



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 936**

51 Int. Cl.:
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06754708 .3**
96 Fecha de presentación : **10.07.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1904482**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2008**

54 Título: **Derivados de indolilmaleimada.**

30 Prioridad: **11.07.2005 GB 0514204**
11.07.2005 GB 0514205

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.05.2011

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Wagner, Jürgen;**
Van Eis, Maurice;
Von Matt, Peter;
Evenou, Jean-Pierre y
Schuler, Walter

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 359 936 T3

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

DESCRIPCIÓN

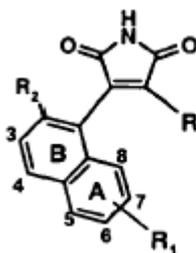
Derivados de Indolilmaleimida

5 La presente invención se relaciona con nuevos derivados de maleimida y otras realizaciones, cada una de las cuales es como se define adelante.

Los documentos WO 02/38561, WO 03/103663 y J. Med. Chem. 35, p. 177-184 (1992) describen inhibidores de PKC con base en por ejemplo maleimidas indolilo o naftilo sustituidas. La WO 2005/068454 y WO 2005/068455 como documentos intermedios describen los compuestos que difieren de aquellos de la presente invención.

10 La materia caracterizada como “descrita” o “descripción” solo forma parte de la presente invención en lo que corresponde a las reivindicaciones.

La invención se relaciona con un compuesto de la fórmula (1)



(I)

en donde

R₁ es un radical $-(CH_2)_n-NR_3R_4$, localizado en la posición 7

15 en donde n es 1; y

cada uno de R₃ y R₄, independientemente, es

hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

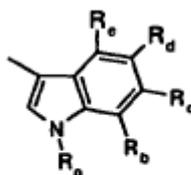
o R₃ y R₄ forman junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se unen un residuo heterocíclico;

R₂ es halógeno o alquilo C₁₋₄;

20 el anillo A no contiene átomo de nitrógeno;

el anillo B no se sustituye en la posición 4;

R es un radical de la fórmula (a),



(a)

en donde

5 R_a es H; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; cicloalquilo C_{4-8} o residuo heterocíclico opcionalmente sustituido; cada uno de R_b , R_c y R_d , independientemente, es H; halógeno; CF_3 ; CN; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; alcoxi C_{1-5} opcionalmente interrumpido por uno o dos átomo de oxígeno (s) y opcionalmente sustituido; carbamoil- alcoxi C_{1-6} ; mono(alquilo C_{1-4}) carbamoil- alcoxi C_{1-6} ; di(alquilo C_{1-4})₂carbamoil- alcoxi C_{1-6} ; carboxi-alcoxi C_{1-6} ; o alcoxi C_{1-6} -carbonilo; o es de la fórmula $O-(CH_2)_p-NR_xR_y$, en donde

cada uno de R_x y R_y , independientemente, es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y

p es 2, 3 o 4

o es de la fórmula $-(CH_2)_o-NR_vR_w$ en donde

10 cada uno de R_v y R_w , independientemente, es hidrógeno; alquilo C_{1-4} alcoxi C_{1-6} ; alquilo C_{1-4} -NH-alquilo C_{1-4} ; o alquilo C_{1-4} -N (di- alquilo C_{1-4})₂ y

o es 1, 2, 3 o 4;

y R_e es hidrógeno; halógeno; CF_3 ; CN; alquilo C_{1-6} ; o alcoxi C_{1-6} ;

dado que

15 por lo menos uno de R_a , R_b , R_e , R_d y R_e es diferente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; o una sal, hidrato y/o solvato del mismo.

La presente invención también se relaciona con compuestos como se muestra en las reivindicaciones 2 y 3 que se incorporan aquí como referencia.

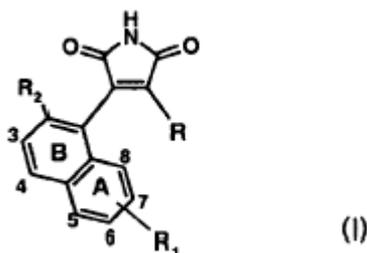
La presente invención también se relaciona con los compuestos de la fórmula I definidos anteriormente o de acuerdo con la reivindicación 2 o reivindicación 3 para uso como un producto farmacéutico.

20 La presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I como se definió anteriormente o de acuerdo con la reivindicación 2 o reivindicación 3, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente farmacéuticamente aceptable o portador del mismo.

25 La presente invención también se relaciona con una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I como se definió anteriormente o de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, y un agente adicional seleccionado de agentes inmunosupresores, inmunomoduladores, anti-inflamatorios, quimioterapéuticos, antiproliferativos y anti-diabéticos.

30 La presente invención también se relaciona con un compuesto de la fórmula I como se definió anteriormente o de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar o prevenir trastornos o enfermedades mediadas por linfocitos T y/o PKC, en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I como se definió anteriormente o de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente descripción también proporciona un compuesto de la fórmula (I)



35

en donde

R_1 es un radical $-(CH_2)_n-NR_3R_4$, localizado en las posiciones 6, 7 o 8,

en donde

n es 0, 1 o 2; y

cada uno de R₃ y R₄, independientemente, es

- 5 hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido por OH, halógeno, NH₂, NHalquilo C₁₋₄, N (di-alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; carboxi-alcoxi C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆carbonilo; alqueno C₂₋₄; o alquilo C₁₋₆-carbonilo;

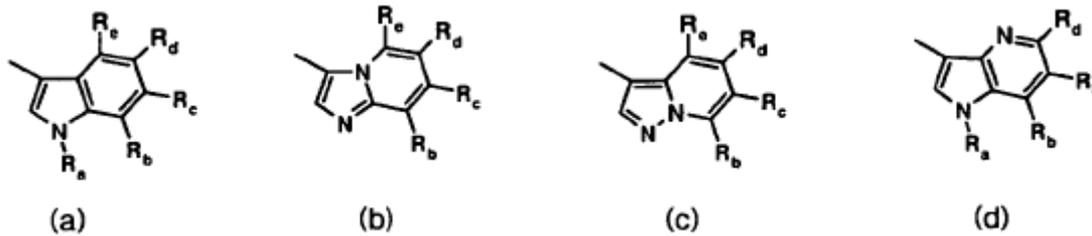
o R₃ y R₄ forman junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se unen un residuo heterocíclico;

R₂ es hidrógeno; halógeno; CF₃; OH; CN; SH; NH₂; NO₂; -CHO; C(O)NH₂; alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido; alquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄; alquilo C₁₋₄-sulfoxido; alquilo C₁₋₄-sulfona; NHalquilo C₁₋₄; N (di-alquilo C₁₋₄)₂; alqueno C₂₋₄; alquilo C₁₋₄-carbamoilo; o di(alquilo C₁₋₄)₂-carbamoilo;

- 10 el anillo A puede contener uno o dos átomos de nitrógeno;

el anillo B se puede sustituir adicionalmente por halógeno en la posición 4;

R es un radical de la fórmula (a), (b), (c) o (d),



en donde

- 15 R_a es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido por OH, NH₂, NHalquilo C₁₋₄, N (di-alquilo C₁₋₄)₂, grupo heterocíclico o alcoxi C₁₋₁₂ opcionalmente interrumpido por un átomo de oxígeno y opcionalmente sustituido por OH o NH₂; cicloalquilo C₄₋₈; grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; y

ya sea cada uno de R_b, R_c y R_d, independientemente, es

- 20 hidrógeno; halógeno; CF₃; CN; alquilo C₁₋₆; alquilo C₁₋₆ sustituido por OH, NH₂, NHalquilo C₁₋₄, N (di-alquilo C₁₋₄)₂ o por alcoxi C₁₋₁₂ opcionalmente interrumpido por uno o dos átomo de oxígeno (s); alcoxi C₁₋₁₅ opcionalmente interrumpido por uno o dos átomo de oxígeno (s) y opcionalmente sustituido por halógeno, OH, NH₂, o grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; carbamoil- alcoxi C₁₋₆; mono(alquilo C₁₋₄) carbamoil- alcoxi C₁₋₆; di(alquilo C₁₋₄)₂carbamoil- alcoxi C₁₋₆ (19); carboxi- alcoxi C₁₋₆; o alcoxi C₁₋₆-carbonilo; o de la fórmula O-(CH₂)_p-NR_xR_y, en donde

cada uno de R_x y R_y, independientemente, es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y

- 25 p es 2, 3 o 4; o

de la fórmula -(CH₂)_o-NR_vR_w en donde

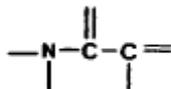
cada uno de R_v y R_w, independientemente, es hidrógeno; alquilo C₁₋₄alcoxi C₁₋₆ (32); alquilo C₁₋₄-NH-alquilo C₁₋₄; o alquilo C₁₋₄-N(di-alquilo C₁₋₄)₂ (33) y

o es 1, 2, 3 o 4;

- 30 y R_e es hidrógeno; halógeno; CF₃; CN; alquilo C₁₋₆; o alcoxi C₁₋₆;

o R_b y R_c forman junto con los átomos de carbono a los cuales ellos se adhieren un grupo carbocíclico C₅₋₈, y cada uno de R_d y R_e, independientemente, es hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆; o alcoxi C₁₋₆;

o R_a y R_b forman junto con la



cadena a la cual ellos se adhieren

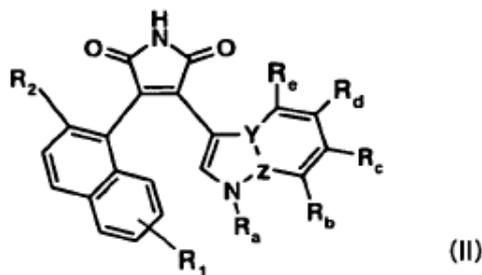
- 5 un grupo heterocíclico que comprende por lo menos un átomo de nitrógeno y que es opcionalmente sustituido por ejemplo, cuyo grupo heterocíclico, y cada uno de R_c , R_d y R_e , independientemente, es hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-6} ; o alcoxi C_{1-6} ;

dado que

- i) cuando R es un radical de la fórmula (a) y R_1 está en la posición 7, si bien el anillo A no contiene heteroátomo, o contiene un átomo de nitrógeno en la posición 5, 6 o 8, o dos átomos de nitrógeno en las posiciones 5 y 8;
- ii) cuando R es un radical de la fórmula (b) o (c), entonces R_1 está en la posición 7;
- 10 iii) cuando R es un radical de la fórmula (d), entonces R_1 está en la posición 7 y el anillo A contiene o no un heteroátomo o un átomo de nitrógeno en la posición 5 o 6;
- iv) cuando R_1 está en la posición 6 o 7; n es 1; R_2 es halógeno o alquilo C_{1-4} ; el anillo A no contiene átomo de nitrógeno; el anillo B no se sustituye en la posición 4; R es un radical de la fórmula (a); y ya sea i) cada uno de R_3 y R_4 , independientemente, es H o alquilo C_{1-4} o ii) R_3 y R_4 forman junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se unen
- 15 un residuo heterocíclico, then por lo menos uno de R_a , R_b , R_c , R_d y R_e es diferente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- v) cuando R_1 está en la posición 6 y es $-NH_2$; el anillo A no contiene átomo de nitrógeno; el anillo B no se sustituye en la posición 4; R es un radical de la fórmula (a); y cada uno de R_2 , R_3 , R_4 , R_b , R_c , R_d y R_e es hidrógeno, entonces R_a es diferente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

o un derivado hidrolizable fisiológico del mismo, una sal, hidrato y/o solvato del mismo.

- 20 La presente descripción también proporciona un compuesto de la fórmula (II),



en donde

ya sea

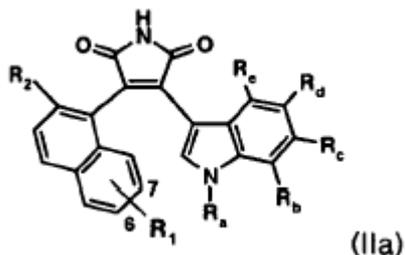
- i) cada uno de Y y Z es $-CH=$, o
- 25 ii) Y es $-CH=$ y Z es N, o
- iii) Y es $-N-$ y Z es $-OH=$;

y R_1 , R_2 , R_a , R_b , R_c , R_d y R_e son como se definieron aquí anteriormente;

con la condición que cuando Z o Y es N, entonces R_a es hidrógeno;

o un derivado fisiológicamente hidrolizable del mismo, una sal, hidrato y/o solvato del mismo.

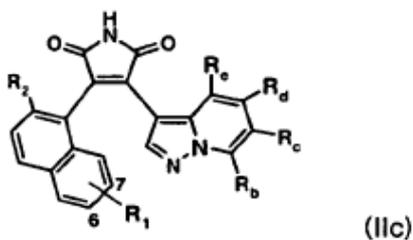
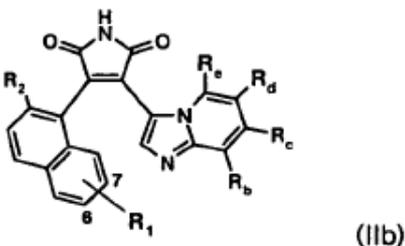
La presente descripción también proporciona un compuesto de la fórmula (IIa)



en donde R₁, R₂, R_a, R_b, R_c, R_d y R_e son como se definieron aquí anteriormente;

- 5 con la condición que cuando R₁ está en la posición 6 o 7; R₂ es halógeno o alquilo C₁₋₄; y ya sea i) cada uno de R₃ y R₄, independientemente, es H o alquilo C₁₋₄ o ii) R₃ y R₄ forman junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se unen un residuo heterocíclico, entonces por lo menos uno de R_a, R_b, R_c, R_d y R_e es diferente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄; o un derivado fisiológicamente hidrolizable del mismo, una sal, hidrato y/o solvato del mismo.

La presente descripción también proporciona un compuesto de la fórmula (IIb) o (IIc)

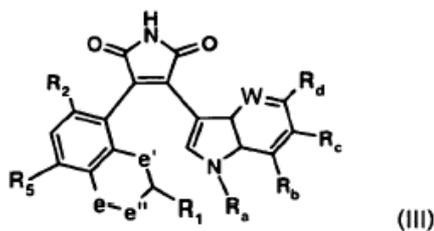


10

en donde R₁, R₂, R_b, R_c, R_d y R_e son como se definieron aquí anteriormente;

o un derivado fisiológicamente hidrolizable del mismo, una sal, hidrato y/o solvato del mismo.

La presente descripción también proporciona un compuesto de la fórmula (III),



- 15 en donde cada uno de e, e' y e'', independientemente, es -CH= o N, si bien W es un -C-R_e, uno de e, e' y e'' es N y los otros dos son cada uno -CH=; o W es -C-R_e, cada uno de e y e' es N, y e'' es -CH=;

o W es -N=, y cada uno de e, e' y e'' es -CH=;

o W es -N=, e es N, y cada uno de e' y e'' es -CH=;

o W es -N=, cada uno de e y e' es -CH= y e'' es N;

R₁, R₂, R_a, R_b, R_c, R_d y R_e son como se definieron aquí anteriormente;

5 R₅ es hidrógeno o halógeno;

o un derivado fisiológicamente hidrolizable del mismo, una sal, hidrato y/o solvato del mismo.

El halógeno puede ser F, Cl, Br o I, preferiblemente F, Cl o Br.

El alquilo o alcoxi, como un grupo o presente en un grupo, puede ser recto o ramificado.

10 Cuando un alquilo o alcoxi se sustituye por ejemplo por OH, NH₂ o un residuo heterocíclico el sustituyente está preferiblemente en la posición terminal de la cadena alquilo o alcoxi.

Cuando el alquilo o alcoxi, como un grupo o un grupo funcional presente en un grupo, se sustituye por un halógeno, se puede sustituir por 1 a 5 halógeno, por ejemplo CH₂F, CHF₂, CF₃, CHF₂-CH₂-O- o CF₃-CH₂-O-. El halógeno está preferiblemente en el extremo de la cadena alquilo.

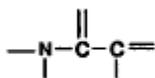
15 Cuando un sustituyente, por ejemplo R_a o R_b, R_e, R_d, comprende alcoxi C₁₋₁₂ opcionalmente interrumpido por un átomo de oxígeno (R_a) o por uno o dos átomos de oxígeno (s) (R_b, R_c, R_d), entonces el alcoxi C₁₋₁₂ se termina preferiblemente por -O-CH₃.

Cuando un sustituyente descrito, por ejemplo R₃ o R₄, es alqueno C₂₋₄, el enlace doble puede estar en cualquier posición en la cadena alquilo, preferiblemente en la posición terminal de la cadena.

20 Un grupo carbocíclico como referencia en la presente descripción, por ejemplo cuando se forma por R_b y R_c junto con los átomos de carbono a los cuales ellos se adhieren, contiene por lo menos un enlace doble y puede contener 5 a 8 carbonos, preferiblemente 5 a 7 carbonos, más preferiblemente 6 carbonos. Opcionalmente contiene dos o más enlaces dobles, preferiblemente es aromático, por ejemplo arilo.

El cicloalquilo C₄₋₈, por ejemplo como R_a, puede contener 4 a 8 carbonos, preferiblemente 5 a 7 carbonos, más preferiblemente 6 carbonos.

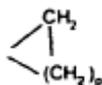
25 Por residuo heterocíclico, por ejemplo como R_a o formado por R₃ y R₄ junto con N al cual ellos se unen, o por R_a y R_b junto con la



30 cadena a la cual ellos se adhieren para formar un anillo, respectivamente, o cuando solo se describe como un sustituyente de alquilo o alcoxi, se entiende un anillo heterocíclico saturado, insaturado o aromático de cinco a ocho, preferiblemente cinco a seis miembros 1 o 2 heteroátomos, preferiblemente seleccionados de N, O y S. El residuo heterocíclico, por ejemplo como R_a se fusiona opcionalmente con otro anillo cíclico o heterocíclico saturado, insaturado o aromático de cinco a ocho miembros, preferiblemente con un anillo cíclico o heterocíclico saturado, insaturado o aromático de 6 miembros, más preferiblemente con un anillo cíclico o heterocíclico aromático de 6 miembros. En el caso en que el residuo heterocíclico sea un ciclo no aromático y sea un sustituyente de una cadena alquilo, por ejemplo cuando R_a, entonces la cadena alquilo comprende por lo menos 2 átomos de carbono y el residuo heterocíclico no se liga al primer átomo de carbono de la cadena alquilo. En el caso del residuo heterocíclico es un sustituyente de una cadena alquilo, por ejemplo cuando R_a, se puede ligar a la cadena alquilo ya sea a través de un/el heteroátomo en el anillo, por ejemplo N, o a través de un átomo de carbono en el anillo. En el caso en que el residuo heterocíclico sea un ciclo no aromático y sea un sustituyente de una cadena alcoxi, por ejemplo cuando cualquiera de R_b, R_c o R_d, y se liga a la cadena alcoxi a través de un/el heteroátomo en el anillo (por ejemplo átomo de N), entonces la cadena alcoxi contiene por lo menos 2 átomos de carbono y el residuo heterocíclico no se liga al primer átomo de carbono de la cadena alcoxi.

De acuerdo con la invención, el residuo heterocíclico es opcionalmente sustituido, en uno o más átomos de carbono en el anillo y/o, por ejemplo en el caso del residuo heterocíclico formado por R₃ y R₄ y el átomo de N a los cuales ellos se adhieren, en un heteroátomo en el anillo cuando está presente.

- 5 Ejemplos de un sustituyente en un átomo de carbono en el anillo incluyen por ejemplo alquilo C₁₋₆, por ejemplo CH₃; cicloalquilo C₃₋₆, por ejemplo ciclopropilo, opcional y adicionalmente sustituido por alquilo C₁₋₄;



en donde p es 1,2 o 3, preferiblemente 1; CF₃; halógeno; OH; NH₂; -CH₂-NH₂; -CH₂-OH; piperidin-1-ilo; o pirrolidinilo.

- 10 Ejemplos de un sustituyente en un átomo de nitrógeno en el anillo son por ejemplo alquilo C₁₋₆; acilo, por ejemplo R^x-CO en donde R^x es H, alquilo C₁₋₆ o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o amino, por ejemplo formilo; cicloalquilo C₃₋₆; cicloalquilo C₃₋₆- alquilo C₁₋₄; fenilo; fenil- alquilo C₁₋₄ por ejemplo bencilo; un residuo heterocíclico, por ejemplo como se describió anteriormente, por ejemplo un residuo heterocíclico aromático que comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno; o un residuo de la fórmula β

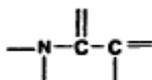


- 15 en donde R₅ es alquileo C₁₋₄ o alquileo C₂₋₄ interrumpido por O y Z es OH, NH₂, NH (alquilo C₁₋₄) o N (alquilo C₁₋₄)₂.

- 20 Cuando el sustituyente en un nitrógeno cíclico es un residuo heterocíclico, puede ser un anillo heterocíclico, saturado, insaturado o armático de cinco o seis miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos, preferiblemente seleccionados de N, O y S. Ejemplos incluyen por ejemplo 3- o 4-piridilo, piperidilo, por ejemplo piperidin-1-ilo, 3- o 4-piperidilo, homopiperidilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirimidinilo, morfolin-4-ilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirrolilo o pirrolidinilo.

Cuando R_a es un residuo heterocíclico, ejemplos adecuados de sustituyente incluyen por ejemplo alquilo C₁₋₄, preferiblemente en un átomo de carbono en el anillo.

Cuando un residuo heterocíclico se forma por R_a y R_b junto con la cadena

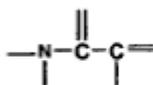


- 25 a la cual ellos se adhieren, ejemplos adecuados de sustituyente incluyen por ejemplo alquilo C₁₋₄.

- 30 Los ejemplos adecuados de residuo heterocíclico incluyen piridilo, por ejemplo 3- o 4-piridilo, piperidilo, por ejemplo piperidin-1-ilo, 3- o 4-piperidilo, homopiperidilo; imidazolilo, por ejemplo imidazol-1-ilo; imidazolidinilo; piperazinilo; homopiperazinilo; morfolin-4-ilo; piridinilo; isoquinolinilo, por ejemplo 4-isoquinolinilo; pirrolilo o pirrolidinilo opcionalmente sustituido, por ejemplo mono- o polisustituido, por ejemplo 4-metil- piperazin-1-ilo. Los residuos heterocíclicos preferidos son imidazolilo, piperazinilo, isoquinolinilo, opcionalmente sustituidos.

- 35 Preferiblemente R₃ y R₄ forman un piperazinilo, más preferiblemente un piperazinilo sustituido, aún más preferiblemente un piperazinilo sustituido por alquilo C₁₋₄, por ejemplo en el átomo de N. Ejemplos adecuados para R_a incluyen, isoquinolinilo, por ejemplo 4-isoquinolinilo. Ejemplos adecuados para sustituyente de alquilo como R_a incluyen imidazol, por ejemplo imidazol-1-ilo. Ejemplos adecuados para sustituyente de alcoxi como R_b incluyen imidazol, por ejemplo imidazol-1-ilo, piperazina opcionalmente sustituida por ejemplo por alquilo C₁₋₄, por ejemplo en la posición 4, por ejemplo 4-metil- piperazin-1-ilo.

Preferiblemente el residuo heterocíclico descrito como referencia que se forma por R_a y R_b junto con la cadena



a la cual ellos se adhieren, es un piperazinilo o quinolinilo.

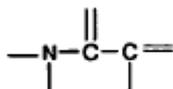
Los compuestos de la invención pueden existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo sales de adición con por ejemplo ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido acético, ácido trifluoroacético.

5 Se apreciará que los compuestos de la invención pueden existir en la forma de isómeros ópticos, racematos o diastereoisómeros. Por ejemplo, un átomo de carbono en el anillo que soporta un sustituyente en la posición 3 del residuo piperazinilo es asimétrico y puede tener la configuración R o S. Se debe entender que la presente invención abarca todos los enantiómeros y sus mezclas. Los enantiómeros se prefieren sobre los racematos. Consideraciones similares aplican con relación a los materiales de partida que exhiben átomos de carbono asimétricos como se mencionó.

10 De acuerdo con la descripción, y, cuando caen bajo la reivindicación 1, de acuerdo con la presente invención, los siguientes significados se prefieren individualmente o en cualquier sub-combinación:

1. R es un radical de la fórmula (a);

15 2. cuando R es un radical de la fórmula (a), R_a es H; alquilo C_{1-6} , por ejemplo metilo; alquilo C_{1-6} sustituido por OH, NH_2 , NHalquilo C_{1-4} , N (di-alquilo C_{1-4})₂, grupo heterocíclico o alcoxi C_{1-12} opcionalmente interrumpido por un átomo de O y opcionalmente sustituido por OH o NH_2 ; o residuo heterocíclico opcionalmente sustituido, por ejemplo piridinilo o quinolinilo; o R_a y R_b forman junto con la



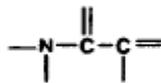
cadena a la cual ellos se adhieren un residuo heterocíclico, por ejemplo piperazinilo, opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-4} ;

20 3. cuando R es un radical de la fórmula (a), cada uno de R_b , R_c y R_d , independientemente, es H; halógeno; alquilo C_{1-6} , por ejemplo metilo, etilo; alquilo C_{1-6} sustituido por alcoxi C_{1-12} opcionalmente interrumpido por uno o dos átomo de oxígeno (s); alcoxi C_{1-15} opcionalmente interrumpido por uno o dos átomo de oxígeno (s) y opcionalmente sustituido por OH, NH_2 , halógeno (por ejemplo CH_2F , CHF_2 , CF_3), o por o grupo heterocíclico opcionalmente sustituido; carbamoil- alcoxi C_{1-6} ; mono (alquilo C_{1-4}) carbamoil- alcoxi C_{1-6} ; di (alquilo C_{1-4})₂ carbamoil- alcoxi C_{1-6} ; carboxi-alcoxi C_{1-6} ; o alcoxi C_{1-6} -carbono;

25 4. cuando R es un radical de la fórmula (a), cada uno de R_b , R_c y R_d , independientemente, es de la fórmula $-(CH_2)_o-NHR_v$ en donde R_v es hidrógeno; alquilo C_{1-4} alcoxi C_{1-6} , por ejemplo alquilo $C_{1-4}-OCH_3$; alquilo $C_{1-4}-NH$ -alquilo C_{1-4} ; o alquilo $C_{1-4}-N$ (di-alquilo C_{1-4})₂, por ejemplo alquilo $C_{1-4}-N(CH_3)_2$; y o es 1 o 2; y R_e es H o alquilo C_{1-4} ;

5. cuando R es un radical de la fórmula (a), cada uno de R_b , R_c y R_d , independientemente, es de la fórmula $O-(CH_2)_p-NR_xR_y$, en donde cada uno de R_x y R_y , independientemente, es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y p es 2, 3 o 4;

30 6. cuando R es un radical de la fórmula (a), R_a y R_b forman junto con la



cadena a la cual ellos se adhieren un grupo heterocíclico que comprende por lo menos un átomo de nitrógeno y que es opcionalmente sustituido por ejemplo piridinilo o quinolinilo, y cada uno de R_c , R_d y R_e , independientemente, es hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-6} ; o alcoxi C_{1-6} ;

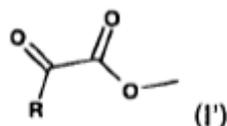
35 7. cuando R es un radical de la fórmula (a), R_c y R_d , independientemente, es hidrógeno; halógeno; alquilo C_{1-6} ; o alcoxi C_{1-15} opcionalmente interrumpido por uno o dos átomo de oxígeno (s) y opcionalmente sustituido por OH;

8. cuando R es un radical de la fórmula (a), R_e es hidrógeno;

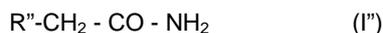
9. cuando R es un radical de la fórmula (a), R_b y R_c forman junto con los átomos de carbono a los cuales ellos se adhieren un grupo carbocíclico C_{5-8} y R_d y R_e son ambos hidrógeno;

40 10. cuando R es un radical de la fórmula (a), R_1 está en la posición 7;

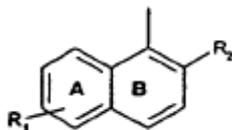
11. cuando R es un radical de la fórmula (a), R₂ es H; halógeno, por ejemplo Cl; o alquilo C₁₋₆, por ejemplo metilo;
12. cuando R es un radical de la fórmula (a), n es 1;
13. cuando R es un radical de la fórmula (a), cada uno de R₃ y R₄ independientemente, es hidrógeno; alquilo C₁₋₆, por ejemplo metilo; alquilo C₁₋₆ sustituido por halógeno, o alcoxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₆; alqueno C₂₋₄; o carboxi-alcoxi C₁₋₆; o R₃ y R₄ forman junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se unen un residuo heterocíclico, por ejemplo piperazinilo o pirrolidinilo, opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₄, por ejemplo en el átomo de N en el anillo, por ejemplo N-metil piperazinilo;
14. cuando R es un radical de la fórmula (a), el anillo A contiene un átomo de N en la posición 5, 6 o 8, y cada uno de R_a, R_b, R_c y R_d independientemente, es hidrógeno; o alquilo C₁₋₆;
15. cuando R es un radical de la fórmula (a), el anillo A contiene un átomo de N en la posición 5, 6 o 8, cada uno de R₃ y R₄ independientemente, es hidrógeno; alquilo C₁₋₆, por ejemplo metilo; alqueno C₂₋₆; o R₃ y R₄ forman junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se unen un residuo heterocíclico;
16. cuando R es un radical de la fórmula (a), el anillo A contiene un átomo de N en la posición 5, 6 o 8, y R₂ es hidrógeno o halógeno, por ejemplo Cl;
17. cuando R es un radical de la fórmula (a), el anillo A contiene un átomo de N en la posición 5, 6 o 8, y el anillo B contiene hidrógeno o halógeno en la posición 4;
18. cuando R es un radical de la fórmula (a), el anillo A contiene dos N átomos en las posiciones 5 y 8, y R₂ es H; halógeno, por ejemplo Cl; o OH;
19. cuando R es un radical de la fórmula (a), el anillo A contiene dos N átomos en las posiciones 5 y 8, y cada uno de R₃ y R₄, independientemente, es H; o alquilo C₁₋₆, por ejemplo metilo;
20. R es un radical de la fórmula (b);
21. R es un radical de la fórmula (c);
22. R es un radical de la fórmula (d);
23. cuando R es un radical de la fórmula (b), (c) o (d), cada uno de R_a, R_b, R_c y R_d, independientemente, es H; o alquilo C₁₋₆, por ejemplo metilo;
24. cuando R es un radical de la fórmula (b), (c) o (d), cada uno de R₃ y R₄, independientemente, es H; o alquilo C₁₋₆; o R₃ y R₄, forman junto con el átomo de N al cual ellos se unen un residuo heterocíclico;
25. cuando R es un radical de la fórmula (b), (c) o (d), R₂ es H; o halógeno, por ejemplo Cl;
26. cuando R es un radical de la fórmula (d), el anillo A contiene un átomo de N en la posición 5 y R₂ es H; halógeno, por ejemplo Cl.
- La presente descripción también proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), cuyo proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I')



- en donde R es como se definió aquí anteriormente,
- 35 con un compuesto de la fórmula (I'')



en donde R'' es



en donde

R₁ y R₂ son como se definieron aquí anteriormente,

- 5 el anillo A puede contener uno o dos átomos de Nitrógeno en las posiciones 5, 6 o 8, y el anillo B se puede sustituir por un halógeno en la posición meta con relación a R₂;

con las salvedades (i), (ii), (iii), (iv) y (v) como se indicó anteriormente; y, cuando se requiere, convertir el compuesto resultante de la fórmula (I) obtenido en forma libre a una forma de sal o viceversa, cuando sea apropiado.

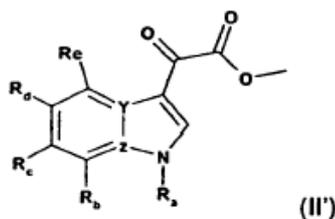
- 10 Los procesos se pueden efectuar de forma conveniente en la presencia de una base fuerte, por ejemplo t-BuOK, por ejemplo como se describe en la WO 02/38561, WO 2005/068454 y WO 2005/068455, los contenidos de las cuales se incorporan aquí como referencia, y como se ilustra en los Ejemplos.

Se pueden preparar los compuestos de la fórmula (I') y (I'') de acuerdo con los métodos conocidos, por ejemplo como se describe en la WO 02/38561 o WO 03/08259, los contenidos de las cuales se incorporan aquí como referencia, y como se ilustra en los Ejemplos.

- 15 Se pueden preparar los compuestos de la fórmula (I') y (I'') de acuerdo con los métodos conocidos, por ejemplo como se describe en la WO 02/38561 o WO 03/08259, los contenidos de las cuales se incorporan aquí como referencia, y como se ilustra en los Ejemplos.

Adicionalmente se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (II), cuyo proceso comprende hacer reaccionar un compuesto

- 20 de la fórmula (II')

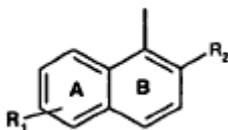


en donde R_a a R_e, Y y Z son como se definieron aquí anteriormente,

con la condición que cuando Z o Y es un átomo de nitrógeno, entonces R_a es hidrógeno con un compuesto de la fórmula (II'')

- 25 R₂'-CH₂ - CO - NH₂ (II'')

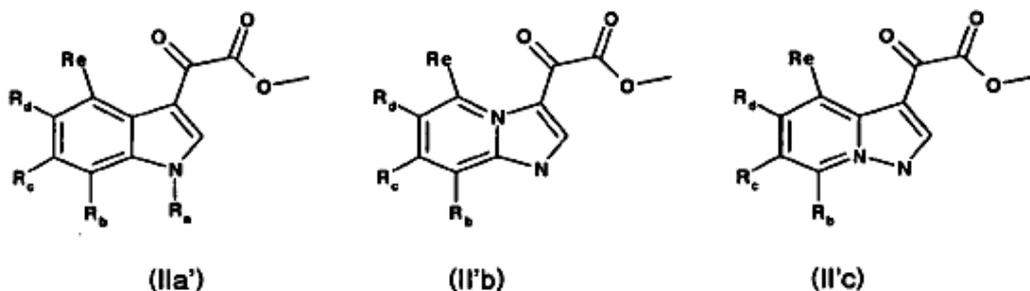
en donde R₂' es



en donde R₁ y R₂, el anillo A y el anillo B son como se definieron aquí anteriormente,

y, cuando se requiere, convertir el compuesto resultante de la fórmula (II) obtenido en forma libre a una forma de sal o viceversa, cuando sea apropiado.

También se describe un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (IIa), (IIb) y (IIc) cuyo proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IIa'), (II'b) o (II'c), respectivamente,

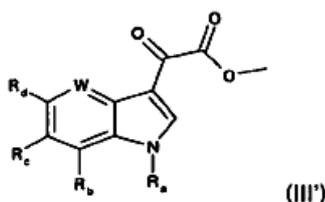


5

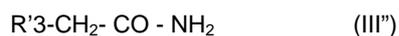
con un compuesto de la fórmula (II'') como se definió aquí anteriormente

y, cuando se requiere, convertir el compuesto resultante de la fórmula (IIa), (IIb) y (IIc) obtenido en forma libre a una forma de sal o viceversa, cuando sea apropiado.

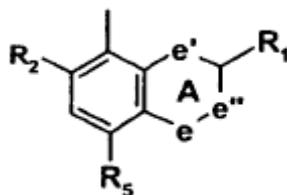
10 También se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (III), cuyo proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III')



en donde Ra a Rd y W son como se definieron aquí anteriormente, con un compuesto de la fórmula (III'')



en donde R'3 es



15

en donde

R1, R2 y R5 son como se definieron aquí anteriormente,

e, e' y e'' son como se definieron aquí anteriormente y

el anillo A es un anillo aromático,

20 y, cuando se requiere, convertir el compuesto resultante de la fórmula (III') obtenido en forma libre a una forma de sal o viceversa, cuando sea apropiado.

En la medida en la que la producción de los materiales de partida no se describen particularmente, los compuestos se conocen o se pueden preparar de forma análoga a los métodos conocidos en la técnica o como se describen aquí adelante.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención sin ninguna limitación.

TA = temperatura ambiente

THF = tetrahidrofurano

DMF = dimetilformamida

5 EtOAc = acetato de etilo

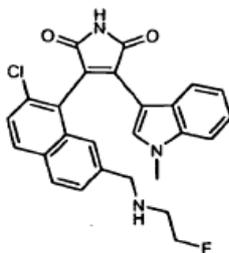
KOtBu = butóxido terciario de potasio

FCC = cromatografía de columna flash

HPLC = cromatografía líquida de alto desempeño

TLC = cromatografía de capa fina

10 **Ejemplo 1: 3-{2-Cloro-7- [(2-fluoro-etilamino)- metil]- naftalen-1-il)-4-(1-metil- 1H-indol-3-il)- pirrol- 2,5- diona**



Se agrega ácido trifluoroacético (0.5 ml) a TA bajo una atmósfera de argón a una solución de éster de tercbutilo de ácido 7-cloro-8-[4-(1- metil- 1H-indol-3-il) -2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H- pirrol-3-il]- naftalen-2-il- metil]- (2-fluoro-etil)- carbámico (118 mg, 0.20 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml). Después de 1 h a TA, la mezcla de reacción se concentra, y el residuo se purifica mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título como su sal de trifluoroacetato. ¹H RMN (d₆-DMSO, 400 MHz): δ 2.45 - 3.10 (br m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.22 - 4.28 (br m, 2H), 4.48 - 4.64 (m, 2H), 6.10 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.46 - 6.50 (m, 1H), 6.97 - 7.02 (m, 1H), 7.38 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 7.72 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.05 - 8.18 (m, 3H), 9.0 - 9.3 (br, 2H). ES⁺-MS: 462, 464 [M + H + H₂O]⁺. ES⁻-MS: 460, 462 [M - H]⁻.

20 Preparación de éster de terc- butilo de ácido {7-Cloro-8-[4-(1-metil- 1H-indol-3-il) -2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H- pirrol-3-il]- naftalen-2-ilmetil]- (2-fluoro-etil)- carbámico

Se disuelven éster de terc- butilo de ácido (8-carbamoilmetil- 7-cloro-naftalen-2-ilmetil)- (2-fluoro-etil)- carbámico (80 mg, 0.20 mmol) y éster de metilo de ácido (1-metil- 1H- indol-3-il)-oxo- acético (57 mg, 0.26 mmol) bajo una atmósfera de argón en THF seco (4 ml). Se agregan tamices moleculares activados de 3Å (100 mg). Después de 10 minutos a TA, una solución de KOtBu 1.0 M en THF (0.61 ml, 0.61 mmol) se agrega en una porción. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se vierte en una solución de NH₄Cl acuosa saturada. La capa orgánica se separa, se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El residuo se utiliza directamente en la siguiente reacción. ES⁺-MS: 579.2, 580.5 [M + H + H₂O]⁺. ES⁻-MS: 560.2, 561.5 [M - H]⁻.

Preparación de éster de terc- butilo de ácido (8-Carbamoilmetil- 7-cloro-naftalen-2-ilmetil)- (2-fluoro-etil)- carbámico

30 Se agrega carbonil diimidazol (95 mg, 0.58 mmol) a TA bajo una atmósfera de argón a una solución de ácido (7-{{terc- Butoxicarbonil- (2-fluoro-etil) -amino]-metil}-2-cloro-naftalen-1-il)- acético (210 mg, 0.53 mmol) en DMF (2.0 ml). Después de 2 h a TA, se agrega amoníaco acuoso concentrado (4.3 ml), y la mezcla se agita durante 15 minutos a TA. La emulsión se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con solución salina y se seca sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el residuo se purifica por FCC (EtOAc) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (d₆-DMSO, 400 MHz): δ 1.38 + 1.46 (2 x br s, 9H), 3.3 - 3.6 (br m, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.40 - 4.65 (br m, 2H), 4.61 (s, 2H), 7.02 (br s, NH), 7.42 (br d, J = 9 Hz, 1H), 7.48 - 7.58 (br m, 3H), 7.80 - 7.90 (br m, 2H), 7.95 (br d, J = 9 Hz, 1H). ES⁺-MS: 412.3, 414.2 [M + H + H₂O]⁺. ES⁻-MS: 393.3, 395.3 [M - H]⁻.

Preparación de ácido (7-{{terc- Butoxicarbonil- (2-fluoro-etil)-amino]-metil}-2-cloro-naftalen-1-il)- acético

Se agrega una solución acuosa de NaOH (2 M, 0.59 ml, 1.17 mmol) a TA bajo una atmósfera de argón a una solución de éster de etilo de ácido (7-[[terc- Butoxicarbonil- (2-fluoro-etil)-amino]-metil]-2-cloro-naftalen-1-il)- acético (249 mg, 0.59 mmol) en dioxano (2.7 ml). La mezcla ligeramente turbia se vuelve clara mediante la adición de 6 gotas de MeOH. Después de calentar a 45° C durante 2.5 h, el análisis HPLC indica el consumo completo del material de partida. La remoción del disolvente proporciona un residuo, que se toma en agua. Después de acidificación a pH 4 mediante la adición de HCl 1 M, la mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El producto crudo se utiliza directamente en la siguiente etapa. ES⁺-MS: 413.3, 415.5 [M + H + H₂O]⁺. ES⁻-MS: 394.2, 396.2 [M - H]⁻.

Preparación de éster de etilo de ácido (7-[[terc- Butoxicarbonil- (2-fluoro-etil)-amino]-metil]-2-cloro-naftalen-1-il)- acético

Se agrega anhídrido de terc- butiloxycarbonilo (135 mg, 0.62 mmol) a TA a una solución de éster de etilo de ácido 7-[[2-fluoro-etil)-amino]- metil]-2-cloro-naftalen-1-il)- acético (200 mg, 0.62 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml). Después de agitar a TA durante 2 h, el análisis TLC indica el consumo completo del material de partida. La remoción del disolvente proporciona el producto de reacción crudo, que se purifica mediante FCC (EtOAc/ hexanos 3: 2) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.29 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 1.48 + 1.55 (2 x br s, 9H), 3.40 - 3.62 (br m, 2H), 4.18 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.40 - 4.70 (br m, 2H), 4.72 (br s, 2H), 7.35 - 7.48 (br m, 1H), 7.49 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9 Hz, 1H), ES⁺-MS: 441.3, 443.6 [M + H + H₂O]⁺.

Preparación de éster de etilo de ácido (7 -[[2-fluoro- etil)-amino]-metil]-2-cloro-naftalen -1-il)- acético

Se agrega clorhidrato de 2-fluoroetilamina (94 mg, 0.94 mmol) bajo una atmósfera de argón a una solución de éster de etilo de ácido (2-cloro -7-formil- naftalen-1-il)- acético (200 mg, 0.72 mmol) en 7.6 ml de THF. Se agrega trietilamina (0.13 ml, 0.94 mmol), y la mezcla se agita a TA durante 18 h, antes se agregan una solución de cianoborohidruro de sodio (50 mg, 0.80 mmol) en MeOH (2.0 ml) y ácido acético glacial (0.21 ml, 3.61 mmol). Después de agitar a TA durante 1 h, el análisis TLC indica el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se diluye con agua y se ajusta a pH 8 mediante la adición de una solución acuosa 1 M de NaHCO₃. La extracción con EtOAc, lavado con solución salina, secado sobre Na₂SO₄ y la remoción del disolvente produce el producto de reacción crudo. La purificación mediante FCC (EtOAc/ MeOH 9: 1) proporciona el compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.26 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 2.92 - 3.04 (m, 2H), 4.06 (s, 2 H), 4.19 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.52 - 4.68 (m, 2H), 7.48 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.51 - 7.53 (m, 1H), 7.73 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H). ES⁺-MS: 324.2, 326.1 [M + H]⁺.

Preparación de éster de etilo de ácido (2-cloro -7-formil- naftalen-1-il)- acético

Se disuelve éster de etilo de ácido (2-Cloro-7-ciano-naftalen-1-il)- acético (5.53 g, 20.20 mmol) en una mezcla de agua (70 ml), piridina (130 ml) y ácido acético glacial (70 ml). Se agregan hipofosfito de sodio (17.13 g, 161.62 mmol) y níquel Raney (13 g) a TA. La mezcla de reacción se calienta a 100° C durante 1 h. El análisis TLC indica el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se enfría a TA, se filtra a través de Celita y se concentra sobre un evaporador rotatorio. El residuo se toma en HCl acuoso 2 M. La extracción con EtOAc, la remoción del disolvente y la purificación mediante FCC (hexano/ EtOAc 5:1) produce el compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.28 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 4.22 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 7.68 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.95 - 8.03 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 10.2 (s, 1H). ES⁻-MS: 275.3, 277.3 [M + H]⁺.

Preparación de éster de etilo de ácido (2-Cloro-7-ciano-naftalen-1-il)- acético

Se disuelve éster de etilo de ácido (2-Cloro-7- trifluorometanosulfoniloxi-naftalen-1-il)- acético (9.30 g, 23.43 mmol) en DMF (80 ml) bajo una atmósfera de argón. Se agregan tetrakis (trifenilfosfano) de paladio (0) (1.08 g, 0.9375 mmol) y cianuro de zinc (II) (5.50 g, 46.87 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 125° C. Después de 1 h, el análisis TLC indica el consumo completo del material de partida. La suspensión se enfría a TA y se vierte en agua. Después de agitación durante 15 minutos, la filtración y concentración proporciona el producto de reacción crudo. La purificación mediante FCC (hexano/ EtOAc 4: 1) proporciona el compuesto del título. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.26 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 4.19 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.62-7.66 (m, 2H), 7.79 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H). ES⁺-MS: 274.2 [M + H]⁺.

Preparación de éster de etilo de ácido (2-Cloro-7- trifluorometanosulfoniloxi-naftalen-1-il)- acético

Se disuelve éster de etilo de ácido (2-Cloro-7-hidroxi-naftalen-1-il)- acético (8.03 g, 30.33 mmol) bajo una atmósfera de argón en piridina (60 ml). Después de enfriar a 0° C, se agrega anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (5.50 ml, 33.36 mmol) en forma de gota durante 15 minutos. Después de agitar a 0° C durante 15 minutos y a TA durante 1 h, el análisis TLC indica el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se vierte en solución de NaHCO₃ acuosa 1 M. Después de la extracción con EtOAc, lavado con solución salina y secado de la capa orgánica sobre Na₂SO₄, la concentración produce el producto de reacción crudo. La purificación mediante FCC

(hexano/ EtOAc 4:1) proporciona el compuesto del título. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.13 (t, J = 9.4 Hz, 3H), 4.08 (q, J = 9.4 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 7.28 - 7.30 (m, 1H), 7.48 (d, J = 11 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 11 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.82 (d, J = 11 Hz, 1H). ES⁺-MS: 414.2, 416.0, 397.1 [M + H]⁺.

Preparación de éster de etilo de ácido (2-Cloro-7-hidroxi-naftalen-1-il)- acético

- 5 Se disuelven éster de etilo de ácido (2-Cloro-7-metoxi-naftalen-1-il)- acético (12.0 g, 43.10 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (20.7 g, 56.04 mmol) bajo una atmósfera de argón en CH_2Cl_2 (240 ml). La mezcla de reacción se enfría a -78°C y se agrega una solución 1 M de BBr_3 en CH_2Cl_2 (108 ml, 107.77 mmol) durante 30 minutos. Después de agitar a -78°C durante 15 minutos y a TA durante 1 h, el análisis TLC indica el consumo completo del material de partida. Se agrega cuidadosamente una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (8 ml). La capa orgánica se separa, se lava con solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. La purificación mediante FCC (hexano /EtOAc 4:1 a 3:2) produce el compuesto del título. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.51 (t, J = 9.9 Hz, 3H), 4.43 (q, J = 9.9 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 6.28 - 6.36 (br, 1H), 7.29 - 7.32 (m, 1H), 7.48 - 7.49 (m, 1H), 7.58 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 10 Hz, 1H). ES⁺-MS: 265.2, 267.2 [M + H]⁺.
- 10

Preparación de éster de etilo de ácido (2-Cloro-7-metoxi- naftalen-1-il)- acético

- 15 Una mezcla de éster de etilo de ácido [2-Cloro-7-metoxi -3,4-dihidro-2H-naftalen- (1E/Z)-ilideno]- acético y de éster de etilo de ácido (2- Cloro-7-metoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)- acético (26.82 g, 95.52 mmol) se disuelve bajo una atmósfera de argón en dioxano (280 ml). Se agrega 2,3-Dicloro-5,6-diciano-p- benzoquinona (DDQ, 47.70 g, 210.16 mmol), y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante 2 h. El análisis TLC indica conversión completa del material de partida. Después de enfriar a TA, la adición de MeOH hace que la mezcla de reacción sea homogénea.
- 20 Se agrega gel de sílice (250 g), y el disolvente se remueve mediante evaporación rotatoria. La purificación mediante FCC (hexano/ EtOAc 9:1) produce el compuesto del título. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.24 (t, J = 8.8 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.19 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 7.16 - 7.19 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.38 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 10 Hz, 1H). ES⁺-MS: 279.2, 281.2 [M + H]⁺.

Preparación de éster de etilo de ácido (2-Cloro-7- metoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)- acético

- 25 Se disuelve éster de etilo de ácido (2-Cloro-1- hidroxi-7-metoxi- 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)- acético (42.7 g, 142.9 mmol) bajo una atmósfera de argón en piridina (250 ml). Se agrega anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (30.7 ml, 185.8 mmol) durante 30 minutos, mientras que se mantiene la temperatura a 25°C con enfriamiento ocasional con un baño de hielo. Después que se completa la adición, la mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 2 h. El análisis TLC indica conversión completa del material de partida. Se agrega HCl acuoso 2 M (100 ml) cuidadosamente, y luego la mezcla de reacción se concentra hasta secado sobre el horno rotatorio. El residuo se toma en HCl acuoso 2 M (100 ml) y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. La purificación mediante FCC (EtOAc) proporciona el compuesto del título. ES⁺-MS: 281.2, 283.2 [M + H]⁺.
- 30

Preparación de éster de etilo de ácido (2-Cloro-1-hidroxi-7- metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1 -il)- acético

- 35 Se agrega una solución de EtOAc (16.1 ml, 164.48 mmol) en THF (250 ml) lentamente bajo una atmósfera de argón a -78°C a una solución de diisopropilamina de litio (preparada de 23.3 ml de diisopropilamina (164.48 mmol) y 102.8 ml de n-BuLi 1.6 M en hexano (164.48 mmol) en THF (250 ml). Después de agitar a -78°C durante 30 minutos, se agrega lentamente una solución de 2-cloro- 7-metoxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1- ona (31.5 g, 149.53 mmol) en THF (250 ml) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 1 h. El análisis TLC indica conversión completa del material de partida. Una solución acuosa saturada de NH_4Cl (250 ml) se agrega cuidadosamente a la mezcla de reacción a -78°C . La mezcla se calienta a TA. La capa orgánica se separa, se diluye con EtOAc y se lava con solución salina. Después de secado sobre Na_2SO_4 , el disolvente se remueve. La purificación mediante FCC (hexano/ EtOAc 4:1) produce el compuesto del título. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.27 (t, J = 9.4 Hz, 3H), 2.32 - 2.48 (m, 2H), 2.78 - 2.88 (m, 1H), 2.86 - 3.02 (m, 2H), 3.05 - 3.14 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.18 (q, J = 9.4 Hz, 2H), 5.02 - 5.08 (m, 1H), 6.81 - 6.84 (m, 1H), 7.03 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.18 - 7.19 (m, 1H). ES⁺-MS: 281.3, 283.3 [M + H - H_2O]⁺.
- 40
- 45

Preparación de 2-Cloro-7-metoxi-3,4- dihidro-2H-naftalen-1- ona

- 50 Se agrega una solución de 7-Metoxi-3,4-dihidro -2H-naftalen-1- ona (25.6 g, 145.28 mmol) en THF (300 ml) lentamente bajo una atmósfera de argón a -78°C a una solución de diisopropil amina de litio en THF (300 ml; preparada de 22.6 ml de diisopropilamina (160 mmol) y 100 ml de n-BuLi 1.6 M en hexano (160 mmol)). Después de 30 minutos a -78°C , se agrega una solución de cloruro de para- toilsulfonilo (30.5 g, 159.8 mmol) en THF (300 ml) durante 20 minutos. Se remueve el baño frío con hielo seco, y se deja que la mezcla de reacción alcance TA. Después de 1 h, el análisis TLC indica el consumo completo del material de partida. Se agrega una solución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml), y la mezcla se agita a TA durante 15 minutos. La capa orgánica se separa, se lava con

solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. La purificación mediante FCC (hexano/ EtOAc 3:1) produce el compuesto del título. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 2.32 - 2.52 (m, 2H), 2.82 - 2.90 (m, 2H), 3.10 - 3.18 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 4.52 - 4.58 (m, 1H), 7.01 - 7.05 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.47 - 7.48 (m, 1H). ES^+ -MS: 211.3, 213.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

- 5 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, pero al utilizar los materiales de partida apropiados y al omitir las etapas de protección/ desprotección de amina en los casos donde ambos R_3 y $\text{R}_4 \neq \text{H}$, se pueden obtener los compuestos de la fórmula A en donde R_a , R_b , R_c , R_d , R_3 y R_4 son como se indican en la Tabla 1 adelante, y R_e es H.

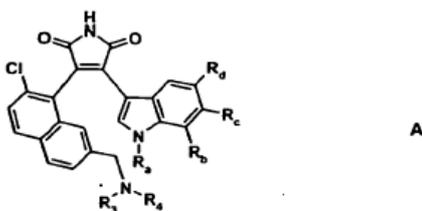


Tabla 1

	R ₃	R ₄	R _a	R _b	R _c	R _d	MS
2.	CH ₃	CH ₂ CH ₂ F	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 477
3.	H	CH ₂ CH ₂ F	H	CH ₃	H	H	MH ⁺ 463
4.	H	CH ₂ CH ₂ F	H	H	CH ₃	H	MH ⁺ 463
5.	H	CH ₂ CH ₂ F	H	H	H	CH ₃	MH ⁺ 463
6.	H	CH ₂ CH ₂ F	H	H	H	H	MH ⁺ 449
7.	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₂ CH ₂)	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 485
8.	H	CH ₂ CH(CH ₂ CH ₂)	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 471
9.	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 489
10.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 475
11.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	H	H	MH ⁺ 475
12.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	CH ₃	H	MH ⁺ 475
13.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	CH ₃	MH ⁺ 475
14.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	H	MH ⁺ 461
15.	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 471
16.	H	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 457
17.	CH ₃	CH(CH ₂ CH ₂)	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 471
18.	H	CH(CH ₂ CH ₂)	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 457
19.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ C(O)N(CH ₂ CH ₃) ₂	H	H	MH ⁺ 560
20.	CH ₃	CH ₃	(N)-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-(C)		H	H	MH ⁺ 487
21.	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂		H	CH ₃	H	H	MH ⁺ 500
22.	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂		H	H	H	H	MH ⁺ 486
23.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	MH ⁺ 519
24.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	MH ⁺ 491
25.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	H	MH ⁺ 475
26.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H	MH ⁺ 475
27.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	MH ⁺ 485
28.	CH ₃	CH ₃	H	CHCHCHCH		H	MH ⁺ 481
29.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	MH ⁺ 505
30.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	MH ⁺ 518
31.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	MH ⁺ 549
32.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ N(H)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	MH ⁺ 518
33.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ N(H)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	MH ⁺ 531
34.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CF ₃	H	H	MH ⁺ 572

ES 2 359 936 T3

	R ₃	R ₄	R _a	R _b	R _c	R _d	MS
35.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ OCH ₃	H	H	MH ⁺ 546
36.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	H	H	MH ⁺ 474
37.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	MH ⁺ 460
38.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 504
39.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	MH ⁺ 460
40.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	MH ⁺ 488
41.	CH ₃	CH ₃	CH ₃ .	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	MH ⁺ 562
42.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	MH ⁺ 501
43.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCH ₃	H	H	MH ⁺ 518
44.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	H	H	MH ⁺ 518
45.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C(CH ₃) ₂ O H	H	H	H	MH ⁺ 502
46.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	H	MH ⁺ 473
47.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	MH ⁺ 489
48.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ OCH ₃	H	H	MH ⁺ 518
49.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	H	MH ⁺ 492
50.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CF ₃	H	H	MH ⁺ 528
51.	CH ₃	CH ₃	H	OCF ₃	H	H	MH ⁺ 514
52.	CH ₃	CH ₃	H	OCHF ₂	H	H	MH ⁺ 510
53.	H	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 534
54.	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	MH ⁺ 490
55.	H	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 490
56.	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	MH ⁺ 446
57.	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	MH ⁺ 534
58.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH 2CH ₂ NH ₂	H	H	H	MH ⁺ 517
59.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	H	H	MH ⁺ 534
60.	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	MH ⁺ 446
61.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H	MH ⁺ 503
62.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ C(CH ₃) ₂ O H	H	H	MH ⁺ 562
63.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 548
64.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	MH ⁺ 474
65.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH 2CH ₂ OCH ₃	OCH ₃	H	H	MH ⁺ 562
66.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH 2CH ₂ OH	H	H	H	MH ⁺ 518
67.	CH ₃	CH ₃	3-quinolinil	H	H	H	MH ⁺ 557
68.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ O CH ₃	H	H	MH ⁺ 562

ES 2 359 936 T3

	R ₃	R ₄	R _a	R _b	R _c	R _d	MS
69.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	MH ⁺ 518
70.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	H	H	MH ⁺ 532
71.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CCH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 546
72.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	MH ⁺ 532
73.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 502
74.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	MH ⁺ 562
75.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	MH ⁺ 518
76.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	MH ⁺ 562
77.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	MH ⁺ 518
78.	CH ₃	CH ₃	H	H	Cl	H	MH ⁺ 464
79.	CH ₃	CH ₃	H	H	H	Cl	MH ⁺ 464
80.	CH ₃	CH ₃	H	C(O)OCH ₃	H	H	MH ⁺ 488
81.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OH	H	H	MH ⁺ 504
82.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	H	MH ⁺ 504
83.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OH	H	MH ⁺ 490
84.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ O H	H	MH ⁺ 518
85.							
86.	CH ₃	CH ₃	H	O(CH ₂) ₄ CH ₃	H	H	MH ⁺ 516
87.	CH ₃	CH ₃	H	Cl	H	H	MH ⁺ 464
88.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 518
89.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 562
90.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	MH ⁺ 490
91.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	MH ⁺ 490
92.	CH ₃	CH ₃	H	O CH ₂ CH ₂ (4-metil-piperazin-1-il)	H	H	MH ⁺ 556
93.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	H	H	MH ⁺ 548
94.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ NH(CH ₃)	H	H	MH ⁺ 503
95.	CH ₃	CH ₃	H	O CH ₂ CH ₂ (2-imidazol-1-il)	H	H	MH ⁺ 540
96.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ (2-imidazol-1-il)	H	H	H	MH ⁺ 524
97.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OCH ₃	MH ⁺ 534
98.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCHzCH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	MH ⁺ 578
99.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ O H	H	MH ⁺ 532
100.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	H	MH ⁺ 534
101.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	MH ⁺ 532

ES 2 359 936 T3

	R ₃	R ₄	R _a	R _b	R _c	R _d	MS
102.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	MH ⁺ 576
103.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 578
104.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 534
105.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 518
106.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	MH ⁺ 562
107.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	F	MH ⁺ 478
108.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	F	MH ⁺ 522
109.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	F	MH ⁺ 566
110.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ C(CH ₃) ₂ O CH ₃	H	MH ⁺ 576
111.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ C(CH ₃) ₂ O CH ₃	H	MH ⁺ 590
112.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ C(CH ₃) ₂ O H	H	MH ⁺ 576
113.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH 2CH ₂ OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	Cl	MH ⁺ 684
114.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	Cl	MH ⁺ 494
115.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	cl	MH ⁺ 596
116.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	Cl	MH ⁺ 582
117.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	Cl	MH ⁺ 538
118.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ O CH ₃	H	MH ⁺ 546
119.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	H	MH ⁺ 488
120.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	H	H	MH ⁺ 488
121.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	H	MH ⁺ 502
122.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	OCH ₃	H	H	MH ⁺ 504
123.	CH ₃		CH ₃ H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₂ C H ₃	MH ⁺ 576
124.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₂ C H ₃	MH ⁺ 532
125.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₂ C H ₃	MH ⁺ 488
126.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	H	H	CH ₃	MH ⁺ 488
127.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₃	H	MH ⁺ 488
128.	C(O)C H ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 472
129.	C(O)C H ₃	CH ₃	H	H	H	H	MH ⁺ 458

Ejemplo 130: 3-(2-cloro-7-dimetilaminometil- naftalen-1-il)-4-imidazol [1,2-a] piridin-3-il- pirrol -2,5- diona

Preparación de (2-(2-Cloro-7-dimetilaminometil- naftalen-1-il)- acetamida): descrita en la WO 2005/068454 (ejemplo 1).

Adición a éster de etilo de ácido Imidazo [1,2-a] piridin-3-il- oxo- acético como se describe en el Ejemplo 1.

- 5 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, pero al utilizar los materiales de partida apropiados, se pueden obtener los compuestos de la fórmula B en donde $R_{b'}$ y $R_{c'}$ son como se indican en la Tabla 2 adelante.

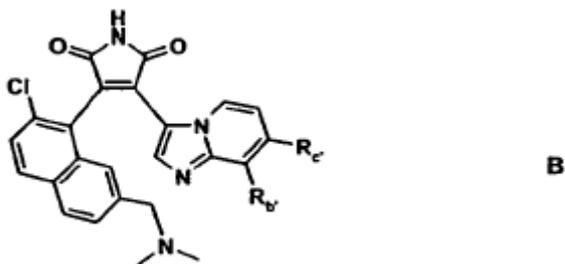


Tabla 2

	$R_{b'}$	$R_{c'}$	MS
130.	H	H	MH^+ 432
131.	CH ₃	H	MH^+ 446
132.	H	CH ₃	MH^+ 446

- 10 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 130, pero al utilizar los materiales de partida apropiados, se pueden obtener los compuestos de la fórmula C en donde $R_{b'}$ es como se indica en la Tabla 3 adelante.

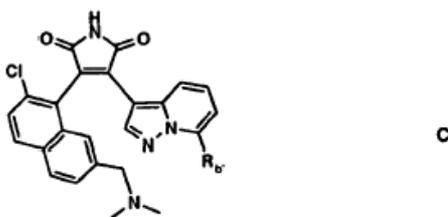
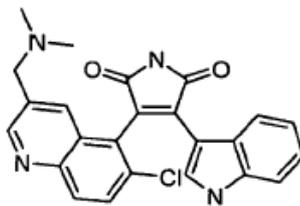


Tabla 3

	$R_{b'}$	MS
133.	H	MH^+ 432
134.	CH ₃	MH^+ 446

- 15 Ejemplo de Referencia 135: 3-(6-cloro -3-dimetilaminometil- quinolin-5-il)-4- (1H-indol-3-il)- pirrol-2,5- diona



A una solución de 2-(6-cloro -3-dimetilaminometil- quinolin-5-il)- acetamida (100 mg, 0.36 mmol) y éster de metilo de ácido (1H-indol- 3-il)-oxo- acético (110 mg, 0.54 mmol) en THF anhidro se agrega en forma de gota una solución 1 M de t-BuOK en THF (1.8 mL) bajo una atmósfera de argón a 0°C. La mezcla de reacción rojo profundo result ante se agita durante 30 min. a 0°C, se vierte en una solu ción de NH₄Cl acuosa saturada y se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida para proporcionar un sólido naranja. La purificación mediante cromatografía de exclusión de tamaño (Sephadex LH-20, el MeOH proporciona el compuesto del título como un sólido naranja (88.3 mg, 0.205 mmol, 57%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ = 11.88 (bs, 1H), 11.25 (bs, 1H), 8.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.36 (sistema AB: δA = 3.48 (d, J_{AB} = -13.2 Hz, 1H), δB = 3.25 (d, J_{AB} = -13.2 Hz, 1H)), 1.78 (s, 6H). MS (ES⁺): 431 (M(C₂₄H₁₉³⁵ClN₄O₂)+H)⁺.

Preparación de 2-(6-Cloro-3- dimetilaminometil- quinolin-5-il)- acetamida

Una solución de éster de metilo de ácido (6-cloro -3-dimetilaminometil- quinolin-5-il)- acético (462 mg, 1.58 mmol) en una mezcla de metanol (4 mL) y amoníaco líquido (20 mL) se agita durante 4 días en un autoclave a temperatura ambiente. Después de evaporación cuidadosa del amoníaco, el disolvente restante se evapora en vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón pálido (413 mg, 1.48 mmol). 94 %. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ = 8.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (bs, 1H), 7.93 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.62 (bs, 1H), 7.08 (bs, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.67 (bs, 2H), 2.23 (bs, 6H). MS (ES⁺): 278 (M(C₁₄H₁₆³⁵ClN₃O)+H)⁺.

Preparación de éster de metilo de ácido (6-cloro -3-dimetilaminometil- quinolin-5-il)- acético

A una solución de éster de metilo de ácido (3-bromometil- 6-cloro- quinolin-5-il)- acético (500 mg, 1.52 mmol) en DMF (10 mL) se agrega una solución al 33% de dimetilamina en etanol (547 μL, 3.04 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente, seguida por la remoción de los disolventes en vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, gradiente de CH₂Cl₂/ MeOH 100: 0 a 90: 10) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color violeta (424 mg, 1.45 mmol, 95 %). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ = 8.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (bs, 1H), 8.00 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.69 (bs, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.24 (bs, 6H). MS (ES⁺): 293 (M (C₁₅H₁₇³⁵ClN₂O₂)+H)⁺.

Preparación de éster de metilo de ácido (3-bromometil- 6-cloro-quinolin-5-il)- acético

A una solución de éster de metilo de ácido (6-cloro-3-metil- quinolin-5-il)- acético (1.70 g, 6.81 mmol) en tetraclorometano (140 mL) se agrega N-bromosuccinimida (1.28 g, 6.8 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 40°C durante 1 h bajo irradiación simultánea media nte una lámpara UV de 300 W. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, gradiente de ciclohexano /EtOAc 100: 0 a 80: 20) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (1.34 g, 4.1 mmol, 60 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 8.97 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.73 (s, 3H). MS (ES⁺): 328 (M(C₁₃H₁₁⁷⁹Br³⁵ClNO₂)+H)⁺.

Preparación de éster de metilo de ácido (6-cloro-3-metil- quinolin-5-il)- acético

A una solución de 6-cloro-3-metil- 5-(2,2,2-tricloro-etil) quinolina (4.11 g, 13.3 mmol) en metanol anhidro (35 mL) se agrega una solución al 30% de NaOMe en metanol (10.7 mL) bajo una atmósfera de argón. La solución marrón resultante se calienta durante 4 h a 70° C. Después de enfriar a 0° C, se agrega cuidadosamente H₂SO₄ concentrado (7 mL) y la mezcla de reacción resultante se calienta durante 1 h a 70°C. Después de enfr iar la mezcla de reacción se hace básica (pH = 9) con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y se extrae tres veces con TBDM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida para proporcionar un sólido marrón. La purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, gradiente de ciclohexano/ EtOAc 100: 0 a 80: 20) proporciona el compuesto del título como un polvo blanco (2.22 g, 8.90 mmol, 67%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 8.80 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.59 (s, 3H). MS (ES⁺): 250 (M(C₁₃H₁₂³⁵ClNO₂)+H)⁺.

Preparación de 6-Cloro -3-metil- 5-(2,2,2-tricloro-etil) quinolina

A una suspensión de $\text{CuCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (5.23 g, 30.1 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se agrega t-butilnitrito (5.52 mL, 37.6 mmol) y 1,1-dicloroeteno (30.7 mL, 376 mmol) a 0°C bajo una atmósfera de argón. Después de agitación durante 5 minutos, una suspensión de 6-cloro-3-metil- 5-aminoquinolina (4.82 g, 24.0 mmol) en acetonitrilo (40 mL) se agrega en forma de gota a 0°C . La mezcla de reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente, seguida por la remoción de los volátiles en vacío. El residuo se divide en partes entre una solución de NH_4Cl acuosa saturada y TBDM. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con TBDM. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a presión reducida para proporcionar un sólido marrón. La purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, gradiente de ciclohexano/ EtOAc 100: 0 a 83: 17) proporciona el compuesto del título como un sólido de color violeta ((4.11 g, 13.3 mmol, 53%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ = 8.56 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.35 (s, 3H). MS (ES^+): 308 ($\text{M}(\text{C}_{12}\text{H}_9^{35}\text{Cl}_4\text{N})+\text{H})^+$.

Preparación de 6-Cloro-3 -metil- 5-aminoquinolina

A una solución de 6-cloro-3- metil- 5-nitroquinolina (6.70 g, 30.1 mmol) en metanol (45 mL) se agrega hierro en polvo (5.55 g, 99.3 mmol), seguido por adición cuidadosa de una solución de HCl acuosa concentrada (15.6 mL). La mezcla de reacción resultante se calienta durante 1 h a 50°C y se concentra a presión reducida utilizando un evaporador rotatorio. El residuo se disuelve en agua y se basifica (pH = 9) utilizando una solución de amoníaco acuosa al 33%. La suspensión marrón resultante se extrae dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (4.92 g, 25.5 mmol, 85%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ = 8.75 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H). MS (ES^+): 193 ($\text{M}(\text{C}_{10}\text{H}_9^{35}\text{Cl}_1\text{N}_2)+\text{H})^+$.

Preparación de 6-Cloro -3-metil- 5-nitroquinolina

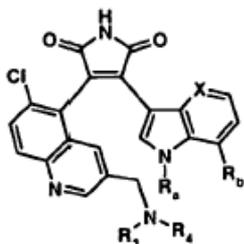
A una solución de 6-cloro-3-metilquinolina (6.3g, 35.6 mmol) en H_2SO_4 concentrado (22 mL) se agrega en forma de gota una solución de KNO_3 (3.77 g, 37.2 mmol) en H_2SO_4 concentrado (22 mL) a 0°C . Se debe tener cuidado de que la temperatura de la mezcla de reacción no se eleve por encima de 10°C . La mezcla de reacción se agita durante 1 h a 0°C y 12 h a temperatura ambiente. Luego se vierte en hielo (150 g) y se hace básica (pH = 10) con una solución de amoníaco acuosa al 33%. Se forma un precipitado amarillo oscuro, que se filtra, se enjuaga a fondo con agua y se seca en vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (7.1 g, 31.9 mmol, 90%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ = 8.89 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 2.59 (s, 3H). MS (ES^+): 223 ($\text{M}(\text{C}_{10}\text{H}_7^{35}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_2)+\text{H})^+$.

Preparación de 6-Cloro-3- metilquinolina

A una solución de 4-cloroanilina (9.59 g, 75.2 mmol) en dioxano (112 mL) se agrega una solución de HCl acuosa 6 M (180 mL). La mezcla de reacción se calienta a 100°C y una solución de acetato de 2-metil- 2-propeno-1,1-diol (15.5 g, 90.3 mmol) en dioxano (20 mL) se agrega en forma de gota durante 1 h bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita durante 2 h a 120°C de spués de lo cual se toma una alícuota y se analiza mediante HPLC. Debido a que algunos materiales de partida quedan todavía, la mezcla de reacción se enfría por debajo de 100°C y se agrega otra porción de acetato de 2-metil- 2-propeno-1,1-diol (5.2 g, 30 mmol) durante 1 h. Después de calentar durante 2 h a 120°C , la mezcla de reacción se enfría de nuevo a 100°C y una porción final de acetato de 2-metil- 2-propeno-1,1 -diol (5.2 g, 30 mmol) se agrega durante 1 h a 100°C . Se continúa el calentamiento durante 30 min. a 120°C . Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluye con agua (100 mL) y se extrae con 2-metoxi-2- metilpropano (2 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se extraen con una solución de HCl 4 M (100 mL). Las fases acuosas combinadas se basifican a pH 9 con una solución de NaOH 4 M y se extrae con TBME (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (100 mL), se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran a presión reducida para proporcionar un aceite marrón. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, ciclohexano/ EtOAc 95: 5) para proporcionar 6-cloro-3- metilquinolina como un sólido cristalino marrón pálido (6.32 g, 35.6 mmol, 47%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ = 8.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (bs, 1H), 7.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8 Hz, 2.2 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H). MS (ES^+): 178 ($\text{M}(\text{C}_{10}\text{H}_8^{35}\text{Cl}_1\text{N})+\text{H})^+$.

50 Ejemplos de Referencia 136-144

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 135, pero al utilizar los materiales de partida apropiados, se pueden obtener los compuestos de la fórmula D en donde R_a , R_b , R_3 , R_4 y X son como se indican en la Tabla 4 adelante, y R_c y R_d es H.

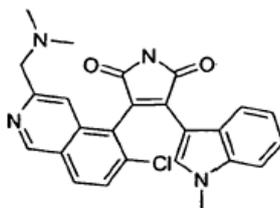


D

Tabla 4

	R ₃	R ₄	R _a	R _b	X	MS
136.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH	MH+ 445
137.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	MH+ 445
138.	CH ₃	CH ₃	H	H	N	MH+ 432
139.	H	-CH ₂ CHCH ₂ -	H	H	CH	MH+ 443
140.	H	-CH ₂ CHCH ₂ -	H	CH ₃	CH	MH+ 457
141.	H	-CH ₂ CHCH ₂ -	H	H	N	MH+ 444
142.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	H	CH	MH+ 457
143.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	CH ₃	CH	MH+ 471
144.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	H	N	MH+ 458

5 Ejemplo de Referencia 145: 3-(6-cloro -3-dimetilaminometil- isoquinolin-5-il)-4- (1-metil- 1H-indol-3-il)- pirrol- 2,5-diona



10 A una solución de 2-(6-cloro -3-dimetilaminometil- isoquinolin-5-il)- acetamida (47 mg, 0.17 mmol) y éster de metilo de ácido (1- metil- 1H-indol-3-il)-oxo- acético (56 mg, 0.26 mmol) en THF anhidro se agrega en forma de gota una solución 1 M de t-BuOK de potasio en THF (1.8 mL) bajo una atmósfera de argón a 0°C. La mezcla de reacción rojo profundo resultante se agita durante 1.5 h a 0°C, se apaga con una solución de NH₄Cl acuosa saturada y se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida. La purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice,

EtOAc/ agua/ ácido acético 7:1:1) proporciona el compuesto del título como su sal de acetato (61 mg, 0.12 mmol, 70 %). MS (ES⁺): 445 (M(C₂₅H₂₁³⁵ClN₄O₂)+H)⁺.

Preparación de 2-(6-Cloro-3- dimetilaminometil- isoquinolin-5-il)- acetamida

- 5 Una solución de éster de metilo de ácido (6-cloro -3-dimetilaminometil- isoquinolin-5-il)- acético (515 mg, 1.76 mmol) en una mezcla de metanol (10 mL) y amoniaco líquido (10 mL) se agita durante 16 h en un autoclave a 70° C. Después de evaporación cuidadosa del amoniaco, el disolvente restante se evapora en vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (410 mg, 1.48 mmol, 84 %). MS (ES⁺): 278 (M(C₁₄H₁₆³⁵ClN₃O)+H)⁺.

Preparación de éster de metilo de ácido (6-cloro-3- dimetilaminometil- isoquinolin-5-il)- acético

- 10 A una solución de éster de metilo de ácido (3-bromometil- 6-cloro-isoquinolin-5-il)- acético (500 mg, 1.52 mmol) en THF (50 mL) se agrega una solución al 50% de dimetilamina en THF (20 mL). La mezcla de reacción se agita durante 30 min. a temperatura ambiente, seguida por la remoción de los disolventes en vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, gradiente de CH₂Cl₂/ MeOH 100: 0 a 95: 5) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (445 mg, 1.52 mmol, 100 %). MS (ES⁺): 293 (M(C₁₅H₁₇³⁵ClN₂O₂)+H)⁺.

- 15 Preparación de éster de metilo de ácido (3-Bromometil- 6--cloro-isoquinolin-5-il)- acético

- 20 A una solución de éster de metilo de ácido (6-Cloro- 3-metil- isoquinolin-5-il)- acético (1.9 g, 7.63 mmol) en tetraclorometano (190 mL) se agrega N-bromosuccinimida (1.36 g, 7.63 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 40°C durante 1 h bajo irradiación simultánea mediante una lámpara UV de 300 W, se filtra y el filtrado se concentra en vacío. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, ciclohexano/ EtOAc 80: 20) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (1.00 g, 3.05 mmol, 40 %). MS (ES⁺): 328 (M(C₁₃H₁₁⁷⁹Br³⁵ClNO₂)+H)⁺.

Preparación de éster de metilo de ácido (6-Cloro- 3-metil- isoquinolin-5-il)- acético

- 25 A una solución de 6-cloro-3-metil- 5-(2,2,2-tricloro-etil) isoquinolina (3.3 g, 10.7 mmol) en metanol anhidro (64 mL) se agrega una solución al 30% de NaOMe en metanol (9.6 mL) bajo una atmósfera de argón. La solución marrón resultante se calienta durante 3 h a 70° C. Después de enfriar a 0° C, se agrega H₂SO₄ concentrado (5.7 mL) cuidadosamente y la mezcla de reacción resultante se calienta durante 1 h a 70°C. Después de enfriar la mezcla de reacción se hace básica (pH = 9) con una solución de NaHCO₃ acuosa saturada y se extrae tres veces con éter de dietilo. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida para proporcionar un sólido marrón. La purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, ciclohexano/ acetato de etilo 70: 30) proporciona el compuesto del título como un polvo marrón (1.91 g, 7.63 mmol, 70 %). MS (ES⁺): 250 (M(C₁₃H₁₂³⁵ClNO₂)+H)⁺.
- 30

Preparación de 6-Cloro-3-metil- 5-(2,2,2-tricloro -etil)- isoquinolina

- 35 A una suspensión de CuCl₂·2 H₂O (5.96 g, 35.0 mmol) en acetonitrilo (175 mL) se agrega t-butilnitrito (5.97 mL, 43.7 mmol) y 1,1-dicloroeteno (35.0 mL, 437 mmol) a 0° C bajo una atmósfera de argón. Después de agitación durante 5 minutos, una suspensión de 6-cloro-3-metil- 5-aminoisoquinolina (5.62 g, 29.2 mmol) en acetonitrilo (175 mL) se agrega en forma de gota a 0° C. La mezcla de reacción se agita durante 16 h a temperatura ambiente, seguida por la remoción de los volátiles en vacío. El residuo se divide en partes entre una solución de NH₄Cl saturada y EtOAc. Las capas se separan y la capa acuosa se extraen dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida para proporcionar un sólido marrón. La purificación mediante cromatografía de columna flash (gel de sílice, ciclohexano/ EtOAc 50: 50) proporciona el compuesto del título como un polvo amarillo oscuro ((3.3 g, 10.7 mmol, 37 %). MS (ES⁺): 308 (M (C₁₂H₉³⁵ClN)₄+H)⁺.
- 40

Preparación de 6-Cloro- 3-metil- 5-aminoisoquinolina

- 45 A una solución de 6-cloro-3-metil- 5-nitroisoquinolina (8.00 g, 36 mmol) en metanol (200 mL) se agrega hierro en polvo (6.68 g, 119 mmol), seguido por adición cuidadosa de una solución de HCl acuosa concentrada (18 mL). La mezcla de reacción resultante se calienta durante 1 h a 50° C y se concentra a presión reducida utilizando un evaporador rotatorio. El residuo se disuelve en agua y se basifica (pH = 9) utilizando una solución de amoniaco acuoso al 25%. La suspensión marrón resultante se extrae dos veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (6.09 g, 31.6 mmol, 88%). MS (ES⁺): 193 (M(C₁₀H₉³⁵ClN₂)+H)⁺.
- 50

Preparación de 6-Cloro- 3-metil- 5-nitroisoquinolina

A una solución de 6-cloro-3-metilisoquinolina (10.0 g, 57.5 mmol) en H₂SO₄ concentrado (100 mL) se agrega en forma de gota durante 10 min. Una solución de KNO₃ (6.05 g, 60 mmol) en H₂SO₄ concentrado (50 mL) a 5°C. Se debe tener cuidado de que la temperatura de la mezcla de reacción no se eleve por encima de 10°C. La mezcla de reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente, se vierte en hielo (200 g) y se hace básica (pH =10) con una solución de amoníaco acuosa al 33%. Se forma un precipitado amarillo oscuro, que se filtra, se enjuaga a fondo con agua y se toma en diclorometano. La fase orgánica se lava con agua y solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se seca en vacío para proporcionar un sólido marrón pálido. La recristalización a partir de diclorometano/pentano proporciona el compuesto del título como cristales marrones pálidos (9.2, 41.4 mmol, 72 %). MS (ES⁺): 223 (M(C₁₀H₇³⁵ClN₂O₂)+H)⁺.

Preparación de 6-Cloro -3-metilisoquinolina

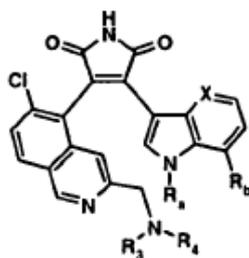
Durante 10 min se agrega. (4-cloro-bencil)- [2,2-dimetoxi-1-metil- et-(Z)-ilideno] -amina (120 g, 0.496 mol) en forma de gota a ácido polifosfórico (1000 g) a 130°C. La mezcla de reacción resultante se calienta durante 3 h a 140°C. Después de enfriar por debajo de 100°C la mezcla de reacción se vierte en hielo (1 kg) y se neutraliza (pH = 7) con una solución de NaOH acuosa al 33%. Se debe tener cuidado de que la temperatura no se eleve por encima de 35°C al agregar hielo adicional. La mezcla de reacción se extrae con diclorometano (3 x 1 L) y las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran a presión reducida para proporcionar un aceite negro. El producto crudo se purifica destilación balón a balón (105 -110°C, 2 mbar) para proporcionar el compuesto del título como aceite incoloro que se cristaliza luego de reposo (66.7 g, 0.375 mol, 76%). MS (ES⁺): 178 (M(C₁₀H₈³⁵ClN)+H)⁺.

Preparación de (4-Cloro- bencil)- [2,2-dimetoxi-1-metil- et-(Z)-ilideno] -amina

En un matraz de fondo redondo de tres cuellos equipado con una trampa Dean Stark y refrigerador de reflujo, se calienta una solución de 4- clorobencilamina (97.3 g, 0.687 mol) y 1,1-dimetoxi-propan-2- ona (89.5 g, 0.758 mol) en tolueno (300 mL) durante 3 h a reflujo. La mezcla de reacción se enfría y el disolvente se remueve en vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (166 g, 0.687 mol, 100%). MS (ES⁺): 242 (M(C₁₂H₁₆³⁵ClNO₂)+H)⁺. MS (ES⁺): 242 (M+H)⁺.

Ejemplos de Referencia 146-150

Si siguiendo los procedimientos del Ejemplo 145, pero al utilizar los materiales de partida apropiados, se pueden obtener los compuestos de la fórmula E en donde R_a, R_b, R₃, R₄ y X son como se indican en la Tabla 5 adelante, y R_c y R_d es H.



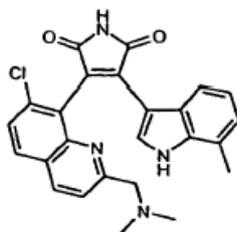
E

Tabla 5

	R ₃	R ₄	R _a	R _b	X	MS
146.	CH ₃	CH ₃	H	H	CH	MH ⁺ 431
147.	CH ₃	CH ₃	H	H	N	MH ⁺ 432
148.	H	-CH ₂ CHCH ₂ -	H	H	CH	MH ⁺ 443
149.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H	H	CH	MH ⁺ 457

150.	H	-CH ₂ CHCH ₂ -	H	CH ₃	CH	MH ⁺ 457
------	---	--------------------------------------	---	-----------------	----	---------------------

Ejemplo 151: 3-(7-Cloro-2-dimetilaminometil- quinolin-8-il)-4- (7-metil- 1H-indol-3-il)- pirrol-2,5- diona



5 Se agrega terc- Butóxido de potasio (1.0 M en THF, 0.60 ml, 0.60 mmol, 3.0 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón a una solución de éster de metilo de ácido (7-metil- 1H-indol-3-il)-oxo- acético (65 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv) y de 2-(7-cloro-2-dimetilaminometil- quinolin-8-il)- acetamida (55 mg, 0.20 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2.0 ml, se seca sobre tamices moleculares). La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Luego se diluye con EtOAc y se vierte en una solución de NH₄Cl acuosa saturada. Después de tres extracciones con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío. La purificación del residuo a través de HPLC preparativo proporciona el compuesto del título (64 mg, 58%) como su sal de trifluoroacetato. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 11.90 (br s, 1H), 11.18 (s, 1H), 9.72 (br s, 1H), 8.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.69 (br s, 6H), 2.38 (s, 3H). MS (ES⁺): 445.3 (M+H)⁺.

15 Preparación de 2-(7-Cloro-2- dimetilaminometil- quinolin-8-il)- acetamida

Se agrega formamida (118 mg, 2.62 mmol, 3.35 equiv) a una solución de éster de etilo de ácido (7-cloro-2-dimetilaminometilquinolin- 8-il)- acético (240 mg, 0.78 mmol) en N,N- dimetilformamida (1.0 ml). La solución se calienta a 105°C, y luego se agrega metóxido de sodio (5.4 M en MeOH, 0.14 ml, 0.78 mmol, 1.0 equiv) en forma de gota durante 20 minutos. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua, y se extrae con EtOAc y CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran en vacío. La purificación del residuo a través de cromatografía flash (gradiente de CH₂Cl₂/ MeOH 96: 4 a 60: 40) proporciona el compuesto del título (161 mg, 74%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 8.35 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 (br s, 1H), 6.88 (br s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.21 (s, 6H). MS (ES⁺): 278.3 (M+H)⁺.

Preparación de éster de etilo de ácido (7-Cloro- 2-dimetilaminometil- quinolin-8-il)- acético

Se agrega dimetilamina (solución 5.6 M en EtOH, 0.27 ml, 1.54 mmol, 1.5 equiv) a una solución de éster de etilo de ácido (7-cloro- 2-formil- quinolin-8-il)- acético (285 mg, 1.03 mmol) en THF anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agrega una solución de NaCNBH₃ (77 mg, 1.23 mmol, 1.2 equiv) en metanol (2 ml), inmediatamente seguido por la adición de ácido acético (308 mg, 5.13 mmol, 5.0 equiv). Después de 5 minutos a temperatura ambiente, el análisis TLC indica conversión completa. La mezcla de reacción se diluye con agua, se ajusta a pH = 8 con solución de NaHCO₃ acuosa concentrada, y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío. El residuo se purifica a través de cromatografía flash (gradiente de CH₂Cl₂/ MeOH 99: 1 a 90: 10) para proporcionar el compuesto del título (245 mg, 78%) como un sólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 8.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.08 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.50 (s, 6H), 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ES⁺): 307.3 (M+H)⁺.

Preparación de éster de etilo de ácido (7-Cloro-2-formil- quinolin-8-il)- acético

Se agrega ácido de selenio (193 mg, 1.50 mmol, 1.1 equiv) a una solución de éster de etilo de ácido (7-cloro- 2-metil- quinolin-8-il)- acético en dioxano (12 ml). La mezcla de reacción se calienta a 100°C. Después de 20 y 40 minutos, se agregan porciones adicionales de ácido de selenio (88 mg cada una), y se continúa el calentamiento durante un total de 90 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluye con agua, se filtra, y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran en vacío. El residuo se purifica a través de cromatografía flash (gradiente de hexano/ EtOAc 100: 0 a 80:

20) para proporcionar el compuesto del título (292 mg, 77%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.18 (s, 1H), 8.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ES^+): 278.2 (M+H) $^+$.

Preparación de éster de etilo de ácido (7-cloro-2-metil-quinolin-8-il)-acético

5 Se disuelve éster de terc-butilo de ácido (7-Cloro-2-metil-quinolin-8-il)-acético (650 mg, 2.23 mmol) en etanol (13 ml) saturado con gas de HCl. La solución se calienta a 90°C durante 10 minutos. Después de enfriar, se remueven los volátiles en vacío, y el residuo se purifica a través de cromatografía flash (gradiente de hexano: EtOAc 95: 5 a 80: 20) para proporcionar el compuesto del título (372 mg, 63%) como un sólido amarillo. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 4.52 (s, 2H), 4.19 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ES^+): 264.2 (M+H) $^+$.

Preparación de éster de terc-butilo de ácido (7-Cloro-2-metil-quinolin-8-il)-acético

15 Se agrega n-Butil litio (1.6 M en hexano, 5.3 ml, 8.52 mmol, 1.5 equiv) a -78°C bajo una atmósfera de argón a una solución desgasificada de disilazida de hexametil (1.38 g, 8.52 mmol, 1.5 equiv) en tolueno (16 ml). Después de agitar a -78°C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 15 minutos, se agregan $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (156 mg, 0.17 mmol, 0.03 equiv) y (2'-diclohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetil-amina (141 mg, 0.36 mmol, 0.063 equiv). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, la mezcla de reacción se enfría a -10°C y se trata en forma de gota con éster de terc-butilo de ácido acético (858 mg, 7.38 mmol, 1.3 equiv). Después de agitación durante 10 minutos a -10°C, se agrega éster de 7-cloro-2-metil-quinolin-8-ilo de ácido trifluoro-metanosulfónico (1.85 g, 5.68 mmol) en una porción, y se remueve el baño frío. La temperatura de la mezcla de reacción se eleva a 29°C en los siguientes 30 minutos. Después de 40 minutos, el análisis TLC indica la formación de productos secundarios no deseados (por ejemplo éster de terc-butilo de ácido 4-(7-cloro-2-metil-quinolin-8-il)-3-oxo-butírico). La mezcla de reacción se diluye con agua, se filtra, y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran en vacío. El residuo se purifica a través de cromatografía flash (gradiente de tolueno/ EtOAc 100: 0 a 95: 5) para proporcionar el compuesto del título (662 mg, 40%) como un aceite amarillo. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.98 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). MS (ES^+): 292.2 (M+H) $^+$.

Preparación de éster de 7-cloro-2-metil-quinolin-8-ilo de ácido Trifluoro-metanosulfónico

30 Se agregan 2,6-Lutidina (4.43 g, 41.32 mmol, 2.5 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón a una solución de 7-cloro-2-metil-quinolin-8-ol (3.20 g, 16.53 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (65 ml). a 0°C, se agrega anhídrido trifluorometanosulfónico (5.60 g, 19.83 mmol, 1.2 equiv) en forma de gota, y la solución resultante se agita a 0°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluye con agua, y la fase acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran en vacío. El residuo se purifica a través de cromatografía flash (gradiente de hexano/ EtOAc 100: 0 a 80: 20) para proporcionar el compuesto del título (1.86 g, 35%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H). MS (ES^+): 326 (M+H) $^+$.

Preparación de 7-Cloro-2-metil-quinolin-8-ol

40 Se disuelve ácido 7-Cloro-8-hidroxi-2-metil-quinolina-5-sulfónico (5.50 g, 20.09 mmol) en ácido acético (30 ml) y ácido sulfúrico (3 ml), y la solución resultante se calienta a 130°C durante 72 horas. Luego de enfriamiento, la mezcla de reacción se diluye con agua (300 ml) y se neutraliza mediante la adición de NaHCO_3 sólido. La fase acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran en vacío. El residuo se purifica a través de cromatografía flash (gradiente de hexano/ EtOAc 95: 5 a 70: 30) para proporcionar el compuesto del título (3.20 g, 82%) como un sólido amarillo. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 10.6 - 10.1 (br, 1H), 8.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H). MS (ES^-): 192.2 (M-H) $^-$.

Preparación de ácido 7-Cloro-8-hidroxi-2-metil-quinolina-5-sulfónico

50 Se agrega ácido 8-Hidroxi-2-metil-quinolina-5-sulfónico (14.0 g, 58.52 mmol) a una solución de hidróxido de potasio (9.20 g, 164 mmol, 2.8 equiv) en agua (136 ml) para formar una solución amarilla. Se agrega una solución acuosa de hipoclorito de sodio (13%, 136 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos. Luego de dilución con agua (300 ml), la mezcla se filtra a través de amberlita IR-120 (H^+). Después de lavar la columna con agua (2 litros), el eluyente se concentra (a - 200 ml) y se diluye con acetona (300 ml). El precipitado se filtra y se lava con acetona para proporcionar el compuesto del título (5.51 g, 34%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 8.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 2.58 (s, 3H). MS (ES^-): 274 (M-H) $^-$.

Preparación de ácido 8-Hidroxi- 2-metil- quinolina-5-sulfónico

- 5 Se agrega aceite (18 - 24% de SO₃, 20 ml) a una solución de 2-metil- quinolin-8-ol (10 g, 62.8 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (40 ml). Después de calentar a 65°C durante 2 horas, la mezcla de reacción se vierte en 200 g de hielo molido. La suspensión se diluye con acetona (60 ml) y se agita durante 10 minutos, después de lo cual se filtran los sólidos. Después de lavar con acetona (3 x 60 ml) y secar bajo alto vacío, el compuesto del título (14.13 g, 94%) se obtiene como un sólido ligeramente amarillento. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 9.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.02 - 7.94 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H). MS (ES⁺): 240.2 (M+H)⁺.

Ejemplos de Referencia 152-164

- 10 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 151, pero al utilizar los materiales de partida apropiados, se pueden obtener los compuestos de la fórmula F en donde R_a, R_b, R₁, R₂ y R₃ son como se indican en la Tabla 6 adelante, y R_c, R_d, y R_e es H.

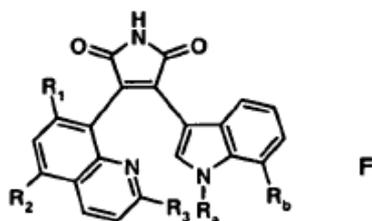
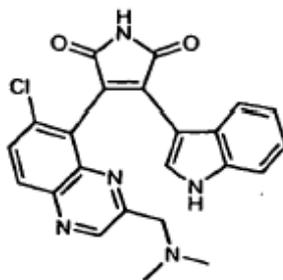


Tabla 6

	R ₁	R ₂	R ₃	R _a	R _b	MS
152.	H	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	MH ⁺ 445
153.	Cl	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	MH ⁺ 480
154.	H	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	MH ⁺ 431
155.	OH	H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	MH ⁺ 461
156.	Cl	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	MH ⁺ 466
157.	H	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	MH ⁺ 445
158.	OH	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	MH ⁺ 461
159.	Cl	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	MH ⁺ 480
160.	OH	H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	MH ⁺ 427
161.	OH	H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	MH ⁺ 413
162.	Cl	H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	MH ⁺ 431
163.	Cl	H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	H	MH ⁺ 445
164.	H	H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	MH ⁺ 411

- 15 **Ejemplo de Referencia 165: 3-(6-cloro -3-dimetilaminometil- quinoxalin-5-il)-4-(1H-indol-3-il)- pirrol-2,5- diona**



Se agrega Terc- Butóxido de potasio (1.0 M en THF, 0.86 ml, 0.86 mmol, 4.0 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón a una solución de éster de metilo de ácido (1H-indol-3-il)-oxo- acético (66 mg, 0.32 mmol, 1.5 equiv) y de 2-(6-cloro -3-dimetilaminometil- quinoxalin-5-il)- acetamida (60 mg, 0.22 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3.0 ml, se seca sobre tamices moleculares). La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Luego se diluye con EtOAc y se vierte en una solución de NH₄Cl acuosa saturada. Después de tres extracciones con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío. La purificación del residuo a través de HPLC preparativo proporciona el compuesto del título (32 mg, 27%) y 3-(3-dimetilaminometil- 6- hidroxiquinoxalin-5-il)-4- (1H-indol- 3-il)- pirrol-2,5- diona (14 mg, 12%) as their trifluoroacetate salts. Datos para 3-(6-cloro -3-dimetilaminometil- quinoxalin- 5-il)-4- (1H-indol-3-il)- pirrol-2,5- diona: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 11.97 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.01 (s, 1H) 8.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.06 - 8.04 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (dt, J = 7.6/ 1.0 Hz, 1H), 6.49 (dt, J = 8.1/1.0 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.66 (s, 6H). MS (ES⁺): 432.2 (M+H)⁺. Datos para 3-(3- dimetilaminometil- 6-hidroxiquinoxalin-5-il)-4- (1H-indol-3-il)- pirrol-2,5- diona: ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 11.80 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.08 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (dt, J = 7.6/ 0.9 Hz, 1H), 6.48 (dt, J = 8.1/1.0 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.3 Hz), 4.58 (s, 2H), 2.67 (s, 6H). MS (ES⁺): 414.3 (M+H)⁺.

Preparación de 2-(6-Cloro- 3-dimetilaminometil- quinoxalin-5-il)- acetamida

Se agrega una solución de hidróxido de litio (28 mg, 1.16 mmol, 1.2 equiv) en agua (2 ml) a una solución de éster de metilo de ácido (6- cloro-3- dimetilaminometil- quinoxalin-5-il)- acético (283 mg, 0.96 mmol) en dioxano (6 ml). Después de 1 hora a 50°C, se agrega otra porción de hidróxido de litio (28 mg en 1 ml de agua), y se calienta a 50°C se continúa durante otra hora. Se remueven los volátiles en vacío, y el residuo se utiliza directamente en la siguiente etapa. MS (ES⁺): 280.2 (M+H)⁺.

Se agrega ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 8 gotas) a una solución del ácido (6-cloro -3-dimetilaminometil- quinoxalin-5-il)- acético anterior en N,N- dimetilformamida (3 ml). Se agrega una solución de carbonil diimidazol (188 mg, 1.16 mmol, 1.2 equiv) en N,N- dimetilformamida (5 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agrega amoniaco acuoso concentrado (25%, 10 ml), y después de 10 minutos a temperatura ambiente, se remueven los volátiles en vacío. El residuo se purifica a través de cromatografía flash (gradiente de CH₂Cl₂/ MeOH 95: 5 a 70: 30) para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 67%) como una espuma. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 9.02 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 6.98 (br s, 1H), 4.7 - 4.5 (br, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.78 (br s, 6H). MS (ES⁺): 279.2 (M+H)⁺.

Preparación de éster de metilo de ácido (6-cloro -3-dimetilaminometil- quinoxalin-5-il)- acético

Se agrega dimetilamina-(solución 5.6 M en EtOH, 1.0 ml, 5.6 mmol, 1.5 equiv) a una solución de éster de metilo de ácido (6-cloro-3- formil- quinoxalin-5-il)- acético (966 mg, 3.65 mmol) en THF anhidro (23 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agrega una solución de NaCNBH₃ (275 mg, 4.37 mmol, 1.2 equiv) en metanol (6 ml), inmediatamente seguido por la adición de ácido acético (1.10 g, 18.25 mmol, 5.0 equiv). Después de 5 minutos a temperatura ambiente, el análisis TLC indica conversión completa. La mezcla de reacción se diluye con agua, se ajusta a pH = 8 con solución de NaHCO₃ acuosa concentrada, y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío. El residuo se purifica a través de cromatografía flash (gradiente de CH₂Cl₂/ MeOH 99: 1 a 90: 10) para proporcionar el compuesto del título (303 mg, 28%) como un sólido incoloro y el éster de metilo de ácido (6-cloro- 2-dimetilaminometil- quinoxalin-5-il)- acético regioisomérico (48 mg, 5%). Datos para éster de metilo de ácido (6-cloro -3-dimetilaminometil- quinoxalin-5-il)- acético: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.13 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.80 (s, 6H). MS (ES⁺): 294.2 (M+H)⁺. Datos para éster de metilo de ácido (6-cloro- 2-dimetilaminometil- quinoxalin-5-il)- acético: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.30 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.34 (s, 6H). MS (ES⁺): 294.2 (M+H)⁺.

Preparación de éster de metilo de ácido (6-Cloro -3-formil- quinoxalin-5-il)- acético

Se agrega ácido de selenio (645 mg, 5.00 mmol, 1.1 equiv) a una solución de éster de metilo de ácido (6-cloro-3-metil- quinoxalin-5- il)- acético en dioxano (30 ml). La mezcla de reacción se calienta a 100° C. Después de 60 minutos, se agrega una porción adicional de ácido de selenio (645 mg), y se continúa el calentamiento durante otros 60 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluye con agua, se filtra, y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran en vacío. El residuo se purifica a través de cromatografía flash (gradiente de hexano/ EtOAc 100: 0 a 80: 20) para proporcionar el compuesto del título (966 mg, 81%). MS (ES⁺): 264 (M+H)⁺.

Preparación de éster de metilo de ácido (6-Cloro-3-metil- quinoxalin-5-il)- acético

Se agrega NaOMe (5.4 M en MeOH, 8.3 ml, 44.71 mmol, 4.5 equiv) a temperatura ambiente a una solución de 7-cloro-2-metil- 8-(2,2,2-tricloro-etil)-quinoxalina (3.08 g, 9.94 mmol) en metanol (24 ml). La mezcla de reacción se calienta a 70° C durante 3 horas. Después de enfriar a 0° C, se agrega ácido sulfúrico (4.7 ml) disuelto en metanol (20 ml), y la mezcla de reacción se calienta a 70° C durante una hora. Después de enfriamiento y dilución con EtOAc y H₂O, la mezcla se filtra y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío. El residuo se purifica a través de cromatografía flash (gradiente de hexano/ EtOAc 100: 0 a 70: 30) para proporcionar el compuesto del título (1.14 g, 46%) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.70 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.74 (s, 3H). MS (ES⁺): 251.1 (M+H)⁺.

Preparación de 7-Cloro-2-metil- 8-(2,2,2 -tricloro-etil)- quinoxalina

Se agrega dihidrato de cloruro de estaño (II) (21.7 g, 96.12 mmol, 5.4 equiv) a temperatura ambiente a una solución de 7- cloro-2-metil- 8-nitro- quinoxalina (3.98 g, 17.80 mmol) en una mezcla de EtOAc (56 ml) y etanol (28 ml). Después de 40 minutos a 80° C, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua helada, se filtra, y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución de NaHCO₃ acuosa concentrada y solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, y se concentra en vacío para proporcionar 6-cloro-3-metil- quinoxalin-5- ilamina, que se utiliza en la siguiente transformación sin purificación. MS (ES⁺): 194.2 (M+H)⁺.

Se agrega terc- Butilnitrito (2.74 g, 26.60 mmol, 1.5 equiv) a una suspensión de cloruro de cobre (II) (2.86 g, 21.28 mmol, 1.2 equiv) en acetonitrilo anhidro (25 ml). Se agregan 1,1-Dicloroetano (25.8 g, 266 mmol, 15 equiv) y una solución de 6-cloro-3-metil- quinoxalin-5-ilamina (3.43 g, 17.74 mmol) en acetonitrilo anhidro (16 ml). Después de 4 horas a temperatura ambiente, se agregan solución de NH₄Cl acuosa concentrada y EtOAc. La mezcla se filtra y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío. El residuo se purifica a través de cromatografía flash (gradiente de hexano/ EtOAc 100: 0 a 90: 10) para proporcionar el compuesto del título (3.08 g, 56%) como un aceite. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.71 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.77 (s, 3H). MS (ES⁺): 310 (M+H)⁺.

Preparación de 7-Cloro -2-metil- 8-nitro-quinoxalina

A temperatura ambiente, 2-oxo- propionaldehído (solución acuosa al 40%, 3.03 ml, 20.15 mmol, 1.0 equiv) se agrega a una solución de 4-cloro-3-nitro-benceno -1,2-diamina (3.78 g, 20.15 mmol) en THF (600 ml) y HCl acuoso (5 N, 9.5 ml). La mezcla se calienta a 65° C durante 10 minutos, luego se concentra a aproximadamente 200 ml y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución de NaHCO₃ acuosa diluida y solución salina, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra en vacío. El residuo se purifica a través de cromatografía flash (gradiente de hexano/ EtOAc 9: 1 a 7: 3) para proporcionar el compuesto del título (3.86 g, 81%, 92: 8 mezcla de 7-cloro- 2-metil- 8-nitro- quinoxalina y 6-cloro-2-metil- 5-nitro- quinoxalina). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.81 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H). MS (ES⁺): 224 (M+H)⁺.

Preparación de 4-Cloro -3-nitro-benceno -1,2- diamina

A temperatura ambiente, se agrega una solución acuosa de ácido yodhídrico (48%, 25 ml) a una solución de 5-cloro-4-nitro-benzo [1,2,5] selenadiazol (8.14 g, 31.01 mmol) en ácido clorhídrico acuoso concentrado (76 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, se agrega una solución acuosa al 5% de NaHSO₃ (150 ml), y la mezcla se agita durante 15 minutos. a 0° C, se agrega solución de NaOH acuosa concentrada hasta que el valor del pH alcanza 8. La mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto del título (4.98 g, 86%), que se utiliza en la siguiente transformación sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, d₆-acetona): δ = 6.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.12 (br s, 2H), 4.78 (br s, 2H). MS (ES⁺): 186.2 (M+H)⁺.

Preparación de 5-Cloro-4-nitro-benzo [1,2,5] selenadiazol

Se agrega a 0 - 5° C, una solución acuosa al 65% de HNO₃ (6.5 g, 103.5 mmol, 3.3 equiv) a una solución de 5-clorobenzol [1,2,5] selenadiazol (6.82 g, 31.35 mmol; ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 7.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 10.2/1.4 Hz, 1H)) en ácido sulfúrico (95 - 97%, 100 ml). Después de 2 horas a 5° C, la mezcla de reacción se vierte en agua helada, y el precipitado se filtra. El sólido se lava con agua y se seca bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (8.14 g, 99%). ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

Ejemplos de Referencia 166-168

10 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 165, pero al utilizar los materiales de partida apropiados, se pueden obtener los compuestos de la fórmula G en donde R_a, R₁, R₂ y R₃, son como se indican en la Tabla 7 adelante, y R_c, R_d, y R_e es H.

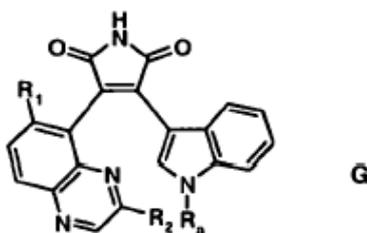
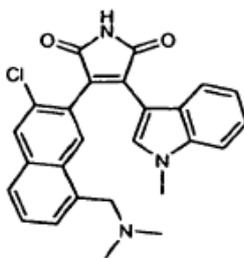


Tabla 7

	R ₁	R ₂	R _a	MS
166.	OH	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	MH ⁺ 414
167.	OH	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	MH ⁺ 428
168.	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	CH ₃	MH ⁺ 446

15 **Ejemplo de Referencia 169: 3-(3-Cloro-8- dimetilaminometil- naftalen-2-il)-4- (1-metil- 1H-indol-3-il)- pirrol- 2,5-diona**



20 Se agrega terc- Butóxido de potasio (1.0 M en THF, 0.26 ml, 0.26 mmol, 3.0 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón a una solución de éster de metilo de ácido (1-metil- 1H- indol-3-il)-oxo- acético (24 mg, 0.11 mmol, 1.3 equiv) y de 2-(3-cloro-8-dimetilaminometil- naftalen-2-il)- acetamida cruda (24 mg) en tetrahidrofurano anhidro (2.5 ml, se seca sobre tamices moleculares). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se diluye con EtOAc y se vierte en una solución de NH₄Cl acuosa saturada. Después de tres extracciones con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío. La purificación del residuo a través de HPLC preparativo proporciona el compuesto del título (4.9 mg, 4% durante dos etapas) como su sal de trifluoroacetato. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 11.20 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.80 - 7.70 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85 - 4.65 (br d, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.85 (br s, 3H), 2.76 (br s, 3H). MS (ES⁺): 444 (M+H)⁺.

25

Preparación de 2-(3-Cloro-8- dimetilaminometil- naftalen-2-il)- acetamida

Se agregan cloruro de paladio (II) (4.3 mg, 0.024 mmol, 0.1 equiv) y acetamida (60 mg, 1.0 mmol, 4.2 equiv) a una solución de (3-cloro-8-dimetilaminometil- naftalen-2-il)-acetonitrilo en THF (0.75 ml) y agua (0.25 ml). Después de 18 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se adsorbe en gel de sílice, se concentra hasta secado, y se purifica a través de dos columnas flash. Debido a que la purificación en gel de sílice falla en remover la acetamida que no reacciona, la mezcla resultante se utiliza directamente en la siguiente etapa. MS (ES⁺): 277 (M+H)⁺.

Preparación de (3-Cloro -8-dimetilaminometil- naftalen-2-il)- acetonitrilo

Se agrega trietilamina (0.12 ml, 0.87 mmol, 2.0 equiv) a una solución de (3-cloro -8-dimetilaminometilnaftalen- 2-il)-metanol (109 mg, 0.44 mmol) en CH₂Cl₂ (1.5 ml). a -25° C, luego se agrega una solución de cloruro de metanosulfonilo (0.05 ml, 0.66 mmol, 1.5 equiv) en CH₂Cl₂ (1.5 ml) en forma de gota. Después de 15 minutos a 0° C, se agrega agua fría (4° C, 10 ml), y la mezcla se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran. El mesclato crudo se disuelve en N,N- dimetilformamida (2 ml) y se trata a 0° C con cianuro de potasio (39 mg, 0.60 mmol, 1.0 equiv). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, hasta que el análisis TLC indica conversión completa. Después de la dilución con agua (50 ml), la mezcla se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío. La purificación a través de cromatografía flash (hexano/ EtOAc 100: 0 a 80: 20) proporciona el compuesto del título (54 mg, 48%, mezcla de 2 regioisómeros). Los regioisómeros se pueden separar mediante HPLC preparativo. Datos para (3-cloro-8-dimetilaminometil- naftalen-2-il)-acetonitrilo: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.20 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4/ 6.6 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.78 (s, 6H). MS (ES⁺): 259 (M+H)⁺.

Preparación de (3-Cloro-8- dimetilaminometil- naftalen-2-il)-metanol

Se agrega hidruro de diisobutilaluminio (1 M en THF, 4.2 ml, 4.1 mmol, 9.0 equiv) a una solución de éster de etilo de ácido 3-cloro -8- dimetilaminometil- naftaleno-2- carboxílico (133 mg, 0.46 mmol) en 3.2 ml THF anhidro a 0° C. Después de 15 minutos a 0° C, el análisis TLC revela la conversión completa del material de partida. Se agrega agua (30 ml), y la mezcla se extrae con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío. La purificación a través de cromatografía flash (gradiente de CH₂Cl₂/ MeOH 97: 3 a 90: 10) proporciona el compuesto del título (109 mg, 96%, mezcla de 2 regioisómeros) como un aceite incoloro. Datos para (3-cloro- 8-dimetilaminometil- naftalen-2-il)- metanol: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.36 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 7.1/ 1.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.45 (s, 6H). MS (ES⁺): 250 (M+H)⁺.

Preparación de éster de etilo de ácido 3-Cloro-8- dimetilaminometil- naftaleno-2- carboxílico

Se agrega una solución de dimetilamina (5.6 M en EtOH, 0.36 ml, 2.0 mmol, 1.5 equiv) a una solución de éster de etilo de ácido 3-cloro- 8-formil- naftaleno-2- carboxílico (350 mg, 1.33 mmol) en THF (6.5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, se agregan una solución de cianoborohidruro de sodio (101 mg, 1.6 mmol, 1.2 equiv) en MeOH (3.0 ml) y ácido acético (0.38 ml, 6.7 mmol, 5.0 equiv), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de dilución con agua (75 ml), la mezcla se extrae con CH₂Cl₂ (total de 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución de NaHCO₃ acuosa concentrada, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío. El residuo se purifica a través de cromatografía flash (gradiente de hexano/ EtOAc 100: 0 a 1: 2) para proporcionar el compuesto del título (133 mg, 34%) como una mezcla de regioisómeros, que se puede separar para propósitos analíticos. éster de etilo de ácido 3-Cloro-8- dimetilaminometil-naftaleno-2-carboxílico: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.72 (s, 1H), 8:08 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 2H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.97 (br s, 2H), 2.33 (s, 6H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 292 (M+H)⁺. éster de etilo de ácido 3-Cloro- 5-dimetilaminometil- naftaleno-2- carboxílico: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.39 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 292 (M+H)⁺.

Preparación de éster de etilo de ácido 3-Cloro-8- formil- naftaleno-2- carboxílico

Se agregan NaH₂PO₂ x H₂O (2.12 g, 20.02 mmol, 8.0 equiv) y níquel Raney (1.50 g) a temperatura ambiente a una solución de éster de etilo de ácido 3-cloro-8-ciano-naftaleno-2- carboxílico (0.65 g, 2.50 mmol) en piridina (16 ml)/ AcOH (8 ml)/ H₂O (8 ml). La mezcla heterogénea se calienta a 125° C durante 2 horas. Después de enfriar y filtrar el catalizador de níquel Raney, la mezcla de reacción se diluye con agua (100 ml). Después de la extracción con EtOAc (2 x 400 ml), las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (2 x 50 ml), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío. El residuo se purifica a través de cromatografía flash (gradiente de hexano/ EtOAc 100: 0 a 90: 10) para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 53%, inseparable 1: 1.5 mezcla de regioisómeros A: B) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.35 (s, 1H isómero B), 10.33 (s, 1H isómero A), 9.70 (s, 1H isómero B), 9.41 (s, 1H isómero A), 8.39 (s, 1H isómero A), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H isómero A). 8.08 (dd, J = 7.1 /1.2 Hz, 1H isómero B), 8.04 - 8.01 (m, 1H isómero A + 1H isómero B), 7.99 (1H isómero B),

7.77 - 7.70 (m, 1H isómero A + 1H isómero B), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H isómero B), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H isómero A), 1.46 (t, J = 7.1 Hz, 3H isómero B), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H isómero A). MS (ES⁺): 263 (M+H)⁺.

Preparación de éster de etilo de ácido 3-cloro-8- ciano-naftaleno-2- carboxílico

5 Se agregan Zn(CN)₂ (1.50 g, 12.80 mmol, 2.0 equiv) y Pd(PPh₃)₄ (296 mg, 0.26 mmol, 0.04 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón a una solución desgasificada de éster de etilo de ácido 3-cloro-8-trifluorometanosulfoniloxi-naftaleno- 2- carboxílico (2.45 g, 6.40 mmol) en N,N- dimetilformamida (25 ml). La mezcla se calienta a 125° C. Después de 30 minutos, el análisis TLC indica conversión completa. Después de enfriar, se agrega agua, y la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío. La purificación a través de cromatografía flash (gradiente de hexano/ EtOAc 100: 0 a 90: 10) proporciona el compuesto del título (1.43 g, 86%, 1: 1.3 mezcla de regioisómeros A: B) como un sólido blanco. Para propósitos analíticos, los regioisómeros se pueden separar mediante cromatografía cuidadosa sobre gel de sílice. Regioisómero A: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.41 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 7.1 /1.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3/7.3 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 260 (M+H)⁺. Regioisómero B: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.65 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 7.4/1.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.3/7.4 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ES⁺): 260 (M+H)⁺.

Preparación de éster de etilo de ácido 3-Cloro-8- trifluorometanosulfoniloxi-naftaleno-2- carboxílico

20 Se agrega anhídrido trifluorometanosulfónico (2.46 g, 8.73 mmol, 1.2 equiv) a -20° C bajo una atmósfera de argón a una solución de éster de etilo de ácido 3-cloro- 8-hidroxi-naftaleno-2-carboxílico (1.82 g, 7.28 mmol) en piridina (55 ml). Después de 1 hora a 0° C, se agrega una porción adicional de anhídrido trifluorometanosulfónico (2.46 g, 8.73 mmol, 1.2 equiv), y se continúa la agitación a 0° C durante otras 1.5 horas. Se agrega cuidadosamente agua fría (4° C, 100 ml), y la mezcla de reacción se extrae con EtOAc (1 litro en total). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución de NH₄Cl acuosa concentrada y solución salina, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío. La purificación a través de cromatografía flash (gradiente lento de hexano/ EtOAc 100: 0 a 90: 10) proporciona el compuesto del título (2.45 g, 88%, inseparable 1: 1.3 mezcla de regioisómeros A: B) como un aceite. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.56 (s, 1H isómero B), 8.40 (s, 1H isómero A), 8.12 (s, 1H isómero A), 8.01 (s, 1H isómero B), 7.93 - 7.91 (m, 1H isómero A), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H isómero B), 7.62 - 7.51 (m, 2H isómero A + 2H isómero B), 4.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H isómero A + 2H isómero B), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H isómero A + 3H isómero B). 19F NMR (377 MHz, CDCl₃): δ = -73.02. MS (ES⁺): 383 (M+H)⁺.

30 Preparación de éster de etilo de ácido 3-cloro- 8-hidroxi -naftaleno-2-carboxílico

35 Se agrega yoduro de tetrabutilamonio (3.74 g, 10.12 mmol, 1.3 equiv) a una solución de éster de etilo de ácido 3-cloro- 8-metoxinaftaleno- 2- carboxílico (2.06 g, 7.79 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (39 ml). Después de enfriar a -78° C, se agrega BCl₃ (solución 1 M en CH₂Cl₂, 19.46 ml, 19.46 mmol, 2.5 equiv) en forma de gota. La mezcla de reacción se agita a -78° C durante 30 minutos y luego se deja calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas a temperatura ambiente, se agrega lentamente agua fría (4° C, 40 ml), y la mezcla resultante se agita vigorosamente durante 30 minutos antes de extraer con EtOAc (800 ml total). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución de NaHCO₃ acuosa concentrada (100 ml) y solución de NH₄Cl acuosa concentrada (100 ml), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío. La purificación a través de cromatografía flash (gradiente de hexano/ EtOAc 100: 0 a 6: 4) proporciona el compuesto del título (1.84 g, 95%, inseparable 1: 1.3 mezcla de regioisómeros A: B) como un sólido levemente amarillo. ¹H RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 10.69 (br s, 1H isómero B), 10.55 (br s, 1H isómero A), 8.60 (s, 1H isómero B), 8.35 (s, 1H isómero A), 8.16 (s, 1H isómero A), 8.06 (s, 1H isómero B), 7.55 - 7.36 (m, 2H isómero A + 2H isómero B), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H isómero A), 6.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H isómero B), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H isómero A + 2H isómero B), 1.37 - 1.33 (m, 3H isómero A + 3H isómero B). MS (ES⁺): 251 (M+H)⁺.

45 Preparación de éster de etilo de ácido 3-Cloro -8-metoxi-naftaleno-2-carboxílico

50 Se agrega una solución de NaNO₂ (884 mg, 12.81 mmol, 1.45 equiv) en agua (20 ml) en forma de gota a 0° C a una solución de éster de etilo de ácido 3-amino- 8-metoxi-naftaleno-2-carboxílico (2.165 g, 8.83 mmol) en 18% de HCl acuoso (50 ml). Después se agita durante 30 minutos a 0° C, esta mezcla se agrega en forma de gota a -20° C a una solución de Cu(I)Cl frescamente preparado (2.62 g, 26.50 mmol, 3.0 equiv) en HCl acuoso concentrado (90 ml). Después de 1 hora a -10° C y 1 hora a TA, se agrega NaHCO₃ sólido cuidadosamente a la mezcla de reacción hasta que el pH es >7.0. Después de dilución con agua (200 ml), la fase acuosa se extrae con EtOAc (2 litros en total). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (300 ml) y solución de NH₄Cl acuosa concentrada (100 ml), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío. La purificación a través de cromatografía flash (gradiente de hexano/ EtOAc 10: 0 a 9: 1) proporciona el compuesto del título (1.36 g, 58%, inseparable ~1: 1 mezcla de regioisómeros A: B) como un aceite ligeramente amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.76 (s, 1H isómero A/B), 8.31 (s, 1H isómero A/B), 7.85 (s, 1H isómero A/B), 7.50 - 7.40 (m, 3H isómero A/B), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H isómero

A/B), 6.90 (dd, J = 6.6/2.0 Hz, 1H isómero A/B), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H isómero A/B), 4.44 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H isómero A/B), 4.00 (s, 3H isómero A/B), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H isómero A/B), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H isómero A/B). MS (ES⁺): 265 (M+H)⁺.

Preparación de éster de etilo de ácido 3-amino- 8-metoxi-naftaleno-2-carboxílico

5 Se agrega paladio sobre carbono (10%, 1.281 g, 1.204 mol, 0.1 equiv) bajo una atmósfera de argón a una solución de éster de etilo de ácido 8-metoxi- 3-nitro-naftaleno-2- carboxílico (3.313 g, 12.04 mmol) en EtOH (50 ml). La atmósfera se reemplaza por gas de hidrógeno, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas (balón de hidrógeno). La atmósfera se cambia de nuevo a argón, el catalizador se filtra y el filtrado se concentra en vacío para proporcionar el compuesto del título (2.820 g, 96%, inseparable 1: 1.15 mezcla de regioisómeros A: B) de pureza adecuada para uso directo en la siguiente transformación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.88 (s, 1H isómero B), 8.44 (s, 1H isómero A), 7.36 (s, 1H isómero A), 7.32 - 7.26 (m, 1H isómero A + 1H isómero B), 6.91 (s, 1H isómero B), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H isómero A), 6.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H isómero B), 4.41 (q, J = 7.0 Hz, 2H isómero B), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H isómero A), 3.97 (s, 3H isómero B), 3.96 (s, 3H isómero A), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H isómero B), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H isómero A). MS (ES⁺): 246 (M+H)⁺.

15 Preparación de éster de etilo de ácido 8-metoxi- 3-nitro-naftaleno-2- carboxílico

Se agrega una solución de éster de etilo de ácido 3-nitro -propiónico (16.25 g, 110.45 mmol, 4.0 equiv) en EtOH (150 ml) a 0°C bajo una atmósfera de argón a una solución preparada frescamente de sodio (2.54 g, 110.45 mmol, 4.0 equiv) en EtOH (110 ml). Después de 15 minutos, se agrega una solución de 3-metoxi-benceno -1,2-dicarbaldéido (4.53 g, 27.61 mmol) en EtOH (150 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente, y después de 40 minutos, el análisis TLC indica conversión completa. Se agrega HCl acuoso 2 N (55 ml, 4 equiv) cuidadosamente a 0°C, y la mezcla se extrae con EtOAc (1.5 litro en total). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución de NH₄Cl acuosa concentrada (200 ml), solución salina (400 ml), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío. El residuo se purifica a través de cromatografía flash (gradiente de tolueno/ hexano 5: 5 a 10: 0) para proporcionar el compuesto del título (0.942 g, 12%, inseparable 1: 1.15 mezcla de regioisómeros A: B) como un aceite amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.87 (s, 1H isómero A), 8.69 (s, 1H isómero B), 8.33 (s, 1H isómero B), 8.15 (s, 1H isómero A), 7.64 - 7.59 (m, 1H isómero A + 1H isómero B), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H isómero B), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H isómero A), 7.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H isómero B), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H isómero A), 4.42 (q, J = 7.3 Hz, 2H isómero A), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H isómero B), 4.04 (s, 3H isómero A), 4.03 (s, 3H isómero B), 1.38 (t, J = 6.3 Hz, 3H isómero A + 3H isómero B). MS (ES⁺): 276 (M+H)⁺.

30 Preparación de 3-Metoxi -benceno -1,2-dicarbaldéido

Se agrega lentamente una solución de DMSO (63.35 g, 810.8 mmol, 4.4 equiv) en CH₂Cl₂ (190 ml) a -78°C bajo una atmósfera de argón a una solución de oxalyl chloride (51.46 g, 405.4 mmol, 2.2 equiv) en CH₂Cl₂ (600 ml). Se agrega una solución de (2-hidroximetil- 6-metoxi-fenil)- metanol (30.97 g, 184.3 mmol) en CH₂Cl₂ (250 ml) en forma de gota, mientras que se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de -68°C. 90 minutos después de completada la adición, se agrega lentamente trietilamina (335.65 g, 3.317 mol, 18 equiv) a -78°C. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente durante 2 horas, en cuyo punto el análisis TLC indica conversión completa. Se agrega agua (500 ml), y la mezcla se extrae con CH₂Cl₂ (4 litros en total). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío. La purificación del residuo a través de cromatografía flash (gradiente de hexano/ EtOAc 100: 0 a 0: 100) proporciona 28.78 g de un sólido marrón- naranja, que se recristaliza a partir de CH₂Cl₂/ hexano para dar un primer cultivo del compuesto del título puro (sólido marrón, 9.68 g). La purificación adicional del licor madre a través de cromatografía flash y la recristalización proporciona otros 7.95 g del compuesto del título puro (total: 17.63 g, 58%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.64 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.5/0.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H). MS (ES⁺): 165 (M+H)⁺.

45 Preparación de (2-Hidroximetil- 6-metoxi- fenil)- metanol

Una solución de 7-metoxi-3H-isobenzofuran-1- ona (16.65 g, 101.4 mmol) en THF anhidro (200 ml) se agrega a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón a una solución frescamente preparada de LiAlH₄ (7.70 g, 202.8 mmol, 2.0 equiv) en THF (100 ml). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, el análisis TLC indica conversión completa. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se agrega agua en forma de gota hasta que cesa la evolución del gas. Se agrega agua (500 ml) y CH₂Cl₂ (500 ml) para formar una suspensión blanca. Después de filtración, el filtrado se extrae con CH₂Cl₂ (4 litros en total). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto del título (15.34 g, 90%) en pureza adecuada para uso directo en la siguiente transformación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H); 4.72 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.8 - 2.6 (br s, 2H). MS (ES⁺): 169 (M+H)⁺.

Preparación de 7-Metoxi-3H- isobenzofuran-1- ona

Se agrega borohidruro de sodio sólido (14.02 g, 370.5 mmol, 1.75 equiv) en porciones a una solución de N,N-dietil-2-formil- 6-metoxi- benzamida (49.81 g, 211.7 mmol) en metanol (800 ml) a 0°C. Después de completar la adición, se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, hasta que el análisis TLC indica consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se enfría a 0°C, y se agrega cuidadosamente HCl acuoso 6N (134 ml). La solución se calienta a 90°C durante 90 minutos. Después de enfriar, se remueven los volátiles en vacío. El residuo se toma en agua (500 ml) y se extrae cuatro veces con EtOAc (1.6 litro en total). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (2 x 100 ml), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto del título (33.92 g, 98%) en pureza adecuada para uso directo en la siguiente transformación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.60 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.98 (s, 3H). MS (ES⁺): 165 (M+H)⁺.

Preparación de N,N- Dietil- 2-formil- 6-metoxi- benzamida

Se agrega Sec- butil litio (99.6 ml, 1.3 M en ciclohexano, 129.45 mmol, 1.3 equiv) en forma de gota a -78°C a una solución de N,N,N',N'- tetrametil- etano-1,2- diamina (15.04 g, 129.45 mmol, 1.3 equiv) en THF anhidro (400 ml) bajo una atmósfera de argón. Después de 30 minutos a -78°C, una solución de N,N-dietil- 2-metoxi- benzamida (20.64 g, 99.58 mmol) en THF (100 ml) se agrega en forma de gota durante 50 minutos. Después de 2 horas a -78°C, se agrega N,N-dimetilformamida (8.74 g, 119.49 mmol, 1.2 equiv) en forma de gota. 30 minutos después de completar la adición, el análisis TLC indica conversión completa. Se agrega cuidadosamente HCl acuoso 6N (90 ml) a 0°C. Después de la separación de fase, la fase acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina (2 x 100 ml), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío para proporcionar el compuesto del título (24.71 g, cuant.) en pureza adecuada para uso directo en la siguiente transformación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.99 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 6.6 /1.0 Hz, 1H), 7.46 (t, 7.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.3 /1.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ES⁺): 236 (M+H)⁺.

Preparación de N,N- Dietil- 2-metoxi- benzamida

Se agrega N,N-dimetilformamida (0.52 ml, 6.70 mmol, 0.034 equiv) en forma de gota a una solución de ácido 2-metoxibenzoico (30.0 g, 197.2 mmol) en cloruro de tionilo (200 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La solución se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se remueven los volátiles en vacío, y el residuo se hace azeotrópico con tolueno (2 x 100 ml). El cloruro de ácido se disuelve en THF anhidro (220 ml), se enfría a 0°C, y se agrega dietilamina (105 ml, 1.01 mol, 5.1 equiv) en forma de gota. La suspensión se agita a 0°C durante 10 minutos, cuando el análisis TLC indica conversión completa. La mezcla de reacción se diluye con agua (50 ml) y se extrae tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (100 ml) y solución de NH₄Cl acuosa concentrada (50 ml), se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y se concentran en vacío. La purificación del residuo a través de cromatografía flash (gradiente de hexano/ EtOAc 6: 4 a 3: 7) proporciona el compuesto del título (40.87 g, quant.). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31 (ddd, J = 9.0 /7.3/1.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.1 Hz /1.5 Hz, 1H), 6.95 (dt, J = 7.5/1.0 Hz, 1H), 6.89 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.62 - 3.48 (br m, 2H), 3.13 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 208 (M+H)⁺.

Ejemplos 170-177

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 169, pero al utilizar los materiales de partida apropiados, se pueden obtener los compuestos de la fórmula H en donde R_a, R_b, R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se indican en la Tabla 8 adelante, y R_c, R_d, y R_e es H.

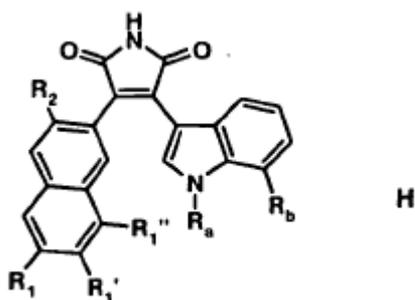
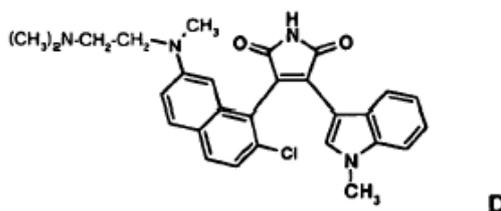


Tabla 8

	R ₂	R ₁	R ₁ '	R ₁ "	R _a	R _b	MS
170.	H	-CH ₂ NH ₂	H	H	CH ₃	H	MH ⁺ 382
171.	H	H	H	-CH ₂ NH ₂	CH ₃	H	MH ⁺ 382
172.	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	H	MH ⁺ 430
173.	Cl	H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	MH ⁺ 430
174.	Cl	-	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	MH ⁺ 444
175.	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃	MH ⁺ 444
176.	Cl	H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	MH ⁺ 444
177.	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	H	MH ⁺ 444

Ejemplo de Referencia 178

- 5 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, pero al utilizar los materiales de partida apropiados, se puede obtener el compuesto de la fórmula D. MH⁺ 487.



- 10 Los compuestos de la invención, es decir de las fórmulas (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc) y (III), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo la inhibición de Proteína Cinasa C (PKC), por ejemplo actividad de las isoformas PKC como α , β , δ , ϵ , η o θ , en particular las isoformas α y β , que inhiben al activación y proliferación de la célula T, por ejemplo al inhibir la producción mediante células T citocinas, por ejemplo IL-2, al inhibir la respuesta proliferativa de las células T a citocinas, por ejemplo IL-2, por ejemplo como se indica en las pruebas in vitro e in vivo y se indican por lo tanto para terapia.

A. In Vitro

1. Ensayo de Proteína Cinasa C

- 15 Los compuestos de la invención o descritos de otra forma se prueban para su actividad en diferentes isoformas PKC de acuerdo con el siguiente método. Se desarrolla el ensayo en una microplaca de título blanca con fondo claro de 384 pozos con superficie de no unión. La mezcla de reacción (25 μ l) contiene 1.5 μ M de un sustrato aceptor de tridecapéptido que imita la secuencia de pseudo sustrato del PKC α con el reemplazo Ala \rightarrow Ser, 10 μ M ³³P-ATP, 10 mM de Mg(NO₃)₂, 0.2 mM de CaCl₂, el PKC en una concentración de proteína que varía de 25 a 400 ng/ml
- 20 (dependiendo del isotipo utilizado), vesículas de lípido (que contienen 30 mol % de fosfatidilserina, 5 mol% de DAG y 65 mol% de fosfatidilcolina) a una concentración de lípido final de 0.5 mM, en 20 mM de amortiguador Tris-HCl pH 7.4 +0.1% de BSA. Se desarrolla incubación durante 60 min a temperatura ambiente. Se detiene la reacción al agregar 50 μ l de mezcla de detención (100 mM de EDTA, 200 μ M de ATP, 0.1% de Triton X-100, 0.375 mg/pozo de microesferas de SPA recubiertas con estreptavidina en solución salina amortiguada con fosfato w/o Ca, Mg.
- 25 Después de 10 min de incubación a temperatura ambiente, la suspensión se hace girar durante 10 min a 300 g. Se mide la radioactividad incorporada en un contador Trilux durante 1 min. La medición IC₅₀ se realiza en una forma rutinaria al incubar una dilución en serie del inhibidor en concentraciones que varían entre 1-1000 μ M. Se calculan los valores IC₅₀ a partir de la gráfica de ajuste de la curva con el software XL fit®.

2. Ensayo de Proteína Cinasa Cθ

Se utiliza PKCθ recombinante humano bajo las condiciones de ensayo como se describió anteriormente. En este ensayo, los compuestos de la invención inhiben el PKC θ con un IC₅₀ ≤ 1 μM.

3. Ensayo de Proteína Cinasa Cα

- 5 Se obtiene PKCα recombinante humano de Oxford Biomedical Research y se utiliza bajo las condiciones de ensayo como se describe de acuerdo con la Sección A.1 anterior. En este ensayo, los compuestos de la invención inhiben PKCα con un IC₅₀ ≤ 1 μM. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 20 inhibe el PKCα con un IC₅₀ de 28 nM; el compuesto del ejemplo 37 con un IC₅₀ de 3 nM, el compuesto del ejemplo 38 con un IC₅₀ de 9 nM.

4. Ensayo de Proteína Cinasa Cβ1

- 10 Se obtiene PKCβ1 recombinante humano de Oxford Biomedical Research y se utiliza bajo las condiciones de ensayo como se describe de acuerdo con la Sección A.1 anterior. En este ensayo, los compuestos de la invención inhiben el PKCβ1 con un IC₅₀ ≤ 1 μM. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 20 inhibe el PKCα con un IC₅₀ de 12.4 nM; el compuesto del ejemplo 136 con un IC₅₀ de 51 nM; el compuesto del ejemplo 146 con un IC₅₀ de 25 nM; el compuesto del ejemplo 163 con un IC₅₀ de 41 nM.

15 5. Ensayo de Proteína Cinasa Cδ

Se obtiene PKCδ recombinante humano de Oxford Biomedical Research y se utiliza bajo las condiciones de ensayo como se describe de acuerdo con la Sección A.1 anterior. En este ensayo, los compuestos de la invención inhiben el PKCδ con un IC₅₀ ≤ 1 μM.

6. Ensayo de Proteína Cinasa Cε

- 20 Se obtiene el PKCε recombinante humano de Oxford Biomedical Research y se utiliza bajo las condiciones de ensayo como se describe de acuerdo con la Sección A.1 anterior. En este ensayo, los compuestos de la fórmula (I), (II) y (III) inhiben el PKCε con un IC₅₀ ≤ 1 μM.

7. Ensayo de Proteína Cinasa Cη

- 25 Se obtiene PKCη recombinante humano de PanVera y se utiliza bajo las condiciones de ensayo como se describe de acuerdo con la Sección A.1 anterior. En este ensayo, los compuestos de la invención inhiben PKCη con un IC₅₀ ≤ 1 μM.

8. Ensayo de coestimulación de CD28

- El ensayo se desarrolla con células Jurkat transfectadas con una construcción de gen promotor/reportero de interleuquina- humana como se describe por Baumann G et al. en Transplant. Proc. 1992; 24:43-8, el gen reportero β-galactosidasa se reemplaza por el gen luciferasa (de Wet J., et al., Mol. Cell Biol. 1987, 7(2), 725-737). Se estimulan las células mediante los anticuerpos acoplados a fase sólida o acetato de forbol miristato (PMA) y el ionóforo de ionomicina de Ca⁺⁺ como sigue. Para la estimulación mediada por anticuerpo, se recubren placas de microtítulo Microlite TM1 (Dynatech) con 3 μg/ml de anticuerpos IgG Fc anti-ratón de cabra (Jackson) en 55 μl de salina amortiguada con fosfato (PBS) por pozo durante tres horas a TA. Se bloquean placas después de remover los anticuerpos mediante incubación con 2% de albúmina de suero bovina (BSA) en PBS (300 μl por pozo) durante 2 horas a TA. Después de lavar tres veces con 300 μl de PBS por pozo, 10 ng/ml de anticuerpos del receptor de célula anti-T (WT31, Becton & Dickinson) y 300 ng/ml de anticuerpos anti-CD28 (15E8) en 50 μl 2% de BSA/PBS se agregan como anticuerpos estimulantes y se incuban durante la noche a 4°C. Finalmente las placas se lavan tres veces con 300 μl de PBS por pozo. Siete diluciones seriadas de tres veces de los compuestos de prueba en duplicados en medio de ensayo (RPMI 1640/10% de suero de becerro fetal (FCS) que contiene 50 μM de 2-mercaptoetanol, 100 unidades/ml de penicilina y 100 μg/ml de estreptomina) se preparan en placas separadas, se mezclan con células Jurkat transfectadas (clon K22 290_H23) y se incuban durante 30 minutos a 37°C en 5% de CO₂. 100 μl de esta mezcla que contiene 1 x10⁵ de células luego se transfieren a las placas de ensayo recubiertas con anticuerpo. En paralelo 100 μl se incuban con 40 ng/ml de PMA y 2 μM de ionomicina. Después de incubación durante 5.5 horas a 37°C en 5% de CO₂, el nivel de luciferasa se determina mediante medición de bioluminiscencia. Las placas se centrifugan durante 10 min a 500 g y el sobrenadante se remueve con golpes pequeños. Se agrega el amortiguador de lisis que contiene 25 mM de Tris-fosfato, pH 7.8, 2 mM de DTT, 2 mM de ácido 1.2-diaminociclohexano- N,N,N',N-tetraacético, 10 % de (v/v) glicerol y 1 % (v/v) de Triton X-100 (20 μl por pozo). Las placas se incuban a TA durante 10 minutos bajo agitación constante. Se evalúa la actividad de luciferasa con un lector de bioluminiscencia (Labsystem, Helsinki, Finlandia) después de adición automática de 50 μl por pozo

del amortiguador de reacción de luciferasa que contiene 20 mM de Tricina, 1.07 mM de $(\text{MgCO}_3)_4 \text{Mg}(\text{OH})_2 \times 5\text{H}_2\text{O}$, 2.67 mM de MgSO_4 , 0.1 mM de EDTA, 33.3 mM de DTT, 270 μM de coenzima A, 470 μM de luciferina (Chemie Brunschwig AG), 530 μM de ATP, pH 7.8. El tiempo Lag es de 0.5 segundos, el tiempo medido total es de 1 o 2 segundos. Los valores de control bajos son unidades de luz de las células estimuladas por PMA o por el receptor de célula anti T, los controles altos son de receptor de célula anti-T /anti-CD28- o células estimuladas con PMA/ionomicina sin ninguna muestra de prueba. Los controles bajos se sustraen de todos los valores. La inhibición obtenida en la presencia de un compuesto de prueba se calcula como el porcentaje de inhibición de alto control. La concentración de los compuestos de prueba que resulta en el 50% de inhibición (IC_{50}) se determina partir de las curvas de respuesta de dosis. En este ensayo, los compuestos de la invención inhiben el receptor de células anti-T /anti-CD28 y las células Jurkat estimuladas por PMA/ionomicina con un $\text{IC}_{50} \leq 1 \mu\text{M}$.

9. Reacción de Linfocito Mezclado Alogénico (MLR)

El MLR de dos vías se realiza de acuerdo con procedimientos estándar (J. Immunol. Methods, 1973, 2, 279 y Meo T. et al., Immunological Methods, New York, Academic Press, 1979, 227-39). Brevemente, las células de bazo de ratones CBA y BALB/c (1.6×10^5 células de cada cepa por pozo en placas de microtítulo de cultivo de tejido de fondo plano, 3.2×10^5 En total) se incuban en medio RPMI que contiene 10% de FCS, 100 U/ml de penicilina, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de estreptomycin (Gibco BRL, Basel, Suiza), 50 μM de 2-mercaptoetanol (Fluka, Buchs, Suiza) y se diluyen serialmente los compuestos. Se realizan siete etapas de dilución de tres veces en duplicado por compuesto de prueba. Después de cuatro días de incubación se agrega 1 μCi de ^3H -timidina. Las células se cosechan después de un periodo de incubación de cinco horas adicionales, y se determina la ^3H -timidina incorporada de acuerdo con los procedimientos estándar. Los valores antecedentes (control bajo) del MLR son la proliferación de células BALB/c solas. Los controles bajos se sustraen de todos los valores. Los controles altos sin ninguna muestra se toman como 100% de proliferación. El porcentaje de inhibición se calcula por las muestras, y se determinan las concentraciones requeridas para el 50% de inhibición (valores IC_{50}).

Resultados

Se describen los ensayos utilizados anteriormente.

Se indican las relaciones del valor IC_{50} para PKC β al valor IC_{50} para PKC α , del valor IC_{50} para PKC δ al valor IC_{50} para PKC α , del valor IC_{50} para PKC δ al valor IC_{50} para PKC α , del valor IC_{50} para PKC ϵ al valor IC_{50} para PKC α , del valor IC_{50} para PKC η al valor IC_{50} para PKC α , del valor IC_{50} para PKC θ al valor IC_{50} para PKC α , del valor IC_{50} cuando se determina por el ensayo MLR y al valor IC_{50} -cuando se determina por el ensayo BM, obtenidas para algunos de los compuestos de la invención en la Tabla 11.

Los ensayos PKC α , β , δ , ϵ , y θ , ensayos MLR y BM, son como se describió anteriormente.

Tabla 11

Ejemplo	β/α	δ/α	ϵ/α	η/α	θ/α	BM/MLR
(1)	0.5	7.1	19.4	39.3	2.9	41.3
(7)	0.4	28.0	> 28.3	> 28.3	13.6	12.2
(18)	0.3	5.8	6.6	22.4	2.0	6.0
(20)	0.4	30.6	> 35.7	> 35.7	14.2	> 10
(23)	1.4	67.8	> 88.5	> 88.5	26.1	17.6
(31)	2.1	90.6	133.2	> 145	25.4	> 63.3

Los compuestos de la invención preferiblemente muestran una selectividad de por lo menos 10 veces, más preferiblemente 20 veces, más preferiblemente 100 veces para los PKCs α y β , y opcionalmente θ , sobre una más de las otras isoformas PKC, por ejemplo sobre una o más isoformas PKC seleccionadas de δ , ϵ , η y θ , preferiblemente sobre la isoforma PKC δ , más preferiblemente sobre las isoformas ϵ y η , y aún más preferiblemente sobre las isoformas PKC δ , ϵ y η .

La selectividad para las isoformas α , β o θ del PKC sobre una o más de las otras isoformas PKC se puede medir al comparar el IC₅₀ del compuesto para el PKC α , β o θ al IC₅₀ del compuesto para las otras isoformas PKC, por ejemplo δ , ϵ , η . Preferiblemente, la selectividad se puede determinar al calcular la relación del IC₅₀ del compuesto para las isoformas PKC δ , ϵ o η al IC₅₀ del compuesto para PKC α , β o θ . Los valores IC₅₀ se pueden obtener, por ejemplo, de acuerdo con el ensayo de PKC descrito adelante.

Los compuestos preferidos de la invención muestran un valor IC₅₀ para el α y β , y opcionalmente θ , los PKC de ≤ 1 μ M, preferiblemente ≤ 10 nM en el ensayo mencionado anteriormente.

B. In vivo

Trasplante de corazón de Rata

La combinación de cepa utilizada: Lewis Macho (haplotipo RT1) y BN (haplotipo RT1). Se anestesian los animales utilizando isoflurano inhalado. Luego de la heparinización de la rata donante a través de la vena cava abdominal inferior con exsanguinación simultánea a través de la aorta, el pecho se abre y se enfría el corazón rápidamente. Se liga la aorta y se divide distal hacia la primera ramificación y se divide el tronco branquioencefálico en la primera bifurcación. La arteria pulmonar izquierda se liga y se divide y el lado derecho se divide pero el lado izquierdo se deja abierto. Todos los otros vasos se disectan libres, se ligan y se dividen y el corazón donante se remueve en solución salina con hielo.

El receptor se prepara mediante disección y pinzamiento cruzado de la aorta abdominal infra-renal y la vena cava. El injerto se implanta con anastomosis de extremo a lado, utilizando 10/0 de sutura con monofilamento, entre el tronco branquioencefálico del donante y la aorta del receptor y la arteria pulmonar derecha del donante con la vena cava del receptor. Se remueven las pinzas, el injerto se ata retroabdominalmente, los contenidos abdominales se lavan con solución salina caliente y se cierra el animal y se le permite recuperarse bajo lámpara de calefacción. La supervivencia del injerto se monitorea mediante palpación diaria del corazón donante que golpea la pared abdominal. Se considera que el rechazo se completa cuando se detiene el latido del corazón. Se obtienen los incrementos de la supervivencia del injerto en los animales tratados con un compuesto de la invención administrado oralmente en una dosis diaria de 1 a 30 mg/kg dos veces al día.

Modelo del Injerto versus Anfitrión

Células de bazo (2×10^7) de ratas Wistar/F se inyectan subcutáneamente en la pata trasera derecha de ratas híbridas F1 (Wistar/F x Fischer 344). La pata izquierda se deja sin tratar. Los animales se tratan con los compuestos de prueba en 4 días consecutivos (0-3). Se remueven los ganglios linfáticos poplíteos en el día 7, y se determinan las diferencias en peso entre dos ganglios linfáticos correspondientes. Los resultados se expresan como la inhibición del aumento del ganglio linfático (dado en porcentaje) que compara las diferencias en peso del ganglio linfático en los grupos experimentales con la diferencia en peso entre los ganglios linfáticos correspondientes de un grupo de animales que se han dejado sin tratamiento con un compuesto de prueba.

Los compuestos de la invención son, por lo tanto útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o trastornos mediados por linfocitos T y/o PKC, por ejemplo rechazo agudo o crónico de alo o xenoinjertos de tejido u órgano, enfermedades del injerto versus anfitrión, aterosclerosis, oclusión vascular debido a lesión vascular, tales como angioplastia, reestenosis, obesidad, síndrome del cromosoma X, tolerancia a la glucosa deteriorada, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades del SNC, tales como enfermedad de Alzheimer o esclerosis amiotrófica lateral, cáncer, enfermedades infecciosas tales como SIDA, choque séptico o síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión por isquemia/ reperfusión por ejemplo, infarto de miocardio, apoplejía, isquemia intestinal, insuficiencia renal o choque hemorrágico o choque traumático, por ejemplo, lesión traumática del cerebro. Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento y / o la prevención de enfermedades o trastornos inflamatorios agudos o crónicos o enfermedades autoinmunes mediadas por células T por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, tiroides de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes tipo I o II y los trastornos de enfermedades asociadas con ellas, enfermedades respiratorias tales como el asma o lesión inflamatoria de los pulmones, lesión hepática inflamatoria, lesiones glomerulares inflamatorias, manifestaciones cutáneas de trastornos o enfermedades mediadas inmunológicamente, enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel (tales como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritante por contacto y adicionalmente dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica), enfermedades inflamatorias del ojo, por ejemplo, síndromes de Sjogren, queratoconjuntivitis y uveítis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Para los usos anteriores la dosificación requerida por supuesto variará dependiendo del modo de administración, la afección particular a ser tratada y el efecto deseado. En general, se indican los resultados satisfactorios que se van a obtener sistémicamente en dosificaciones diarias de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Una dosificación diaria indicada para un mamífero grande, por ejemplo humanos, está en el rango de

aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 2000 mg, administrada de manera conveniente, por ejemplo, en dosis dividida hasta cuatro veces al día o en forma retardante.

5 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos cardiovasculares, por ejemplo hipertensión, isquemia cardiovascular, o para mejorar la función cardíaca luego de isquemia.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos oculares, por ejemplo que involucran inflamación y neovascularización.

10 Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta convencional, en particular enteralmente, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de comprimidos o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, tópicamente, por ejemplo en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o una forma de supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con por lo menos un portador farmacéutico aceptable o diluyente se pueden fabricar en una forma convencional al mezclarlas con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosificación unitarias para la administración oral contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 500 mg de sustancia activa.

La administración tópica es por ejemplo para la piel. Una forma adicional de administración tópica es para los ojos.

20 Los compuestos de la invención se pueden administrar en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable por ejemplo como se indicó anteriormente. Tales sales se pueden preparar en forma convencional y exhiben el mismo orden de actividad como los compuestos libres.

De acuerdo con lo anterior la presente descripción proporciona o, cuando cae bajo las reivindicaciones, incluye como una realización de la invención:

25 1.1 Un método para prevenir o tratar trastornos o enfermedades mediadas por linfocitos T y/o PKC, por ejemplo tales como se indicó anteriormente, en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, por ejemplo un inhibidor selectivo de PKCs α y β , y opcionalmente θ , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

30 1.2 Un método para prevenir o tratar rechazo de trasplante agudo o crónico o enfermedades inflamatorias o autoinmunes mediadas por célula T, por ejemplo como se indicó anteriormente, en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, por ejemplo un inhibidor selectivo de PKCs α y β , y opcionalmente θ , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

35 1.3 Un método para prevenir o tratar enfermedades y trastornos cardiovasculares, por ejemplo hipertensión, isquemia cardiovascular, o para mejorar la función cardíaca luego de isquemia; en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, por ejemplo un inhibidor selectivo de PKCs α y β , y opcionalmente θ , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

40 1.4 Un método para prevenir o tratar enfermedades y trastornos oculares, por ejemplo que involucran inflamación y neovascularización, por ejemplo como se indicó anteriormente, en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la invención, por ejemplo un inhibidor selectivo de PKCs α y β , y opcionalmente θ , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

2. Un compuesto de la invención, por ejemplo un inhibidor selectivo de PKCs α y β , y opcionalmente θ , en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable para uso como un producto farmacéutico, por ejemplo en cualquiera de los métodos como se indica bajo los numerales 1.1 a 1.4 anteriores.

45 3. Una composición farmacéutica, por ejemplo para uso en cualquiera de los métodos como en los numerales 1.1 a 1.4 anteriores que comprende un compuesto de la invención, por ejemplo un inhibidor selectivo de PKCs α y β , y opcionalmente θ , en forma libre o forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con un diluyente farmacéuticamente aceptable o portador del mismo.

50 4. Un compuesto de la invención, por ejemplo un inhibidor selectivo de PKCs α y β , y opcionalmente θ , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la preparación de una composición farmacéutica para uso en cualquiera de los métodos como 1.1 a 1.4 anteriores. Los compuestos de la invención o descritos de otra forma se

pueden administrar como solo el ingrediente activo o junto con otros fármacos en regímenes inmunomoduladores u otros agentes anti-inflamatorios por ejemplo para el tratamiento o prevención de rechazo crónico o agudo de alo- o xenoinjerto o trastornos inflamatorios o autoinmunes. Por ejemplo, se pueden utilizar en combinación con ciclosporinas, o ascomicinas o sus análogos inmunosupresores o derivados, por ejemplo ciclosporina A, ISA Tx247, FK-506, ABT-281, ASM 981; un inhibidor de mTOR, por ejemplo rapamicina, 40-O-(2-hidroxietyl)- rapamicina, CC1779, ABT578, o un rapálogo, por ejemplo AP23573, AP23464, AP23675, AP23841, TAFA-93, biolimus 7 o biolimus 9 etc.; corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; un agonista del receptor de EDG que tiene propiedades de alojamiento de linfocito aceleradas, por ejemplo FTY 720 o un análogo del mismo; leflunomida o análogos de la misma; mizoribina; ácido micofenólico o una sal del mismo, por ejemplo sal de sodio; micofenolatofetil; 15-desoxispergualina o análogos de la misma; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD 11a/CD18, CD7, CD25, CD 27, B7, CD40, CD45, CD58, CD 137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB o sus ligandos, por ejemplo CD154; u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo una molécula de unión recombinante que tiene por lo menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo, por ejemplo por lo menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo unida a una secuencia de proteína no-CTLA4, por ejemplo CTLA41g (por ejemplo designada ATCC 68629) o un mutante de la misma, por ejemplo LEA29Y, u otros inhibidores de molécula de adhesión, por ejemplo mAbs o inhibidores de bajo peso molecular que incluyen antagonistas LFA-1, antagonistas de Selectina y antagonistas de VLA-4. Los compuestos de la invención también se pueden administrar junto con un fármaco antiproliferativo, por ejemplo un fármaco quimioterapéutico, por ejemplo cuando se utiliza en tratamiento para cáncer, que incluye pero no se limita a inhibidores de aromatasas, antiestrogenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos de microtúbulo, agentes de alquilación, inhibidores de histona deacetilasa, inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de COX-2, inhibidores de MMP, inhibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos de platino, los compuestos que reducen la actividad de proteína cinasa y adicionalmente compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorelina, anti-andrógenos, bengamidas, bisfosfonatos, anticuerpos antiproliferativos y temozolomida, o con un fármaco anti-diabético, un secretagogo de insulina o mejorador de secreción de insulina, por ejemplo una sulfonil urea, por ejemplo tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, 4-cloro-N-[(1-pirolidinilamino) carbonil]-bencensulfonamida (glucopiramida), glibenclamida (gluburide), gliclazida, 1-butil- 3-metanililurea, carbutamida, glibonurida, glipizida, gliquidona, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida o tolilciclamicida, un derivado de agente insulínico oral, por ejemplo un mejorador de insulina de actuación breve, por ejemplo meglitinida, repaglinida, un derivado de ácido fenil acético, por ejemplo nateglinida, un inhibidor de DPP IV, por ejemplo diclorhidrato de 1-{2-[(5-cianopiridin-2-il)amino] etilamino} acetil- (2S)-ciano- pirrolidina, LAF237, GLP-1 o un análogo agonista de GLP-1, o un sensibilizador de insulina por ejemplo un agonista y del receptor activado proliferador de peroxisoma (PPAR γ), por ejemplo una glitazona, un tipo no glitazona tal como análogo de a N-(2-benzoilfenil) -L-tirosina, por ejemplo GI-262570, o una oxolidinediona, por ejemplo JTT501, un agonista PPAR γ /PPAR α dual, por ejemplo DRF-554158, NC-2100 o NN-622, un agonista del receptor X retinoide o un retinoide, por ejemplo ácido 2-[1-(3,5,5,8,8-pentametil- 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil) -ciclopropil]-piridina-5-carboxílico, ácido 4-[(3,5,5,8,8- pentametil- 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil) -2-carbonil]- benzoico, ácido 9-cis retinoico o un análogo, derivado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en terapia para diabetes, De acuerdo con lo anterior la presente descripción proporciona e un aspecto todavía adicional:

5. Un método como se definió anteriormente que comprende la co-administración, por ejemplo concomitantemente o en secuencia de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de PKC o de activación o proliferación de célula T, por ejemplo un compuesto de la invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y una segunda sustancia de fármaco, dicha segunda sustancia de fármaco es un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio, antiproliferativo o anti-diabético, por ejemplo como se indicó anteriormente.

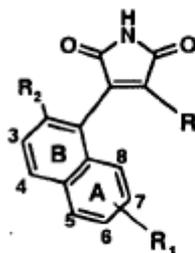
La invención también se relaciona con una combinación terapéutica, por ejemplo un equipo, que comprende a) un inhibidor de PKC o de la activación y proliferación de célula T, por ejemplo un compuesto de la invención, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) por lo menos un segundo agente seleccionado de un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio, antiproliferativo y anti-diabético. Se puede utilizar el componente a) y el componente b) concomitantemente o en secuencia. El equipo puede comprender instrucciones para su administración.

Cuando se administra un inhibidor de PKC o de la activación y proliferación de célula T, por ejemplo un compuesto de la invención, por ejemplo un inhibidor selectivo de PKCs α y β , y opcionalmente θ , en conjunto con otra terapia inmunosupresora/ inmunomoduladora, anti-inflamatoria, antiproliferativa o anti-diabética, por ejemplo para prevenir o tratar rechazo de injerto crónico o agudo o trastornos inflamatorios o autoinmunes como se especificó anteriormente, las dosificaciones del compuesto inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio, antiproliferativo o anti-diabético co-administrado por supuesto variará dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, por ejemplo si este es un esteroide o una ciclosporina, en el fármaco específico empleado, en la afección que se trata y así sucesivamente.

Los compuestos de la invención, es decir de las fórmulas (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc) y (III), tiene un perfil farmacocinética interesante en actividades in vitro e in vivo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en donde

5 R_1 es un radical $-(CH_2)_n-NR_3R_4$, localizado en la posición 7

en donde

n es 1; y

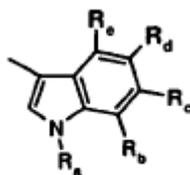
cada uno de R_3 y R_4 , independientemente, es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

o R_3 y R_4 forman junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos se unen un residuo heterocíclico;

10 R_2 es halógeno o alquilo C_{1-4} ;

el anillo A no contiene átomo de nitrógeno;

el anillo B no contiene átomo de nitrógeno y no se sustituye en la posición 4; R es un radical de la fórmula (a),



(a)

en donde

15 R_a es H; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; cicloalquilo C_{4-8} o residuo heterocíclico opcionalmente sustituido; cada uno de R_b , R_c y R_d , independientemente, es H; halógeno; CF_3 ; CN; alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; alcoxi C_{1-15} opcionalmente interrumpido por uno o dos átomo de oxígeno (s) y opcionalmente sustituido; carbamoil- alcoxi C_{1-6} ; mono (alquilo C_{1-4})carbamoil- alcoxi C_{1-6} ; di(alquilo C_{1-4})₂carbamoil- alcoxi C_{1-6} ; carboxi-alcoxi C_{1-6} ; o alcoxi C_{1-6} -carbonilo;

20 o es de la fórmula $O-(CH_2)_p-NR_xR_y$, en donde

cada uno de R_x y R_y , independientemente, es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; y

p es 2, 3 o 4 o

es de la fórmula $-(CH_2)_o-NR_vR_w$ en donde

25 cada uno de R_v y R_w , independientemente, es hidrógeno; alquilo C_{1-4} alcoxi C_{1-6} ; alquilo C_{1-4} -NH-alquilo C_{1-4} ; o alquilo C_{1-4} -N(di-alquilo C_{1-4})₂ y

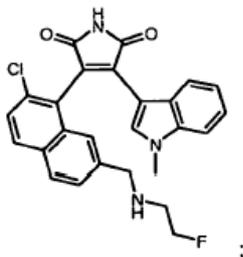
o es 1, 2, 3 o 4;

y R_e es hidrógeno; halógeno; CF₃; CN; alquilo C₁₋₆; o alcoxi C₁₋₆;

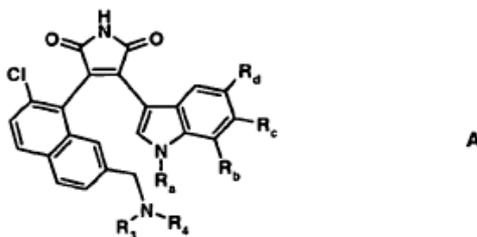
dado que

5 por lo menos uno de R_a, R_b, R_c, R_d y R_e es diferente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; o una sal, hidrato y/o solvato del mismo.

2. Un compuesto seleccionado del grupo de compuestos con las siguientes fórmulas:



un compuesto de la fórmula A

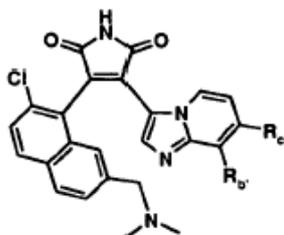


10 en donde los sustituyentes son como se define en la siguiente tabla Compuesto

Compuesto	R ₃	R ₄	R _a	R _b	R _c	R _d
2.	CH ₃	CH ₂ CH ₂ F	CH ₃	H	H	H
3.	H	CH ₂ CH ₂ F	H	CH ₃	H	H
4.	H	CH ₂ CH ₂ F	H	H	CH ₃	H
5.	H	CH ₂ CH ₂ F	H	H	H	CH ₃
6.	H	CH ₂ CH ₂ F	H	H	H	H
7.	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₂ CH ₂)	CH ₃	H	H	H
8.	H	CH ₂ CH(CH ₂ CH ₂)	CH ₃	H	H	H
9.	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H
10.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	H	H
11.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃	H	H
12.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	CH ₃	H
13.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	CH ₃
14.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H	H	H
15.	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	H	H	H
16.	H	CH ₂ CH=CH ₂	CH ₃	H	H	H

Compuesto	R ₃	R ₄	R _a	R _b	R _c	R _d
17.	CH ₃	CH(CH ₂ CH ₂)	CH ₃	H	H	H
18.	H	CH(CH ₂ CH ₂)	CH ₃	H	H	H
19.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ C(O)N(CH ₂ CH ₃) ₂	H	H
20.	CH ₃	CH ₃	(N)-CH ₂ CH ₂ CH ₂ O-(C)		H	H
21.	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂		H	CH ₃	H	H
22.	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)CH ₂ CH ₂		H	H	H	H
23.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H
24.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H
25.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	CH ₃	H
26.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₃	H
27.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		H
28.	CH ₃	CH ₃	H	CHCHCHCH		H
29.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H
30.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H
31.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H
32.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ N(H)CH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H
33.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ N(H)CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H

y un compuesto de la fórmula



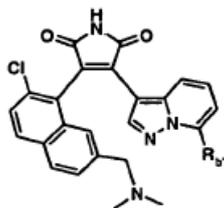
B

en donde los sustituyentes son como se define en la siguiente tabla:

Compuesto	R _b '	R _c '
34.	H	H
35.	CH ₃	H
36.	H	CH ₃

5

y un compuesto de la fórmula C



C

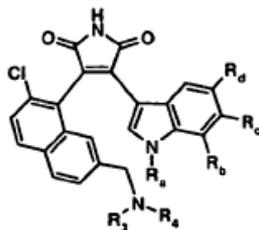
en donde el sustituyente es como se define en la siguiente tabla:

Compuesto	R _b '
37.	H
38.	CH ₃

o un derivado hidrolizable fisiológico del mismo, una sal, hidrato y/o solvato del mismo.

- 5 3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo de compuestos con las siguientes fórmulas o nombres:

un compuesto de la fórmula A,



A

en donde los sustituyentes son como se define en la siguiente tabla:

Compuesto	R ₃	R ₄	R _a	R _b	R _c	R _d
39.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CF ₃	H	H
40.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ OCH ₃	H	H
41.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₃	H	H
42.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	H
43.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃ -	H
44.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
45.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OCH ₃	H	H	H
46.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ O- CH ₃	H	H
47.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	H	H
48.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OCH ₃	OCH ₃	H	H
49.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	H	H
50.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	H	H	H
51.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -NH ₂	H	H	H
52.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H
53.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ OCH ₃	H	H
54.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	H	H
55.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CF ₃	H	H
56.	CH ₃	CH ₃	H	OCF ₃	H	H
57.	CH ₃	CH ₃	H	OCHF ₂	H	H
58.	H	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -CH ₂ OCH ₃	H
59.	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H
60.	H	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
61.	H	CH ₃	H	OCH ₃	H	H
62.	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ O- CH ₃	H	H
63.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OCH ₂ - CH ₂ NH ₂	H	H	H
64.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	H	H
65.	H	CH ₃	H	H	OCH ₃	H
66.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	H	H
67.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ C(CH ₃) ₂ - OH	H	H
68.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -CH ₂ OCH ₃	H
69.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OH	H	H	H
70.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ '-OCH ₂ - CH ₂ O-CH ₃	OCH ₃	H	H
71.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OCH ₂ -	H	H	H

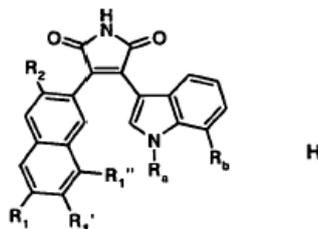
Compuesto	R ₃	R ₄	R _a	R _b	R _c	R _d
			CH ₂ OH			
72.	CH ₃	CH ₃	3-quinolinilo	H	H	H
73.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ - OCH ₃	H	H
74.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	H
75.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	H	H
76.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OCH ₂ - CH ₂ O-CH ₃	CH ₃	H	H
77.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OCH ₂ - CH ₂ O-CH ₃	H	H	H
78.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OCH ₃	CH ₃	H	H
79.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OC H ₃	CH ₃	H
80.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H
81.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OC H ₃	H	CH ₃
82.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₃
83.	CH ₃	CH ₃	H	H	Cl	H
84.	CH ₃	CH ₃	H	H	H	Cl
85.	CH ₃	CH ₃	H	C(O)OCH ₃	H	H
86.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OH	H	H
87.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	H
88.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OH	H
89.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	H
90.	CH ₃	CH ₃	H	O(CH ₂) ₄ CH ₃	H	H
91.	CH ₃	CH ₃	H	Cl	H	H
92.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
93.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -CH ₂ OCH ₃	H
94.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	OC H ₃
95.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₃	OC
96.	CH ₃	CH ₃	H	O CH ₂ CH ₂ (4-metil- piperazin-1-il)	H	H ₃ H
97.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	H	H
98.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ NH(CH ₃)	H	H
99. E	CH ₃	CH ₃	H	O CH ₂ CH ₂ (2-imidazol-1- il)	H	H
100.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -(2- imidazol-1-il)	H	H	H
101.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	OC H ₃

Compuesto	R ₃	R ₄	R _a	R _b	R _c	R _d
102.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ O-CH ₃	H	CH ₃
103.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	H
104.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -CH ₂ OH	H
105.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃
106.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -CH ₂ OCH ₃	CH ₃
107.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -CH ₂ OCH ₃	H
108.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
109.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H
110.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -CH ₂ OCH ₃	H
111.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	F
112.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	F
113.	OCH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ O-CH ₃	H	F
114.	CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -C(CH ₃) ₂ OCH ₃	H
115.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -C(CH ₃) ₂ OCH ₃	H
116.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -C(CH ₃) ₂ OH	H
117.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OCH ₂ -CH ₂ O-CH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ O-CH ₃	H	Cl
118.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	Cl
119.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	Cl
120.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ O-CH ₃	H	Cl
121.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	Cl
122.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ O-CH ₃	H
123.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OH	CH ₃	H	H
124.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -CH ₂ OH	H	H	H
125.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -CH ₂ OH	CH ₃	H	H
126.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OH	OCH ₃	H	H
127.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OC H ₃	H	CH ₂ CH ₃
128.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	H	CH ₂ CH ₃
129.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₃
130.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OH	H	H	CH ₃
131.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ -OH	H	CH ₃	H
132.	C(O)- CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H

Compuesto	R ₃	R ₄	R _a	R _b	R _c	R _d
133.	C(O)- CH ₃	CH ₃	H	H	H	H

un compuesto con el nombre 3-(3-cloro-8-dimetilaminometil- naftalen-2-il)-4- (1-metil- 1H-indol-3-il)- pirrol- 2,5- diona;

un compuesto de la fórmula H,



5 en donde los sustituyentes son como se define en la siguiente tabla:

Compuesto	R ₂	R ₁	R ₁ '	R ₁ ''	R _a	R _b
134.	H	-CH ₂ NH ₂	H	H	CH ₃	H
135.	H	H	H	-CH ₂ NH ₂	CH ₃	H
136.	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	H
137.	Cl	H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H
138..	Cl	-	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃
139.	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₃
140.	Cl	H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H
141.	Cl	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	H	H	CH ₃	H

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, para uso como un producto farmacéutico.

10 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente farmacéuticamente aceptable o portador del mismo.

15 6. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, y un agente adicional seleccionado de agentes inmunosupresores, inmunomoduladores, anti-inflamatorios, quimioterapéuticos, antiproliferativos y anti- diabéticos.

20 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar o prevenir trastornos o enfermedades mediadas por linfocitos T y/o PKC, en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.