day/month/year) 01 June 2006 (01.06.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 15797PCT00	
International application No. PCT/DK2005/000244	International filing date (day/month/year) 08 April 2005 (08.04.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant
 ☐ the inventor
 ☐ the agent
 ☐ the common representative

Name and Address

BIOIMAGE A/S
Mørkhøj Bygade 28
DK-2860 Søborg
Denmark

State of Nationality

DK

State of Residence

DK

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

TOPOTARGET A/S
Symbion
Fruebjergvej 3
DK-2100 Copenhagen
Denmark

State of Nationality

DK

State of Residence

DK

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:
Assignment

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) 338.71.30

Authorized officer

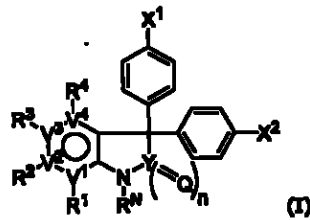
R. Mench (Fax 338-71-30)

Telephone No. (41-22) 338 8288

AC 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: 06 101319		(51) Int Cl: A81K 31/404	
22) Fecha de solicitud: 06/10/2006		(71) Solicitante(s) TOPOTARGET A/S	
(30) Prioridad	(31) PA200400576 PA200400693	(32) 08/04/04 01/05/04	(33) DK DK
		(72) Inventor(es) JAKOB FELDING Y OTROS	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 08/11/2006		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 20/10/2005	
Fecha de presentación de la solicitud: 08/04/2005		N° publicación: WO 2005/097107 A2	
No. de solicitud PCT/DK2005/000244			
(54) Título: COMPUESTOS DE DIFENIL-OX-INDOL-2-ONA Y SU USO EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER.			

Reivindicación(es):

1. El uso de un compuesto de la fórmula general (I)



en donde

V1, V2, V3 y V4 se seleccionan independientemente de un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno no cuaternario, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y donde V4 puede seleccionarse además de un enlace, de manera que -V1-V2-V3-V4- junto con los átomos a los cuales están unidos V1 y V4 forman un anillo aromático o heteroaromático;

R1, R2, R3 y R4, cuando están unidos a un átomo de carbono, se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquenoí de 2 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, carboxí, alcoxcarbonílo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarbonílo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, alquilcarboníloí de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, formílo, amino, mono- y di(alquil C1-C6)amino, carbamílo, mono- y di(alquil C1-C6)aminocarbonílo, alquilcarbonílamino de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonílamino de 1 a 6 átomos de

carbono, clano, carbamílo, mono- y di(alquil C1-C6)aminocarbonílamino, alcanolíloí de 1 a 6 átomos de

carbono, alquilsulfonílo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilsulfonílo de 1 a 6 átomos de carbono, aminosulfonílo, mono- y di(alquil C1-C6)aminosulfonílo, nítro, alquítílo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido opcionalmente, arílo, aríloí, arílcarbonílo, arílamino, heterocíclo, heterocícloí, heterocícílamino, heterocícílcarbonílo, heteroarílo, heteroaríloí, heteroarílamino, heteroarílcarbonílo y halógeno, donde cualquier alquilo de 1 a 6 átomos de carbono como un sustituyente de amino es sustituido opcionalmente por hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, amino, mono- y di(alquil C1-C6)amino, carboxí, alquilcarbonílamino de 1 a 6 átomos de carbono,



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Bogotá, Colombia (Bogotá) S. 1998

282

Expediente No		0610319	No de Folio
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	1	✓
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Contiene arte final

281"
283

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-101319-00000-0000
Fec: 2008-10-08 17:38:42 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tia: 11 PATENTE
Eve: 378 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 281

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 73,839
FECHA : SEPTIEMBRE 25 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48872311	25/09/2006	44,980,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.

CON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS



RESPONSABLE : _____
06 15390.841-0014

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

284

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

Fecha Oct. 6/06

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

285

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO

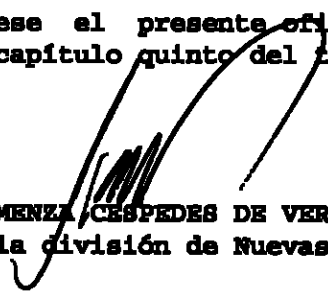
REFERENCIA	Radicación No.	6 101319
	Solicitud internacional	PCT/DK2005/000244
	Fecha inicio fase nacional	08/11/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	1484

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.
3. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 FEB. 2007 lerazo

20

1

2

3