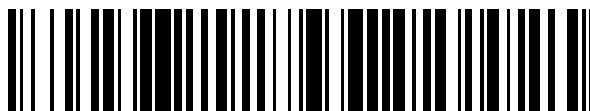


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 410 955**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2007 E 07857644 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 2094689**

54 Título: **Derivados de indolilmaleimida como inhibidores de la quinasa**

30 Prioridad:

19.12.2006 EP 06126534

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.07.2013

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
LICHTSTRASSE 35
4056 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**VAN EIS, MAURICE;
VON MATT, PETER y
WAGNER, JÜRGEN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 410 955 T3

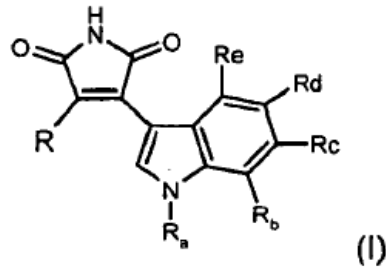
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 como inhibidores de la quinasa

La presente invención se refiere a nuevos derivados de indolilmaleimida, los procesos para su producción y las composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 Más particularmente la presente invención provee un compuesto de fórmula (I)



en donde

R_a es hidrógeno u alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

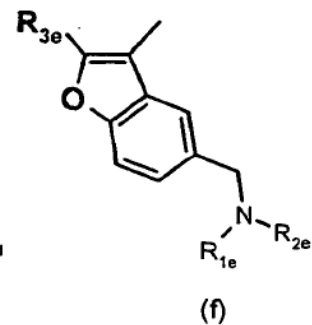
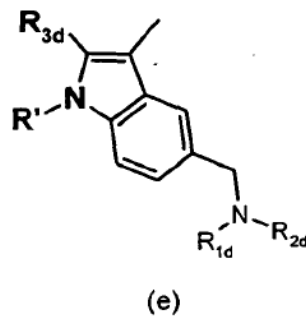
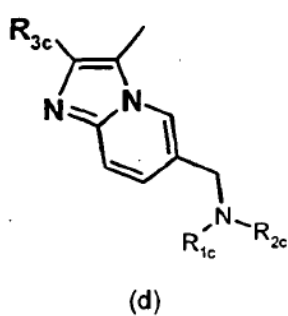
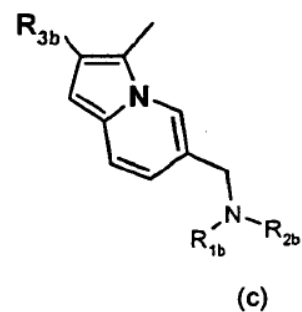
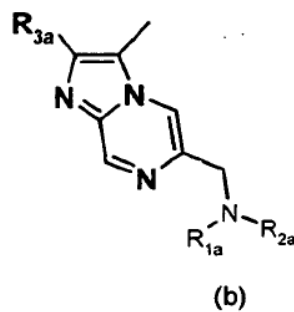
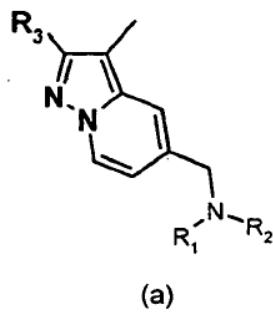
10 R_b es hidrógeno; halógeno; CN; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, por ejemplo por OH, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH-alquilo C₁₋₆, o

N(alquilo C₁₋₆)₂; haloalquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido; o una cadena de alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R_c es hidrógeno; halógeno; CN; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

cada uno de R_d y R_e independientemente, es hidrógeno; halógeno; CN; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

15 y R es un radical de fórmula (a), (b), (c), (d), (e) o (f);



en donde

también cada uno de R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{1e}, R₂, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c}, R_{2d}, y R_{2e} independientemente, es hidrógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente interrumpido por un átomo de oxígeno y/u opcionalmente sustituido por OH, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, N (alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₈ o residuo heterocíclico; cicloalquilo C₃₋₈; o haloalquilo C₁₋₆;

- 5 o R₁ y R₂, R_{1a} y R_{2a}, R_{1b} y R_{2b}, R_{1c} y R_{2c}, R_{1d} y R_{2d}, o R_{1e} y R_{2e}, respectivamente, forman junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen, un residuo heterocíclico;

cada uno de R₃, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d}, y R_{3e} independientemente, es hidrógeno; halógeno; CN; NO₂; alquilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆;

- 10 R' es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; CH₂-alquilo C₁₋₅, siendo el alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido por OH, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH-alquilo C₁₋₆, o N(alquilo C₁₋₆)₂; o, una sal, hidrato y/o solvato de este.

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

Alquilo o alcoxi, como un grupo o presente en un grupo, puede ser lineal o ramificado.

- 15 Los posibles sustituyentes de alquilo o alcoxi (tal como o presente en una cadena alcoxi) incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo OH, halógeno, NH₂, NH-alquilo C₁₋₆, N(alquilo C₁₋₆)₂, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y residuo heterocíclico.

Cuando un alquilo o alcoxi es sustituido, por ejemplo por OH, NH₂, NH-alquilo C₁₋₃, N(alquilo C₁₋₃)₂, cicloalquilo C₃₋₈ o un residuo heterocíclico, el sustituyente está preferiblemente en la posición terminal del alquilo o de la cadena alcoxi.

Por haloalquilo C₁₋₆, por ejemplo como R_b, R₁, R₂, R_{1a}, R_{2a}, R_{1b}, R_{2b}, R_{1d}, R_{2d}, R₃, o R', o haloalcoxi C₁₋₆, se entiende alquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆, sustituido por 1 a 5 halógenos,

- 20 por ejemplo -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CHF₂-CH₂-O- o -CF₃-CH₂-O-, preferiblemente -CF₃.

Por alquilo C₁₋₆ interrumpido por un átomo de oxígeno, por ejemplo como R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{1e}, R₂, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c}, R_{2d}, o R_{2e}, se entiende C_aalquil-O-C_balquil, en donde la suma de "a" más "b" está comprendida entre 1 y 6, y siendo a diferente de 0. Dichos índices a y b se seleccionan de un número entero.

Por alcoxi se entiende -O-alquilo. Preferiblemente el alcoxi es -O-CH₃.

- 25 Por cadena alcoxi se entiende -O-alquilo en donde el alquilo es opcionalmente interrumpido por uno o dos átomos de O. Ejemplos de cadena alcoxi incluyen, pero no se limitan a OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, o OCH₂CH₂OCH₃. Preferiblemente la cadena alcoxi se termina por -O-CH₃.

Alcoxi y cadena alcoxi, por ejemplo como R_b, puede ser no sustituido o sustituido por ejemplo por halógeno, OH, NH₂, NH-alquilo C₁₋₆, o N (alquilo C₁₋₆)₂.

- 30 Por cicloalquilo C₃₋₈, por ejemplo como R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{1e}, R₂, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c}, R_{2d}, o R_{2e} se entiende un anillo no aromático de tres a ocho, preferiblemente cinco a siete, miembros.

- 35 Por residuo heterocíclico, por ejemplo como un sustituyente de alquilo o formado por R₁ y R₂, R_{1a} y R_{2a}, R_{1b} y R_{2b}, R_{1c} y R_{2c}, R_{1d} y R_{2d}, o R_{1e} y R_{2e}, junto con N al cual se unen, respectivamente, se entiende un anillo heterocíclico saturado de cinco a ocho, preferiblemente cinco a seis, miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos, preferiblemente seleccionados de N y O. En caso de que el residuo heterocíclico sea un sustituyente de una cadena alquilo, entonces la cadena alquilo comprende al menos 2 átomos de carbono y el residuo heterocíclico no se una al primer átomo de carbono de la cadena alquilo. En caso de que el residuo heterocíclico sea un sustituyente de una cadena alquilo, se puede unir a la cadena alquilo a través de cualquiera de un/el heteroátomo en el anillo, por ejemplo N, o a través de un átomo de carbono en el anillo. De acuerdo con la invención, el residuo heterocíclico es
40 opcionalmente sustituido, en uno o más átomos de carbono en el anillo y/o, por ejemplo en el caso del residuo heterocíclico formado por R₁ y R₂, R_{1a} y R_{2a}, R_{1b} y R_{2b}, R_{1c} y R_{2c}, R_{1d} y R_{2d}, o R_{1e} y R_{2e} y el átomo de N al cual se unen, en un heteroátomo en el anillo cuando está presente.

Ejemplos de residuos heterocíclicos se pueden derivar de una piperidina, pirrolidina, morfolina, o una piperazina.

- 45 Ejemplos de un sustituyente sobre un átomo de carbono en el anillo incluyen por ejemplo alquilo C₁₋₆, por ejemplo CH₃.

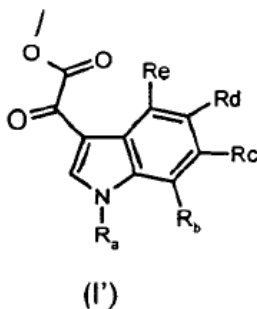
El residuo heterocíclico preferido es piperazinil, opcionalmente sustituido, por ejemplo por un residuo alquilo C₁₋₆, por ejemplo en el heteroátomo.

De acuerdo con la invención, los siguientes significados se prefieren individualmente o en cualquier subcombinación:

1. R_a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, por ejemplo CH₃;
- 5 2. R_b es hidrógeno; alquilo C₁₋₆ (por ejemplo CH₃); halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆ no sustituido o sustituido por halógeno; cadena de alcoxi C₁₋₆ no sustituido o sustituido por halógeno;
3. R_c es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
4. R_d es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
5. R_e es hidrógeno;
- 10 6. R es un radical de fórmula (a);
7. R es un radical de fórmula (d);
8. R es un radical de fórmula (e);
9. R es un radical seleccionado de fórmula (a), (b), (c), (d), y (f);
- 15 10. cada uno de R₁ y R₂, independientemente, es hidrógeno; alquilo C₁₋₆ opcionalmente interrumpido por un oxígeno O (por ejemplo CH₂CH₂OCH₃) y opcionalmente sustituido por alcoxi C₁₋₆; o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo CH₂F);
11. cada uno de R_{1a} y R_{2a}, independientemente, es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo CF₃);
12. cada uno de R_{1c} y R_{2c} es hidrógeno;
13. cada uno de R_{1d} y R_{2d}, independientemente, es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido por alcoxi C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈), haloalquilo C₁₋₆, o cicloalquilo C₃₋₈;
- 20 14. cada uno de R_{1e} y R_{2e}, independientemente, es hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por cicloalquilo C₃₋₈;
15. R₁ y R₂ forman junto con el átomo de nitrógeno, al cual se unen un residuo heterocíclico, por ejemplo un piperazinil;
16. R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo CF₃);
- 25 17. R' es hidrógeno, halo-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo CF₃) o alquilo C₁₋₆;
18. R es un radical de fórmula (a); R_a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por halógeno o cadena de alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido por halógeno; cada uno de R_c, R_d y R_e es hidrógeno; cada uno de R₁ y R₂, independientemente, es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente interrumpido por un átomo de O, o haloalquilo C₁₋₆; R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- 30 19. R es un radical de fórmula (b); cada uno de R_a y R_b, independientemente, es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; cada uno de R_c, R_d y R_e es hidrógeno; cada uno de R₁, R₂, y R₃, independientemente, es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
20. R es un radical de fórmula (c); cada uno de R_a, R_c, R_d y R_e es hidrógeno; R_b es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; cada uno de R₁, R₂, y R₃, independientemente, es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- 35 21. R es un radical de fórmula (d); cada uno de R_a y R_b, independientemente, es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; cada uno de R_c, R_d y R_e es hidrógeno; cada uno de R₁, R₂, y R₃, independientemente, es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
22. R es un radical de fórmula (e); cada uno de R_a, R_b, y R_c, independientemente, es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; cada uno de R_d y R_e es hidrógeno; cada uno de R₁ y R₂, independientemente, es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido por cicloalquilo C₃₋₈), cicloalquilo C₃₋₈ o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo CH₂H₂F); R₃ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆ (por ejemplo CF₃); R' es hidrógeno, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido OH;

23. R es un radical de fórmula (f); cada uno de R_a, R_b, y R_c, independientemente, es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; cada uno de R_d y R_e es hidrógeno; cada uno de R₁ y R₂, independientemente, es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈; R₃ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.

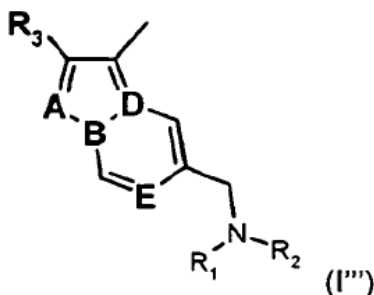
5 La presente invención también incluye un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I), proceso que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (I')



en donde las variables son como se definen anteriormente en este documento, con un compuesto de fórmula (I'')



en donde R es un residuo de fórmula (I''')



10

en donde

R₁, R₂, y R₃ son como se describen anteriormente en este documento,

cualquiera de **A** y **B** son átomos de Nitrógeno y **D** y **E** son átomos de Carbono;

15 o **A** y **D** son átomos de Nitrógeno, **B** es un átomo de Carbono y cualquiera de **E** es un átomo de Carbono o un átomo de Nitrógeno;

o **A**, **B** y **E** todos son átomos de Carbono y **D** es un átomo de Nitrógeno;

o **A** es cualquiera un átomo de Nitrógeno opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆ o por un hidroxilo-alquilo C₁₋₆ o átomo de Oxígeno y **B**, **D** y **E** todos son átomos de Carbono;

20 o **A** es un átomo de Nitrógeno opcionalmente sustituido por un alquilo C₁₋₆ o hidroxilo-alquilo C₁₋₆ y **B**, **D** y **E** todos son átomos de Carbono y, cuando se requiere, la conversión del compuesto resultante de fórmula (I) obtenido en forma libre a una forma de sal o vice versa, según sea apropiado. En un compuesto de fórmula (I'), el grupo metiléster puede ser por lo general sustituible por un grupo éster-alquilo- C₂- a C₈- o un grupo bencil-éster.

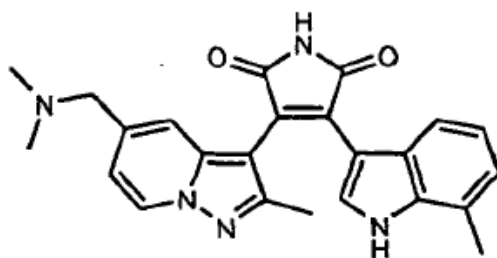
Los procesos convenientemente se pueden realizar en la presencia de una base fuerte, por ejemplo t-BuOK, por ejemplo como se revela en WO2/38561, WO2005/068454 y WO2005/068455, y como se ilustra en los Ejemplos:

Los compuestos de fórmula (I') se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo como se revela en WO02/38561, WO 03/08259, WO2005/068454, WO2005/068455 y PCT/EP2006/006732, y como se ilustra en los Ejemplos.

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

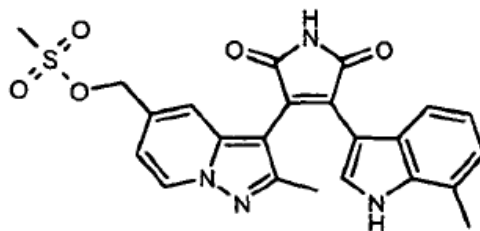
- 5 AIBN = azobisisobutironitrilo
 DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
 DMF = dimetilformamida
 EtOAc = acetato de etilo
 FCC = cromatografía de columna instantánea
 10 RT = temperatura ambiente
 THF = tetrahidrofurano
 TLC = cromatografía de capa delgada

Ejemplo 1: 3-(5-Dimetilaminometil-2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4-(7-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona



- 15 Se adiciona dimetilamina (aprox. 50% de solución en DMF, 0.04 ml, 0.27 mmol, 2.0 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón a una solución de ácido metanosulfónico 2-metil-3-[4-(7-metil-1H-indol-3-il)-2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilmetil éster (80 mg, 0.17 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de la dilución con agua, la mezcla se extrae tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. La purificación vía cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/MeOH 95 : 5) produce el compuesto base (44 mg, 62%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 11.77 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.48 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.74 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 7.1 / 1.7 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). MS (ES⁺): 414 (M+H)⁺.
- 20

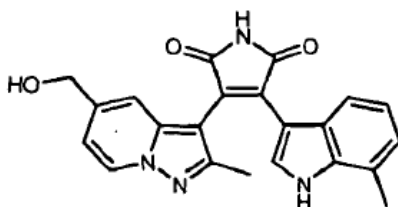
- 25 *Ácido metanosulfónico 2-metil-3-[4-(7-metil-1H-indol-3-il)-2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-pirazolo[1,5-a]piridin-5-ilmetil éster*



- 30 Se adiciona anhídrido metanosulfónico (815 mg, 4.49 mmol, 4.3 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón a una solución de 3-(5-hidroximetil-2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il)-4-(7-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (400 mg, 1.04 mmol) y de trietil amina (0.314 ml, 2.25 mmol, 2.2 equiv) en THF anhidro (10 ml). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora, a temperatura ambiente. Se adiciona agua, y la mezcla se extrae tres veces con

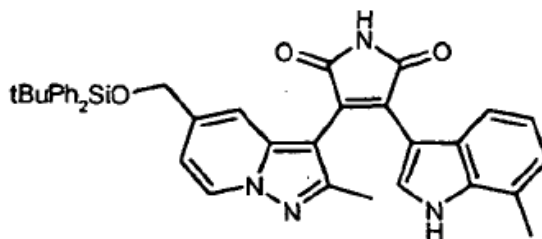
EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y concentran *in vacuo*. El residuo (450 mg, 94%) se utiliza directamente en la siguiente transformación.

3-[5-Hidroximetil-2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-4-(7-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona



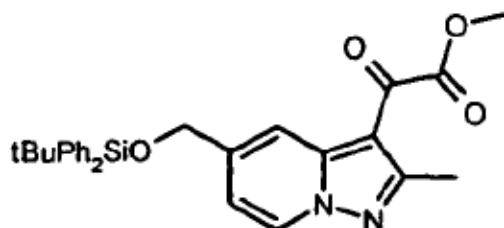
- 5 Se adiciona TBAF (1.0 M en THF, 1.4 ml, 1.4 mmol, 1.1 equiv) a una solución de 3-[5-(ter-Butildifenil-silaniloximetil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-4-(7-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agita, durante 1 hora a temperatura ambiente. El solvente se elimina *in vacuo*, y el residuo se purifica mediante cromatografía instantánea (gradiente de hexano / EtOAc 100 : 0 a 20 : 80) para proporcionar el compuesto base (400 mg, 84%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 11.85 (br s, 1 H), 10.99 (br s, 1 H), 8.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.35 - 7.34 (m, 1H), 6.82 - 6.79 (m, 2 H), 6.51 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.38 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 4.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). MS (ES^+): 387 (M+H) $^+$.
- 10

3-[5-(ter-Butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-4-(7-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona



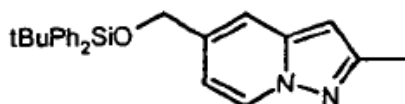
- 15 Se adiciona gota a gota ter-butoxido de potasio (1.0 M en THF, 6.4 ml, 6.4 mmol, 3.0 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón a una solución de 2-(7-metil-1 H-indol-3-il)-acetamida (400 mg, 2.13 mmol, 1.0 equiv) y del éster metílico del ácido [5-(ter-butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-oxo- acético (1.04 g, 2.13 mmol, 1.0 equiv) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml, secado sobre tamices moleculares). La mezcla de reacción se agita, durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación se diluye con EtOAc y se vierte en una solución acuosa saturada de NH_4Cl . Después de tres extracciones con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y concentran *in vacuo*. El residuo se disuelve en N,N-dimetilformamida (20 ml), tratada con DBU (3.2 ml, 21.3 mmol, 10 equiv) y se agita bajo una atmósfera de argón, durante 10 minutos a 100 °C.
- 20 Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y concentran *in vacuo*. La purificación del residuo vía cromatografía instantánea (gradiente de hexano / EtOAc 100 : 0 a 50 : 50) produce el compuesto base (750 mg, 56%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 11.83 (br s, 1 H), 11.02 (br s, 1 H), 8.54 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.61 - 7.59 (m, 4H), 7.48 - 7.39 (m, 6H), 7.34 (s, 1H), 6.82 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 6.74 (dd, J = 7.1 / 1.7 Hz, 1 H), 6.52 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.69 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.01 (s, 9H). MS (ES^+): 625 (M+H) $^+$.
- 25

Éster metílico del ácido [5-(ter-butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il]-oxo- acético



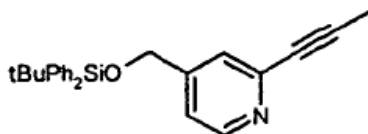
En un tubo de reacción, éster metílico del ácido cloro-oxo- acético (2.47 ml, 26.0 mmol, 4.0 equiv) se adiciona a una solución de 5-(ter-butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]piridina (2.6 g, 6.49 mmol) en THF (20 ml) bajo una atmósfera de argón. El tubo se sella bajo argón, y la mezcla de reacción se calienta bajo irradiación de microondas, durante 15 minutos a 120 °C. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se vierte cuidadosamente en una solución acuosa de carbonato de sodio. Después de tres extracciones con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. La purificación vía cromatografía instantánea (hexano / EtOAc 4 : 1) produce el compuesto base (2.9 g, 92%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 8.76 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.11 (br s, 1 H), 7.61 - 7.59 (m, 4 H), 7.44 - 7.35 (m, 6H), 7.10 (dd, J = 7.1 / 1.9 Hz, 1 H), 4.88 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.03 (s, 9H). MS (ES⁺): 487 (M+H)⁺.

10 5-(ter-Butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-pirazolo[1,5-a]piridina



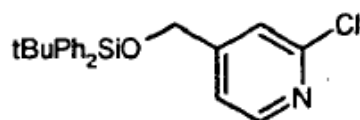
Una solución de O-mesitilenosulfonilhidroxilamina (18.6 g, 77.8 mmol, 5.0 equiv) en cloroformo (50 ml) se adiciona a 0 - 10 °C a una solución de 4-(ter-butil-difenil-silaniloximetil)-2-prop-1-inil-piridina en cloroformo (50 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se elimina *in vacuo*, y se adiciona N,N-dimetilformamida (50 ml) al residuo. Se adiciona carbonato de potasio (4.30 g, 31.1 mmol, 2.0 equiv), y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. La purificación vía cromatografía instantánea (gradiente de hexano / EtOAc 100 : 0 a 30 : 70) produce el compuesto base (2.6 g, 42%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 8.42 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.60 - 7.58 (m, 4H), 7.43 - 7.35 (m, 7H), 6.64 (dd, J = 7.3 / 1.9 Hz, 1 H), 6.27 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 0.99 (s, 9H). MS (ES⁺): 401 (M+H)⁺.

15 20 4-(ter-Butil-difenil-silaniloximetil)-2-prop-1-inil-piridina



Un tubo de reacción se carga bajo una atmósfera de argón con 4-(ter-butil-difenil-silaniloximetil)-2-cloro-piridina (9.47 g, 24.79 mmol), paladio(II)-bis(trifenilfosfina)-dicloruro (1.78 g, 2.49 mmol, 0.1 equiv), yoduro de cobre(I) (477 mg, 2.49 mmol, 0.1 equiv), y trifenilfosfina (3.94 g, 14.9 mmol, 0.6 equiv). El tubo se desgasifica por la alternancia de tres veces entre vacío y argón. Se adicionan dietilamina (39 ml) y N,N-dimetilformamida (2.0 ml), y propino (50% en THF, 10.1 g, 247 mmol, 10 equiv) bajo una atmósfera de argón. El tubo se sella, y la mezcla de reacción se calienta bajo irradiación de microondas, durante 20 minutos a 120 °C. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se vierte en una solución acuosa semi-concentrada de NaHCO₃. Después de tres extracciones con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. La purificación vía cromatografía instantánea (gradiente de hexano / EtOAc 100 : 0 a 50 : 50) produce el compuesto base (6.0 g, 63%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 8.41 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.57 - 7.55 (m, 4H), 7.43 - 7.32 (m, 11 H), 7.27 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 4.72 (s, 2H), 1.99 (s, 3H), 0.98 (s, 9H). MS (ES⁺): 386 (M+H)⁺.

25 30 35 4-(ter-Butil-difenil-silaniloximetil)-2-cloro-piridina

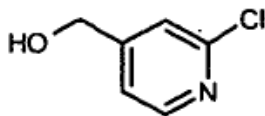


Se adicionan imidazol (2.32 g, 33.7 mmol, 1.1 equiv) y ter-butil-difenilsililcloruro (8.0 ml, 33.7 mmol, 1.1 equiv) secuencialmente a temperatura ambiente a una solución de (2-cloro-piridin-4-il)-metanol (4.4 g, 30.6 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante 1 hora. El análisis TLC indicó el consumo completo del material inicial. El solvente se elimina *in vacuo*, y el residuo se purifica vía cromatografía instantánea (hexano / EtOAc 90 : 10) para producir el compuesto base (10.7 g, 91%). ¹H NMR (400

40

MHz, COCl_2): $\delta = 8.35$ (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 7.69 - 7.67 (m, 4H), 7.48 - 7.35 (m, 11H), 7.20 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 1.14 (s, 9H). MS (ES^+): 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(2-Cloro-piridin-4-il)-metanol



- 5 Se adiciona carbonildiimidazol (CDI, 7.88 g, 46.2 mmol, 1.5 equiv) a temperatura ambiente a una solución del ácido 2-cloroisonicotínico (5.0 g, 30.8 mmol) en THF (70 ml). La mezcla de reacción se agita a rt, durante la noche y luego se adiciona gota a gota a una solución de NaBH_4 fría (0 °C) (6.07 g, 154 mmol, 5.0 eq) en agua (175 ml). Después de agitar, durante 10 minutos a 0 °C, se adiciona con cuidado HCl (solución acuosa 2 M). Los volátiles se eliminan vía evaporación rotatoria, y el residuo se disuelve en una solución acuosa al 10% de NaHCO_3 . Después de cinco extracciones con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y concentran *in vacuo*. El análisis $^1\text{H-NMR}$ del residuo indicó una pureza adecuada, para el uso directo del producto (4.40 g, 99%) en la siguiente etapa. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.37$ (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H). MS (ES^+): 144 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- 15 Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, se pueden obtener, los compuestos de fórmula A en donde R_a , R_b , R_1 y R_2 son como se indica a continuación en la Tabla 1.

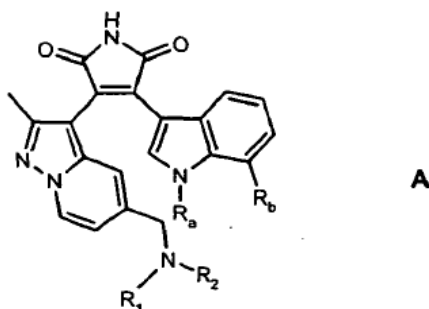
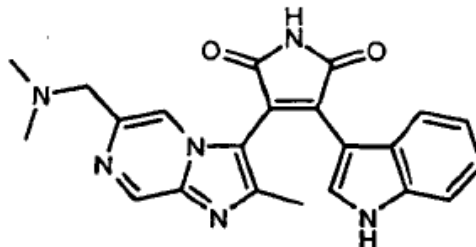


Tabla 1

	R_1	R_2	R_a	R_b	MS
2.	H	CH_3	H	H	MH^+ 386
3.	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	H	H	MH^+ 431
4.	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	H	H	MH^+ 419
5.	H	CH_3	H	CH_3	MH^+ 401
6.	CH_3	CH_3	H	CH_3	MH^+ 415
7.	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	H	CH_3	MH^+ 445
8.	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	H	CH_3	MH^+ 433
9.	CH_3	CH_3	CH_3	H	MH^+ 415

(continuación)

	R1	R2	Ra	Rb	MS
10.	H	CH ₃	CH ₃	H	MH ⁺ 401
11.	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	MH ⁺ 445
12.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	MH ⁺ 519
13.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	MH ⁺ 475
14.	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	MH ⁺ 461
15.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	MH ⁺ 431
16.	H	CH ₃	H	OCH ₃	MH ⁺ 417
17.	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	MH ⁺ 505
18.	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	MH ⁺ 463
19.	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ F	MH ⁺ 449

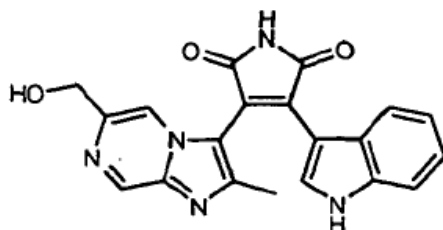
Ejemplo 20: 3-(6-Dimetilaminometil-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona

5

Se adiciona anhídrido metanosulfónico (30 mg, 0.20 mmol, 4.0 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón a una solución de 3-(6-hidroximetil-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (20 mg, 0.05 mmol) y de trietilamina (0.014 ml, 0.10 mmol, 2.0 equiv) en THF anhidro (5.0 ml). La mezcla de reacción se agita, durante 1 hora a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminan *in vacuo*, y el residuo se disuelve en una solución de dimetilamina en EtOH (33%, 5.0 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante 10 minutos. Después de la adición de agua, la mezcla se extrae tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. La purificación, mediante HPLC preparativa produce el compuesto base como su sal trifluoroacetato (11 mg, 54%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 11.32 (s, 1 H), 10.56 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.03 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.73 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.23 - 4.19 (m, 2H), 2.61 (s, 3H). MS (ES⁺): 401 (M+H)⁺.

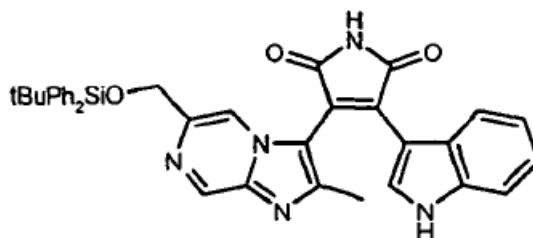
15

3-(6-Hidroximetil-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona



5 Se adiciona ácido clorhídrico (1.0 ml de una solución 4.0 M en dioxano) a 3-[6-(ter-butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (60 mg, 0.098 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 50 °C, durante 16 horas bajo una atmósfera de argón. Después del enfriamiento, los volátiles se eliminan *in vacuo*, y el residuo se purifica mediante cromatografía instantánea (gradiente de CH₂Cl₂ / MeOH 100 : 0 a 90 : 10) para proporcionar el compuesto base (25 mg, 68%). MS (ES⁺): 374 (M+H)⁺.

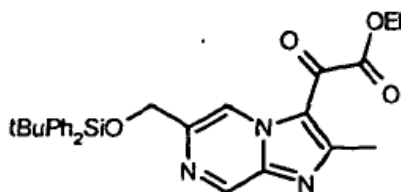
3-[6-(ter-Butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona



10 Se adiciona gota a gota ter-butóxido de potasio (1.0 M en THF, 0.86 ml, 0.86 mmol, 3.0 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón a una solución de 2-(1H-indol-3-il)-acetamida (50 mg, 0.29 mmol, 1.0 equiv) y del éster etílico del ácido [6-(ter-butil- difenil-silaniloximetil)-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-oxo- acético (158 mg, 0.32 mmol, 1.0 equiv) en tetrahidrofurano anhidro (1.0 ml, secado sobre tamices moleculares). La mezcla de reacción se agita, durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación se diluye con EtOAc y se vierte en una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Después de tres extracciones con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. El residuo se disuelve en N,N-dimetilformamida (1.0 ml), tratada con DBU (0.43 ml, 2.9 mmol, 10 equiv) y se agita bajo una atmósfera de argón, durante 5 minutos a 110 °C. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*.

20 La purificación del residuo vía cromatografía instantánea (gradiente de hexano / EtOAc 100 : 0 a 50 : 50) proporciona el compuesto base (60 mg, 34%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 12.05 (br s, 1 H), 11.25 (br s, 1 H), 8.85 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.51 - 7.45 (m, 4H), 7.41 - 7.30 (m, 6H); 6.95 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.59 - 4.47 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 0.92 (s, 9H). MS (ES⁺): 612 (M+H)⁺.

Éster etílico del ácido [6-(ter-butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazin-3-il]-oxo- acético

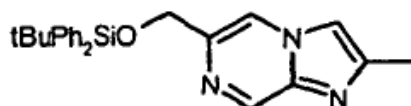


25 En un tubo de reacción, éster etílico del ácido cloro-oxo- acético (0.51 ml, 4.5 mmol, 7.2 equiv) se adiciona a una solución de 6-(ter-butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-imidazo[1,2-a]pirazina (250 mg, 0.62 mmol) en THF anhidro (5 ml) bajo una atmósfera de argón. El tubo se sella bajo argón, y la mezcla de reacción se calienta bajo irradiación de microondas, durante 30 minutos a 120 °C. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se vierte cuidadosamente en una solución acuosa de carbonato de sodio. Después de tres extracciones con EtOAc, las capas

30

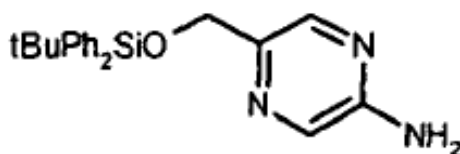
orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y concentran *in vacuo*. La purificación vía cromatografía instantánea (hexano / EtOAc 4: 1) produce el compuesto base (200 mg, 64%). ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 9.49 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 9.25 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.70 - 7.67 (m, 4H), 7.48 - 7.42 (m, 6H), 4.95 (s, 2H), 4.47 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.11 (s, 9H). MS (ES^+): 502 (M+H) $^+$.

5 6-(*ter*-Butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-imidazo[1,2-*a*]pirazina



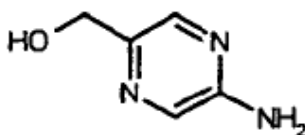
10 Se adiciona bromoacetona (4.3 g, 31.4 mmol, 2.9 equiv) a una solución de 5-(*ter*-butil-difenil-silaniloximetil)-pirazin-2-ilamina (4.0 g, 10.7 mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) y sulfolano (20 ml). La mezcla de reacción se agita durante la noche a 50 °C. A continuación, se adiciona una solución acuosa al 10% de NaHCO_3 (30 ml), y la mezcla se calienta a reflujo, durante 1 hora. Después del enfriamiento, la mezcla se extrae tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y concentran *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía instantánea (hexano / EtOAc 3 : 1) produce el compuesto base (1.7 g, 40%). ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 8.78 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1 H), 7.63 - 7.61 (m, 4H); 7.41 - 7.35 (m, 6H), 4.72 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.00 (s, 9H). MS (ES^+): 402 (M+H) $^+$.

15 5-(*ter*-Butil-difenil-silaniloximetil)-pirazin-2-ilamina



20 Se adicionan imidazol (1.88 g, 27.3 mmol, 1.1 equiv) y *ter*-butil-difenilsililcloruro (6.5 ml, 27.3 mmol, 1.1 equiv) secuencialmente a temperatura ambiente a una solución de (5-amino-pirazin-2-il)-metanol (3.0 g, 24.0 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante 3 horas, se diluye con agua, y se extrae tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y concentran *in vacuo*. El residuo se purifica vía cromatografía instantánea (gradiente de hexano / EtOAc 3 : 1 a 1 : 1) para producir el compuesto base (6.0 g, 67%). ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 7.84 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.60 - 7.57 (m, 4H), 7.43 - 7.34 (m, 6H), 6.30 (br s, 2H), 4.56 (s, 2H), 0.94 (s, 9H). MS (ES^+): 364 (M+H) $^+$.

25 (5-Amino-pirazin-2-il)-metanol



30 A una solución del ácido 5-oxo-4,5-dihidro-pirazina-2-carboxílico (10.0 g, 71.4 mmol) en SOCl_2 (50 ml) se le adicionan unas pocas gotas de N,N-dimetilformamida. La solución clara se calienta a reflujo, durante 4 horas. Después del enfriamiento, el solvente se elimina *in vacuo*. El residuo se disuelve en dioxano anhidro (25 ml). Esta solución luego se adiciona gota a gota a 0 °C a una solución de borohidruro de sodio (8.44 g, 214 mmol, 3.0 equiv) en agua (120 ml). La mezcla de reacción se agita, durante 2 horas a 0 °C, se satura con NaCl y se vuelve alcalina (pH = 9) mediante la adición de una solución acuosa saturada de KOH. Después de tres extracciones con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y concentran *in vacuo*. El residuo se disuelve en

THF (10 ml) y solución acuosa concentrada de NH₃ (25 ml). Esta mezcla se calienta a 170 °C, en un autoclave de acero inoxidable, durante 48 horas. Después del enfriamiento, el solvente se elimina *in vacuo* para producir el compuesto base (2.9 g, 28%) de pureza suficiente, para el uso directo en la siguiente reacción. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 7.91 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.26 (br s, 2H), 5.12 (t, J = 5.4 Hz, 1 H), 4.37 (d, J = 5.4 Hz, 2H). MS (ES⁺): 126 (M+H)⁺.

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 20, se pueden obtener los compuestos de fórmula B, en donde R_a, R_b, R₁ y R₂ son como se indica a continuación en la Tabla 2.

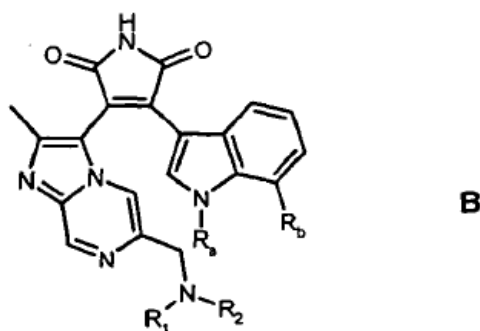
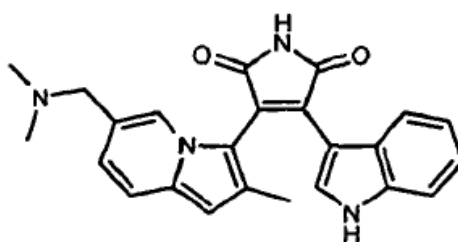


Tabla 2

	R ₁	R ₂	R _a	R _b	MS
21.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	MH ⁺ 416
22.	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	MH ⁺ 416
23.	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 401

10

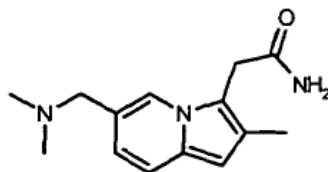
Ejemplo 24: 3-(6-Dimetilaminometil-2-metil-indolizin-3-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona



Se adiciona gota a gota ter-butóxido de potasio (1.0 M en THF, 0.24 ml, 0.24 mmol, 3.0 equiv), a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón a una solución de éster metílico del ácido (1H-indol-3-il)-oxo- acético (19.2 mg, 0.090 mmol, 1.1 equiv) y de 2-(6-dimetilaminometil-2-metil-indolizin-3-il)-acetamida (20 mg, 0.08 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1.0 ml, secado sobre tamices moleculares). La mezcla de reacción se agita, durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se diluye con EtOAc y se vierte en una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Después de tres extracciones con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. La purificación del residuo vía HPLC preparativa produce el compuesto base (2 mg, 6%) como su sal trifluoroacetato. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 11.78 (s, 1 H), 10.91 (s, 1 H), 9.51 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 6.95 (dt, J = 8.0 / 1.2 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J = 9.3 / 1.3 Hz, 1H), 6.52 (dt, J = 8.1 / 1.0 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.67 (s, 6H), 1.93 (s, 3H). MS (ES⁺): 399 (M+H)⁺.

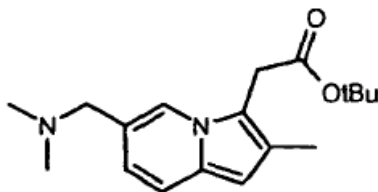
20

2-(6-Dimetilaminometil-2-metil-indolizin-3-il)-acetamida



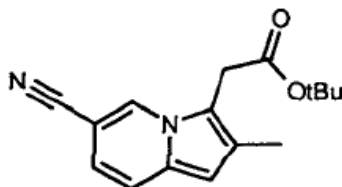
5 Ter-butyl éster del ácido (6-dimetilaminometil-2-metil-indolizin-3-il)- acético (122 mg, 0.40 mmol) se disuelve en CH_2Cl_2 (10 ml) que contiene 5% de ácido trifluoroacético. La mezcla se agita, durante 14 horas a temperatura ambiente y luego se concentra *in vacuo*. El residuo se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno, se disuelve en N,N-dimetilformamida (2.0 ml) y se trata con carbonil diimidazol (76 mg, 0.44 mmol, 1.1 equiv). Después de 1 hora a temperatura ambiente, los volátiles se eliminan *in vacuo*, y el ácido activado se recoge en amoníaco acuoso concentrado (10 ml). La mezcla se agita, durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica vía cromatografía instantánea (CH_2Cl_2 / MeOH 7 : 1) para proporcionar el compuesto base (90 mg, 91%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 7.31 (s, 1H), 7.27 (s, 1 H), 6.75 (s, 1H), 6.61 (dd, J = 9.3 / 1.5 Hz, 1 H), 4.06 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.13 (s, 3H). MS (ES^+): 246 (M+H) $^+$.

10 *Ter-butyl éster del ácido (6-dimetilaminometil-2-metil-indolizin-3-il)- acético*



15 Ter-butyl éster del ácido (6-ciano-2-metil-indolizin-3-il)- acético (500 mg, 1.76 mmol) se disuelve en una mezcla de agua (5.0 ml), piridina (10 ml) y ácido acético glacial (5.0 ml). Se adicionan a temperatura ambiente, hipofosfito de sodio monohidrato (1.51 g, 14.1 mmol, 8 equiv) y níquel Raney (aprox. 210 mg). La mezcla de reacción se calienta a 75 °C, durante 1 h, se enfría a temperatura ambiente, se filtra a través de Celite y se concentra *in vacuo*. El residuo se recoge en THF (5.0 ml) y se trata con dimetilamina (solución 5.3 M en EtOH, 1.66 ml, 8.8 mmol, 5.0 equiv). La mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 18 horas. Se adicionan una solución de cianoborohidruro de sodio (128 mg, 1.94 mmol, 1.1 equiv) en MeOH (0.5 ml) y ácido acético glacial (5.0 ml), y la solución se agita a temperatura ambiente, durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y se ajusta a pH 8 – 9, mediante la adición de solución acuosa concentrada de NaHCO_3 . La extracción con EtOAc, el lavado con salmuera, el secado sobre Na_2SO_4 y la eliminación del solvente produce el producto de reacción crudo. La purificación vía cromatografía instantánea (EtOAc / hexano 4:1, + 0.2% de NEt_3) produce el compuesto base (122 mg, 23%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.62 (s, 1 H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.56 (dd, J = 9.3 / 1.5 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.35 (s, 9H). MS (ES^+): 303 (M+H) $^+$.

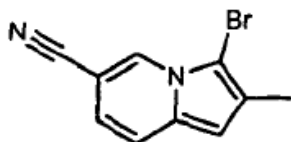
20 *Ter-butyl éster del ácido (6-ciano-2-metil-indolizin-3-il)- acético*



30 Bajo una atmósfera de argón, 3-bromo-2-metil-indolizina-6-carbonitrilo (500 mg, 2.12 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19.5 mg, 21.2 μmol , 0.01 equiv), 1,2,3,4,5-pentafenil-1-(di-ter-butilfosfino)ferroceno (15.1 mg, 21.2 μmol , 0.01 equiv) y el reactivo de Reformatsky recristalizado, aislado preparado de ter-butyl bromoacetato (609 mg, 2.33 mmol, 1.1 equiv) se colocan en un matraz de fondo redondo de 50 mL. Después de tres cuidadosos ciclos de desgasificación, se adiciona THF anhidro (8 ml), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente. Después de 1 hora a temperatura ambiente, el análisis TLC indicó una conversión incompleta. Por consiguiente, se adicionan porciones adicionales de la sal de paladio, el ligando fosfino y el reactivo de Reformatsky (iguales cantidades como arriba).

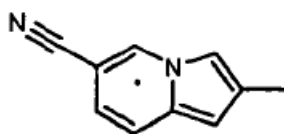
Después de 1 hora adicional, los reactivos se adicionan de nuevo, para lograr la conversión completa, después de un tiempo de reacción total de 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con agua, y se extrae tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. La purificación del residuo vía cromatografía instantánea (hexano / EtOAc 6 : 1) produce el compuesto base (390 mg, 68%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.22 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.67 (dd, J = 9.3 / 1.5 Hz, 1 H). 3.61 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.44 (s, 9H). MS (ES⁺): 271 (M+H)⁺.

3-Bromo-2-metil-indolizina-6-carbonitrilo



Una solución de bromo (0.33 ml, 6.40 mmol, 1.0 equiv) en 10 ml de N,N-dimetilformamida se adiciona bajo una atmósfera de argón a 0 °C a una solución de 2-metil-indolizina-6-carbonitrilo (1.0 g, 6.40 mmol) en 5 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se calienta en un microondas, durante 3 minutos a 80 °C. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y solución acuosa concentrada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrae tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. La purificación del residuo vía cromatografía instantánea (hexano / EtOAc 4 : 1, + 0.2% de NEt₃) produce el compuesto base (1.0 g, 53%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 8.97 (t, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1H), 7.28 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 9.3 / 1.5 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 1.0 Hz, 3H). MS (ES⁺): 236 (M+H)⁺.

2-Metil-indolizina-6-carbonitrilo



Se adiciona 1-bromo-propan-2-ona (2.26 ml) bajo una atmósfera de argón a una solución de 5-ciano-2-metilpiridina (5.0 g, 41.9 mmol) en sulfolano (30 ml). La mezcla de reacción se agita, durante 48 horas a 45 °C, luego se diluye con EtOAc. La sal precipitada se filtra completamente y se disuelve en agua (50 ml). La solución acuosa se lava con EtOAc, luego se adiciona una solución acuosa al 10% de NaHCO₃ (30 ml), y la mezcla se calienta a reflujo, durante 1 hora. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se extrae tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. El residuo se purifica vía cromatografía instantánea (hexano / EtOAc 8 : 1, + 0.2% de NEt₃) para proporcionar el compuesto base (5.50 g, 84%). ¹H NMR (400 MHz, ds-DMSO): δ = 9.10 - 9.09 (m, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 6.90 (dd, J = 9.3 / 1.7 Hz, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 2.39 (s, 3H). MS (ES⁺): 157 (M+H)⁺.

Si siguiendo los procedimientos del Ejemplo 24, se pueden obtener los compuestos de fórmula C, en donde R_a, R_b, R₁ y R₂ son como se indica a continuación en la Tabla 3.

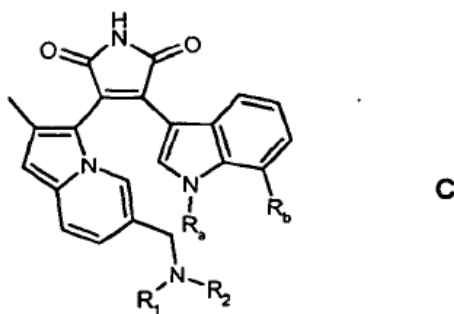
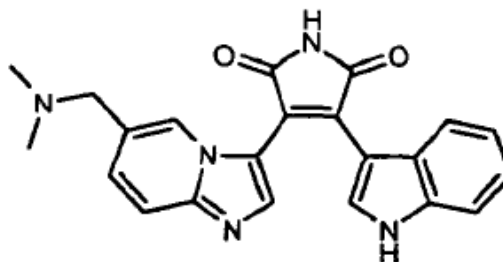
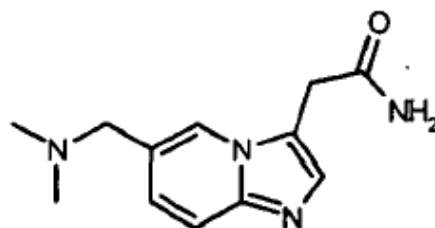


Tabla 3

	R ₁	R ₂	R _a	R _b	MS
25	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	MH ⁺ 413

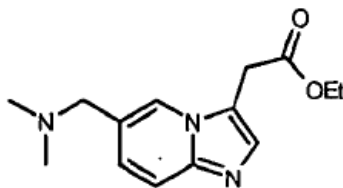
Ejemplo 26: 3-(6-Dimetilaminometil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona

5 Se adiciona gota a gota ter-butóxido de potasio (1.0 M en THF, 0.55 ml, 0.55 mmol, 2.7 equiv), a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón a una solución de éster metílico del ácido (1 H-indol-3-il)-oxo- acético (45 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv) y de 2-(6-dimetilaminometil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-acetamida (50 mg, 0.20 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5.0 ml, secado sobre tamices moleculares). La mezcla de reacción se agita, durante 30 minutos a 0 °C. A continuación se diluye con EtOAc y se vierte en una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Después de tres extracciones con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. El residuo se disuelve en N,N-dimetilformamida (5 ml), tratada con DBU (0.27 ml, 1.8 mmol, 8.9 equiv) y se calienta a 110 °C, durante 10 minutos. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae tres veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. La purificación del residuo vía HPLC preparativa produce el compuesto base (34 mg, 43%) como su sal trifluoroacetato. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 12.11 (s, 1 H), 11.27 (s, 1 H), 9.47 (br s, 1 H), 8.21 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.78 - 7.76 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz; 1 H), 7.29 (dd, J = 8.0 / 4.0 Hz, 1 H), 6.94 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.49 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.95 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.48 - 3.40 (m, 2H), 2.16 (s, 6H). MS (ES⁺): 386 (M+H)⁺.

2-(6-Dimetilaminometil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-acetamida

20 Se adiciona hidróxido de litio monohidrato (55 mg, 1.31 mmol, 1.5 equiv) a una solución de éster etílico del ácido (6-dimetilaminometil- imidazo[1,2-a]piridin-3-il)- acético (240 mg, 0.87 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (10 ml). Después de 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra *in vacuo*. El residuo se recoge en N,N-dimetilformamida (10 ml) y se trata con ácido trifluoroacético (0.34 ml, 4.5 mmol, 4.5 equiv). Se adiciona carbonildiimidazol (167 mg, 0.98 mmol, 1.0 equiv), y la mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 1 hora. Después de la eliminación del solvente, se adiciona amoníaco acuoso concentrado (10 ml) al ácido activado. La mezcla se agita a temperatura ambiente, durante 30 minutos. Los volátiles se eliminan *in vacuo*, y la purificación del residuo vía cromatografía instantánea (CH₂Cl₂ / MeOH 7:3) produce el compuesto base (186 mg, 76%). ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOH): δ= 8.31 (s, 1 H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1 H), 7.35 (dd, J = 9.0 / 1.5 Hz, 1 H), 3.95 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.42 (s, 6H). MS (ES⁺): 233 (M+H)⁺.

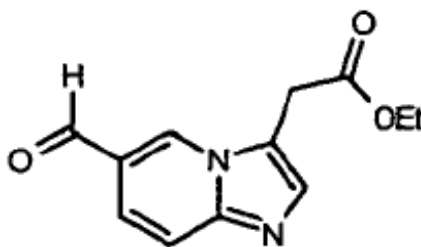
Éster etílico del ácido (6-dimetilaminometil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)- acético



5
10
15
20
25

Éster etílico del ácido (6-formil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)- acético (770 mg, 3.15 mmol) se disuelve en THF (10 ml) y se trata con un exceso de dimetilamina. La mezcla de reacción se agita, durante 16 horas a temperatura ambiente en un autoclave de acero inoxidable. Se adicionan una solución de cianoborohidruro de sodio (229 mg, 3.46 mmol, 1.1 equiv) en MeOH (1.0 ml) y ácido acético glacial (1.1 ml), y la solución se agita, durante 1 hora a 60 °C. La mezcla de reacción se diluye con agua y se ajusta a pH 8 - 9, mediante la adición de solución acuosa concentrada de NaHCO₃. La extracción con EtOAc, el lavado con salmuera, el secado sobre Na₂SO₄ y la eliminación del solvente produce el producto de reacción crudo. La purificación vía cromatografía instantánea (EtOAc / ciclohexano 4:1, + 0.2% de NEt₃) produce el compuesto base (242 mg, 29%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 - 7.74 (m, 1 H), 7.35 (dd, J = 9.3 / 1.0 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 6.99 (dd, J = 9.1 / 1.7 Hz, 1 H), 3.95 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 262 (M+H)⁺.

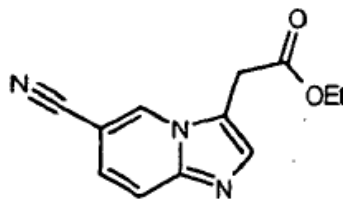
Éster etílico del ácido (6-formil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)- acético



15
20
25

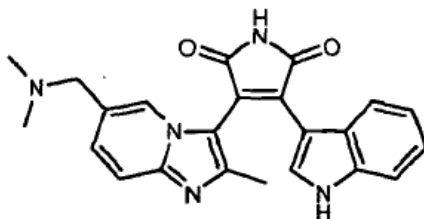
Éster etílico del ácido (6-ciano-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)- acético (1.80 g, 7.46 mmol) se disuelve en una mezcla de agua (5.0 ml), piridina (10 ml) y ácido acético glacial (5.0 ml). Se adicionan a temperatura ambiente, monohidrato de hipofosfito de sodio (6.03 g, 56.4 mmol, 8 equiv) y níquel Raney (aprox. 1.2 g). La mezcla de reacción se calienta a 75 °C, durante 1 h, se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de Celite. El filtrado se extrae tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. La purificación del residuo vía cromatografía instantánea (ciclohexano /EtOAc 1 : 1, +0.1 % de NEt₃) produce el compuesto base (770 mg, 42%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.01 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 1.30 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS (ES⁺): 233 (M+H)⁺.

Éster etílico del ácido (6-ciano-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)- acético

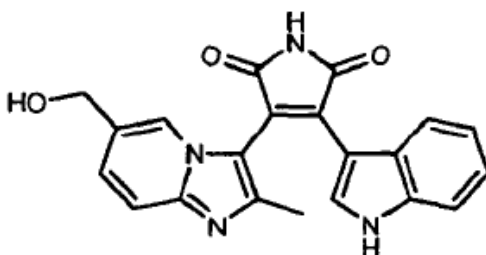


25

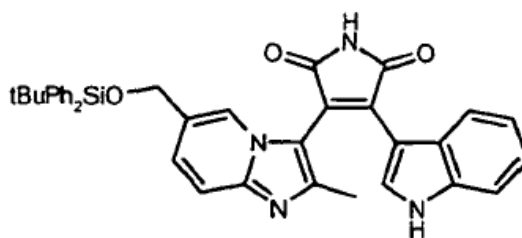
La 2-amino-5-cianopiridina (5.0 g, 39.9 mmol) y el etil-(E)-4-oxobutenoato (5.92 g, 43.9 mmol, 1.1 equiv) se disuelven en acetonitrilo (25 ml). La solución se calienta, durante 14 horas a 90 °C. Después del enfriamiento, los volátiles se eliminan *in vacuo*, y el residuo se purifica mediante cromatografía instantánea (gradiente hexano / EtOAc 100 : 0 a 50 : 50) para proporcionar el compuesto base (2.77 g, 29%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 9.17 - 9.15 (m, 1 H), 7.60 (dd, J = 9.3 / 1.0 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.37 (dd, J = 9.3 / 1.7 Hz, 1 H), 4.07 (s, 2H), 3.99 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 230 (M+H)⁺.

Ejemplo 27: 3-(6-Dimetilaminometil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona

5 Se adiciona anhídrido metanosulfónico (45 mg, 0.31 mmol, 4.0 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón a una solución de 3-(6-hidroximetil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (30 mg, 0.08 mmol) y de piridina (0.011 ml, 0.15 mmol, 2.0 equiv) en THF anhidro (5.0 ml). La mezcla de reacción se agita, durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de ácido clorhídrico acuoso 1M, la fase acuosa se extrae tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. El mesilato se disuelve en una solución de dimetilamina en EtOH (33%, 5.0 ml), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante 10 minutos. Se adiciona agua, y la mezcla se extrae tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. La purificación, mediante HPLC preparativa produce el compuesto base como su sal trifluoroacetato (24 mg, 77%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 12.12 (s, 1 H), 11.26 (s, 1 H), 8.18 (d, J = 3.2 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J = 9.3 / 1.2 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.93 (dt, J = 7.1 / 1.0 Hz, 1 H), 6.50 (dt, J = 7.6 / 1.0 Hz, 1 H), 5.89 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 4.11 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 3.91 (d, J = 11.7 Hz, 1 H), 2.48 (br s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.00 (br s, 3H). (ES⁺): 400 (M+H)⁺.

3-(6-Hidroximetil-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona

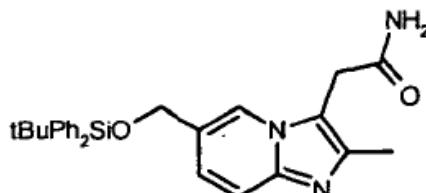
20 Una solución acuosa 4 M de ácido clorhídrico (5.0 ml) se adiciona a 3-[6-(ter-butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (180 mg, 0.29 mmol). La mezcla de reacción se agita, durante 24 horas a 45 °C. Después de la eliminación de los volátiles *in vacuo*, la purificación vía cromatografía instantánea (CH₂Cl₂ / MeOH 95 : 5) produce el compuesto base (90 mg, 82%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 11.94 (s, 1 H), 11.08 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J = 9.0 / 1.8 Hz, 1 H), 6.92 (dt, J = 7.8 / 1.0 Hz, 1 H), 6.46 (dt, J = 7.6 / 1.0 Hz, 1 H), 5.90 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.14 (t, J = 5.4 Hz, 1 H), 4.25 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 1.84 (s, 3H). (ES⁺): 373 (M+H)⁺.

25 3-[6-(ter-Butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona

30 Se adiciona gota a gota ter-butoxido de potasio (1.0 M en THF, 1.90 ml, 1.90 mmol, 3.0 equiv) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón a una solución de éster metílico del ácido (1H-Indol-3-il)-oxo- acético (192 mg, 0.93 mmol, 1.5 equiv) y de 2-[6-(ter-butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-acetamida (300 mg, 0.62 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5.0 ml, secado sobre tamices moleculares). La mezcla de reacción se

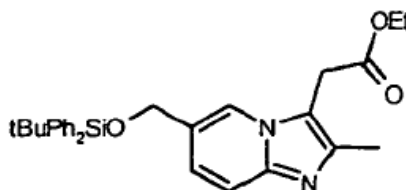
5 agita, durante 30 minutos a 0 °C, 30 minutos a temperatura ambiente y 1 hora a 45 °C. A continuación se diluye con EtOAc y se vierte en una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Después de tres extracciones con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. La purificación del residuo vía cromatografía instantánea (gradiente de hexano / EtOAc 50 : 50 a 20 : 80) produce el compuesto base (180 mg, 45%). MS (ES⁺): 611 (M+H)⁺.

2-[6-(ter-Butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-acetamida



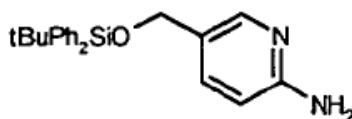
10 A -78 °C, se adiciona amoníaco (25 ml) al éster etílico del ácido [6-(ter-butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-acético (950 mg, 1.85 mmol) en un autoclave de vidrio. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, durante 48 horas. Después de la eliminación de los volátiles, el residuo se vuelve a recrystalizar a partir de éter dietílico para proporcionar el compuesto base (800 mg, 90%). MS (ES⁺): 458 (M+H)⁺.

Éster etílico del ácido [6-(ter-butil-difenil-silaniloximetil)-2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-acético



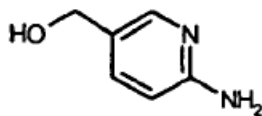
15 Se adicionan el éster etílico del ácido 3-bromo-4-oxo-pentanoico (1.77 g, 7.86 mmol, 2.0 equiv) y trietilamina (1.10 ml, 7.86 mmol, 2.0 equiv) a una solución de 5-(ter-butil-difenil-silaniloximetil)-piridin-2-ilamina en iso-propanol (10 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo, durante 5 horas. Después del enfriamiento, los volátiles se eliminan *in vacuo*. El residuo se recoge con agua y EtOAc. La fase acuosa se extrae tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. La purificación vía cromatografía instantánea (hexano / AcOEt 1 : 1 a 1 : 4) produce el compuesto base (1.10 g, 55%). MS (ES⁺): 487 (M+H)⁺.

5-(ter-Butil-difenil-silaniloximetil)-piridin-2-ilamina



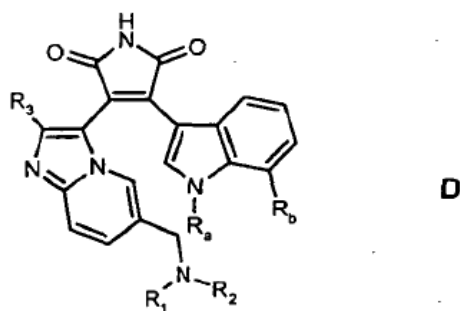
25 Etil-diisopropil-amina (1.47 ml, 8.4 mmol, 1.1 equiv) y ter-butil-difenilsilil cloruro (2.22 ml, 8.4 mmol, 1.1 equiv) se adicionan a una solución de (6-amino-piridin-3-il)-metanol (1.0 g, 7.65 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml). La mezcla de reacción se agita, durante 2 horas a temperatura ambiente, antes esta se diluye con agua y se extrae tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. El residuo se purifica vía cromatografía instantánea (EtOAc / hexano 1 : 1) para proporcionar el compuesto base (2.10 g, 72%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 7.78 (s, 1 H), 7.65 - 7.62 (m, 4H), 7.49 - 7.41 (m, 6H), 7.30 (dd, J = 8.4 / 2.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.87 (br s, 2H), 4.56 (s, 2H), 1.00 (s, 9H). MS (ES⁺): 363 (M+H)⁺.

(6-Amino-piridin-3-il)-metanol



- Se adiciona ácido sulfúrico concentrado (0.95 ml, 17.2 mmol, 0.5 equiv) a una solución de ácido 6-aminocotínico (5.0 g, 34.4 mmol) en etanol (50 ml). Después de calentar a reflujo, durante 16 horas, la mezcla de reacción se vierte cuidadosamente en una solución acuosa concentrada de Na₂CO₃. La fase acuosa se extrae tres veces con EtOAc.
- 5 Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. El residuo se disuelve en THF anhidro (25 ml). A -60 °C, se adiciona con cuidado hidruro de litio aluminio (2.68 g, 68.6 mmol, 3.0 equiv). La mezcla se calienta a 0 °C, y luego se somete a reflujo, durante 1 hora. Después del enfriamiento, se adicionan agua (1.5 ml) y solución acuosa NaOH 5N (1.5 ml). El precipitado se filtra completamente, y el filtrado se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica vía cromatografía instantánea (EtOAc / MeOH 95 : 5) para
- 10 proporcionar el compuesto base (2.15 g, 72%). ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 7.82 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 8.3 / 2.5 Hz, 1 H), 6.40 (dd, J = 9.3 / 1.0 Hz, 1 H), 5.77 (br s, 2H), 4.88 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 4.27 (d, J = 5.5 Hz, 2H). MS (ES⁺): 125 (M+H)⁺.

Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 26 y 27, se pueden obtener los compuestos de fórmula D, en donde R_a, R_b, R₁, R₂ y R₃ son como se indica a continuación en la Tabla 4.

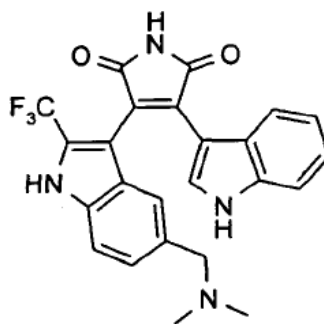


15

Tabla 4

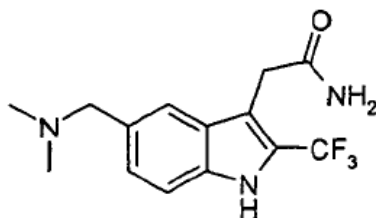
	R ₃	R ₁	R ₂	R _a	R _b	MS
28.	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	MH ⁺ 400
29.	H	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 386
30.	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	MH ⁺ 400
31.	CH ₃	H	CH ₃	H	H	MH ⁺ 386
32.	CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₃	MH ⁺ 400
33.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	MH ⁺ 414
34.	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	MH ⁺ 400
35.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	MH ⁺ 414
36.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 400

Ejemplos 37: 3-(5-Dimetilaminometil-2-trifluorometil-1H-indol-3-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona



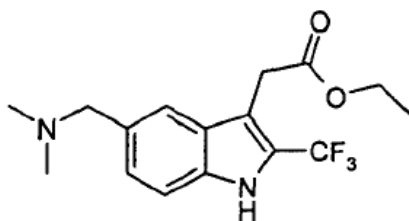
5 A una solución de 2-(5-dimetilaminometil-2-trifluorometil-1H-indol-3-il)acetamida (59.2 mg, 0.198 mmol) y éster metílico del ácido (1H-indol-3-il)-oxo- acético (60.3 mg, 0.297 mmol) en THF anhidro (4.0 mL) se le adiciona gota a gota una solución 1 M de t-BuOK en THF (0.989 mL) bajo una atmósfera de argón a 0 °C, seguido por la adición de DMF (1.0 mL). La mezcla de reacción resultante de color rojo profundo se agita, durante 1 h a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc, se lava con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se lava con salmuera. La capa acuosa se extrae con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran a presión reducida para proporcionar un sólido de color rojo. El producto crudo se disuelve en DMF (1.0 mL), DBU (300 mL) se adiciona, y la solución obtenida de esta manera se calienta, durante 5 min., a 100 °C. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se lava con salmuera. La capa acuosa se extrae con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran a presión reducida para proporcionar un sólido de color rojo. La purificación mediante cromatografía de columna instantánea (silica gel, EtOAc / ácido acético / agua 8 : 1 : 1) produce el compuesto base como un sólido de color naranja (11 mg, 0.024 mmol, 12 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ = 12.54 (bs, 1 H), 11.78 (bs, 1 H), 11.06 (bs, 1 H), 7.95 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.88 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.51 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.10 (sistema-AB: μA = 3.24 (d, J_{AB} = -12.4 Hz, 1 H), δB = 2.97 (d, J_{AB} = -12.4 Hz, 1H), 1.70 (s, 6H). MS (ES⁺): 453 (M(C₂₄H₁₉F₃N₄O₂)⁺H)⁺.

2-(5-Dimetilaminometil-2-trifluorometil-1H-indol-3-il)-acetamida



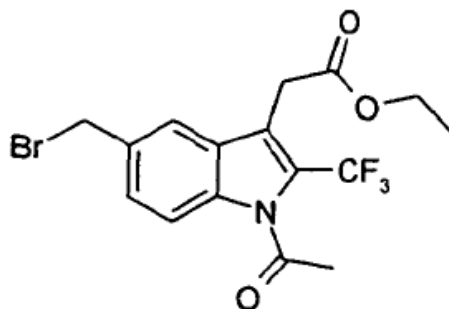
20 Una solución del éster etílico del ácido (5-dimetilaminometil-2-trifluorometil-1H-indol-3-il)- acético (200 mg, 0.609 mmol) en una mezcla de metanol (5 mL) y amoníaco líquido (30 mL) se agita, durante 6 días en un autoclave a 80 °C. Después de la evaporación cuidadosa del amoníaco, el solvente remanente se evapora *in vacuo* para proporcionar el compuesto base como un sólido de color rojo (182 mg, 0.609 mmol, 100 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ = 12.18 (bs, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.42 (bs, 1 H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.95 (bs, 1 H), 3.67 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.62 (s, 6H). MS (ES⁺): 248 (M(C₁₄H₁₇NO₃)+H)⁺. MS (ES⁺): 300 (M(C₁₄H₁₆F₃N₃O)+H)⁺.

Éster etílico del ácido (5-dimetilaminometil-2-trifluorometil-1H-indol-3-il)- acético



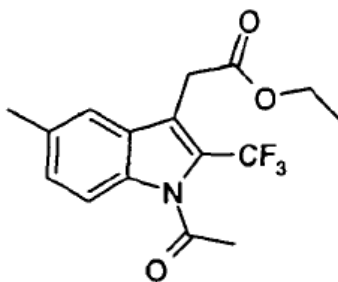
5 A una solución de éster etílico del ácido (1-acetil-5-bromometil-2-trifluorometil-1H-indol-3-il)- acético (378 mg, 0.93 mmol) en THF (16.0 mL) se le adiciona una solución al 33 % de dimetilamina en etanol (8.0 mL). La mezcla resultante de reacción se agita, durante 15 h a temperatura ambiente, seguido por la eliminación de los volátiles *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna instantánea (silica gel, CH₂Cl₂ / MeOH 9 : 1) para proporcionar el compuesto base como un sólido de color amarillo (303 mg, 0.92 mmol, 99 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ= 12.31 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.64 (s, 6H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 329 (M (C₁₆H₁₉F₃N₂O₂)+H)⁺.

Éster etílico del ácido (1-acetil-5-bromometil-2-trifluorometil-1H-indol-3-il)- acético



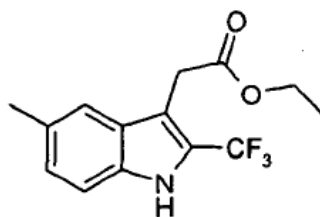
10 Una mezcla del éster etílico del ácido (1-acetil-5-metil-2-trifluorometil-1H-indol-3-il)- acético (3.25 g, 9.94 mmol), AIBN (408 mg, 2.49 mmol) y *N*-bromosuccinimida (1.77 g, 9.94 mmol) en tetraclorometano (50 mL) se calienta a 80 °C, durante 2 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna instantánea (silica gel, ciclohexano / EtOAc 9 : 1) para proporcionar el compuesto base como un sólido de color amarillo (2.44 g, 6.02 mmol, 61 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 7.88 (s, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.62 (s, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 423 (M(C₁₆H₁₅₇₉BrF₃NO₃)+H₂O)⁺.

Éster etílico del ácido (1-acetil-5-metil-2-trifluorometil-1H-indol-3-il)- acético



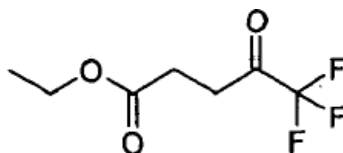
20 A una solución del éster etílico del ácido (5-metil-2-trifluorometil-1H-indol-3-il)- acético (4.90 g, 17.2 mmol) en DMF (25 mL) se le adiciona una suspensión de 60 % de NaH en aceite mineral (824 mg, 20.6 mmol). La mezcla de reacción se agita, durante 1 h a temperatura ambiente. Después del enfriamiento a 0 °C, se adiciona gota a gota acetilcloruro (1.84 mL, 25.8 mmol). La mezcla resultante de reacción se agita, durante 1 h a temperatura ambiente, se apaga con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se somete a partición entre agua y EtOAc. Las capas se separan y la fase acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran a presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. La purificación mediante cromatografía de columna instantánea (silica gel, ciclohexano / EtOAc 95 : 5) produce el compuesto base como un sólido de color amarillo (2.89 g, 8.83 mmol, 51 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ= 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1 H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.91 (q, *J* = 2.2 Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 345 (M(C₁₆H₁₆F₃NO₃)+H₂O)⁺.

Éster etílico del ácido (5-metil-2-trifluorometil-1H-indol-3-il)- acético



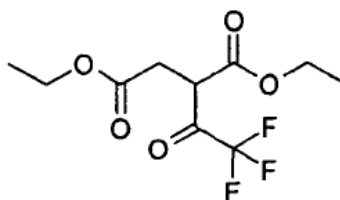
Una mezcla de éster etílico del ácido 5,5,5-trifluoro-4-oxo-pentanoico (6.00 g, 30.3 mmol) e hidrocloreuro de p-tolilhidrazina (4.80 g, 30.3 mmol) en etanol (25 mL) se enfría a 0 °C. La solución se satura con HCl gaseoso y se calienta a reflujo, durante 18 h bajo una atmósfera de argón. Después del enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentra por evaporación rotatoria. El residuo se somete a partición entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y EtOAc. Las capas se separan y la fase acuosa se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran a presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. La purificación mediante cromatografía de columna instantánea (silica gel, gradiente de ciclohexano / EtOAc 10 : 0 a 9 : 1) produce los compuestos base como cristales de color naranja (5.14 g, 18.0 mmol, 60 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 12.17 (bs, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 286 (M(C₁₄H₁₄F₃NO₂)+H)⁺.

Éster etílico del ácido 5,5,5-Trifluoro-4-oxo-pentanoico



En un matraz de fondo redondo con un cuello equipado con una cabeza de destilación y un enfriador, se calienta a 170 °C, una mezcla de éster dietílico del ácido 2-(2,2,2-trifluoroacetil)-succínico (54.6 g, 202 mmol) y ácido borónico (12.5 g, 202 mmol). El calentamiento se continua, durante 4 h, tiempo durante el cual, el etanol se destila gradualmente según se forma. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo y se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. El producto crudo se purifica por destilación (60 °C, 10 mbar) para proporcionar el compuesto base como un líquido incoloro (17.3 g, 87.3 mmol, 43 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 199 (M(C₇H₉F₃O₃)+H)⁺.

Éster dietílico del ácido 2-(2,2,2-trifluoro-acetil)-succínico



Bajo una atmósfera de argón, se adiciona gota a gota éster etílico ácido trifluoroacético (107 mL, 899 mmol), durante 30 min. A una suspensión de NaH al 60 % en aceite mineral (22.6 g, 940 mmol). La suspensión de color blanco resultante se calienta a 60 °C y se adiciona gota a gota éster etílico del ácido succínico (62.0 mL, 370 mmol), durante 5 h. La mezcla de reacción se calienta, durante 18 h a 65 °C, se enfría a temperatura ambiente y se adiciona con cuidado a una mezcla de hielo (130 mg) y una solución acuosa 6 M de H₂SO₄ (200 mL). La solución de color marrón oscuro se extrae dos veces con TBME y las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. El producto crudo se purifica mediante destilación de balón a balón (100-120 °C, 1 mbar), para proporcionar el compuesto base como un líquido de color amarillo pálido (77.9 g, 288 mmol, 78 %). MS (ES⁺): 271 (M(C₁₀H₁₃F₃O₅)+H)⁺.

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 37, se pueden obtener los compuestos de fórmula E en donde R_a, R_b, R_c, R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se indica a continuación en la Tabla 5.

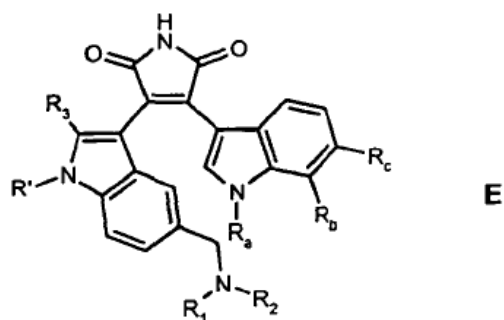
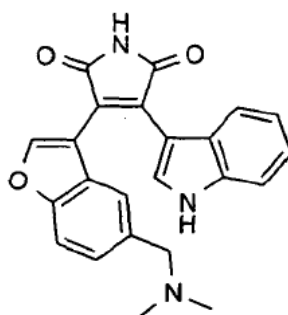


Tabla 5

	R ₃	R'	R ₁	R ₂	R _a	R _b	R _c	MS
38.	H	H	H	H	H	CH ₃	H	MH ⁺ 371
39.	H	H	H	H	H	H	H	MH ⁺ 357
40.	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	MH ⁺ 385
41.	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 399
42.	CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	MH ⁺ 467
43.	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 413
44.	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	MH ⁺ 413
45.	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	MH ⁺ 413
46.	CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 467
47.	CF ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃	MH ⁺ 467
48.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ F	CH ₃	H	H	MH ⁺ 431
49.	CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₂ F	H	CH ₃	H	MH ⁺ 431
50.	CH ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	MH ⁺ 399
51.	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 399
52.	CF ₃	H	H	-CHCH ₂ CH ₂ -	H	H	CH ₃	MH ⁺ 479
53.	CF ₃	H	H	-CHCH ₂ CH ₂ -	CH ₃	H	H	MH ⁺ 479
54.	CF ₃	H	H	CH ₃	H	CH ₃	H	MH ⁺ 453
55.	CF ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 453
56.	CF ₃	H	H	CH ₂ CH(CH ₂ CH ₂)	CH ₃	H	H	MH ⁺ 493
57.	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	MH ⁺ 471

(continuación)

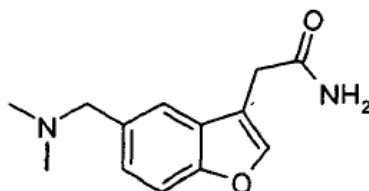
	R3	R'	R1	R2	Ra	Rb	Rc	MS
58.	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 457
59.	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 471
60.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 427
61.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	MH ⁺ 427

Ejemplo 62: 3-(5-Dimetilaminometil-benzofuran-3-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona

5

A una solución de 2-(5-dimetilaminometil-benzofuran-3-il)-acetamida (91 mg, 0.39 mmol) y éster metílico del ácido (1H-indol-3-il)-oxoacético (119 mg, 0.59 mmol) en THF anhidro (5.0 mL) se le adiciona gota a gota una solución 1 M de t-BuOK en THF (1.6 mL) bajo una atmósfera de argón a 0 °C. La mezcla de reacción resultante de color rojo profundo se agita, durante 5 min. a 0 °C y 30 min. a temperatura ambiente seguido por la partición entre salmuera y EtOAc. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran a presión reducida para proporcionar un sólido de color naranja. La purificación mediante cromatografía de columna instantánea (silica gel, EtOAc / ácido acético / agua 7 : 1 : 1) produce el compuesto base como un sólido de color naranja (91.4 mg, 0.237 mmol, 63 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ = 11.90 (bs, 1H), 11.06 (bs, 1H), 8.28 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.94 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.60 (s, 1H), 2.98 (s, 2H), 1.69 (s, 6H). MS (ES⁺): 386 (M(C₂₃H₁₉N₃O₃)+H)⁺.

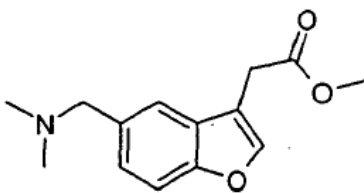
15

2-(5-Dimetilaminometil-benzofuran-3-il)-acetamida

Una solución del éster metílico del ácido (5-dimetilaminometil-benzofuran-3-il)-acético (170 mg, 0.69 mmol) en una mezcla de metanol (15 mL) y amoníaco líquido (15 mL) se agita, durante 2 días en un autoclave a 60 °C. Después de la evaporación cuidadosa del amoníaco, el solvente remanente se evapora *in vacuo* para proporcionar el compuesto base como un aceite de color amarillo (160 mg, 0.69 mmol, 100 %). MS (ES⁺): 233 (M(C₁₃H₁₆N₂O₂)+H)⁺.

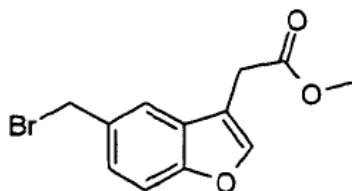
20

Éster metílico del ácido (5-dimetilaminometil-benzofuran-3-il)-acético



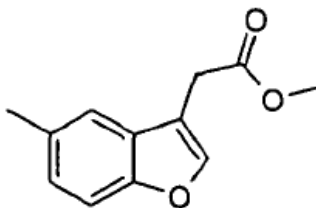
- 5 A una solución del éster metílico del ácido (5-bromometil-benzofuran-3-il)- acético (198 mg, 0.70 mmol) en THF (4.0 mL) se le adiciona una solución 5.6 M de dimetilamina en etanol (1.0 mL). La mezcla de reacción resultante se agita, durante 2 h a temperatura ambiente, se filtra a través de un microfiltro (25 mm) y el filtrado se concentra a presión reducida para proporcionar el compuesto base como un aceite de color amarillo (170 mg, 0.69 mmol, 98 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ = 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1 H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.24 (s, 3H). MS (ES^+): 248 ($\text{M}(\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3)+\text{H}$) $^+$.

Éster metílico del ácido (5-bromometil-benzofuran-3-il)- acético

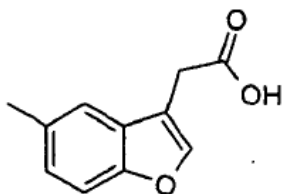


- 10 A una solución del éster metílico del ácido 5-metil-benzofuran-3-il)- acético (3.1 g, 15.0 mmol) en tetraclorometano (200 mL) se le adiciona *N*-bromosuccinimida (2.80 g, 15.0 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 45 °C, durante 1.5 h, bajo irradiación simultánea, mediante una lámpara UV de 300 W. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna instantánea (silica gel, ciclohexano / EtOAc 98 : 2) para proporcionar el compuesto base como cristales de color amarillo (0.67 g, 2.37 mmol, 16 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ = 7.68 (s, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.67 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 2H).
- 15

Éster metílico del ácido (5-metil-benzofuran-3-il)- acético

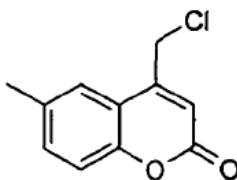


- 20 El ácido 5-metil-benzofuran-3-il)- acético (8.9 g, 47.0 mmol) se suspende en una solución 1.25 M de HCl en metanol (200 mL) y la mezcla de reacción resultante se calienta, durante 2 h a reflujo. Después de la evaporación de los volátiles vía evaporación rotatoria, el residuo se purifica mediante cromatografía de columna instantánea (silica gel, ciclohexano / EtOAc 98 : 2) para proporcionar el compuesto base como un aceite incoloro (8.80 g, 41.3 mmol), 92 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ = 7.61 (s, 1 H), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.48 (s, 3H).
- 25
- Ácido (5-metil-benzofuran-3-il)- acético



4-clorometil-6-metil-cromen-2-ona (10.4 g, 50.0 mmol) se suspende en una solución acuosa 1.0 M de NaOH (400 mL). La mezcla de reacción se calienta bajo reflujo, durante 30 min., hasta que una solución clara se obtiene. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo y se neutraliza con cuidado con una solución acuosa 2 M de HCl (200 mL). Más de una solución acuosa 2 M de HCl se adiciona hasta que un precipitado de color blanco, se forma (pH < 5). El precipitado se recolecta por filtración con succión, se lava con una pequeña cantidad de una solución acuosa 1 M de HCl y se seca *in vacuo* a 50 °C, para proporcionar el compuesto base como un polvo de color blanco (9.94 g, 47 mmol, 94 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 7.63 (s, 1 H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.48 (s, 3H).

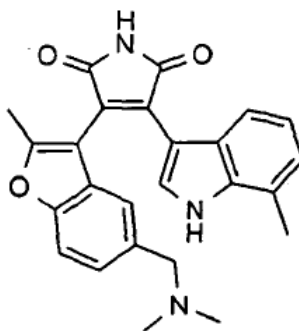
10 **4-Clorometil-6-metil-cromen-2-ona**



A una mezcla de 4-metilfenol (21.6 g, 200 mmol) y éster etílico del ácido 4-cloro-3-oxo-butírico (32.9 g, 200 mmol), se le adiciona gota a gota durante 30 min., a 0 °C una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (180 mL) y agua (60 mL). La solución clara resultante se agita, durante 18 h a temperatura ambiente, tiempo durante el cual, se forma un precipitado de color blanco. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo picado (1 kg) y el precipitado formado se recolecta, se lava con agua y se seca *in vacuo* a 50 °C, para producir el compuesto base como un polvo de color blanco (35.8 g, 172 mmol, 86 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 7.45 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.69 (s, 1 H), 2.46 (s, 3H).

15

Ejemplo 63: 3-(5-Dimetilaminometil-2-metil-benzofuran-3-il)-4-(7-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona



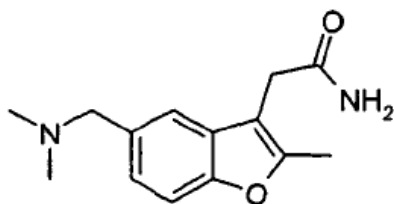
20

A una solución de 2-(5-dimetilaminometil-2-metil-benzofuran-3-il)-acetamida (111 mg, 0.406 mmol) y éster metílico del ácido (7-metil-1H-indol-3-il)-oxo- acético (132 mg, 0.608 mmol) en THF anhidro (4.0 mL), se le adiciona gota a gota una solución 1 M de *t*-SuOK en THF (2.0 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante de color rojo profundo se agita, durante 1 h a 0 °C, se diluye con EtOAc, se lava con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se lava con salmuera. Las fases acuosas combinadas se extraen con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran a presión reducida para proporcionar un sólido de color naranja. La purificación mediante cromatografía de columna instantánea (silica gel, EtOAc / ácido acético / agua 7 : 1 : 1) produce el compuesto base como un sólido de color naranja (122 mg, 0.295 mmol, 73 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 298 K): δ= 11.88 (bs, 1 H), 11.07 (bs, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 6.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 6.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 1 H), 6.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 3.40-3.16 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.12 (s, 2H), 1.84 (s, 6H). MS (ES⁺): 414 (M(C₂₅H₂₃N₃O₃)+H)⁺.

25

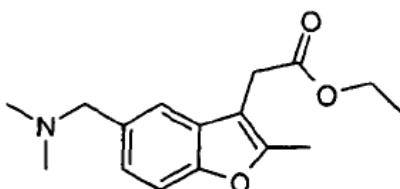
30

2-(5-Dimetilaminometil-2-metil-benzofuran-3-il)-acetamida



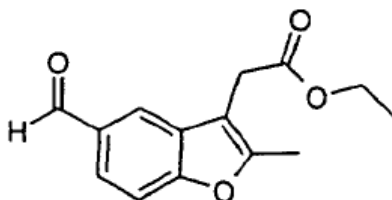
5 Una solución de éster etílico del ácido (5-dimetilaminometil-2-metil-benzofuran-3-il)- acético (744 mg, 2.70 mmol) en una mezcla de metanol (5 mL) y amoníaco líquido (40 mL) se agita, durante 3 días en un autoclave a 70 °C. Después de la evaporación cuidadosa del amoníaco, el solvente remanente se evapora *in vacuo* para proporcionar el compuesto base como un sólido de color beige (662 mg, 2.42 mmol, 90 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δ = 7.48 (bs, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 6.93 (bs, 1 H), 3.45 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.15 (s, 6H). MS (ES⁺): 247 (M (C₁₆H₁₄O₄)+H)⁺.

Éster etílico del ácido (5-dimetilaminometil-2-metil-benzofuran-3-il)- acético



10 A una solución de éster etílico del ácido (5-formil-2-metil-benzofuran-3-il)- acético (1.00 g, 4.06 mmol) en etanol anhidro (25 mL) se le adiciona una solución 5 M de dimetilamina en etanol (4.1 mL). La mezcla resultante de reacción se agita, durante 18 h a temperatura ambiente. Se adicionan ácido acético (1.4 mL) y NaBH₃CN (279 mg, 4.22 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calienta a 50 °C, durante 4h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente los solventes se eliminan mediante evaporación rotatoria. El residuo se recoge en agua, se basifica (pH = 8) con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna instantánea (silica gel, gradiente de diclorometano / metanol 10 : 0 a 9 : 1) para proporcionar el compuesto base como un aceite incoloro (744 mg, 2.70 mmol, 67 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 298 K): δ = 7.39 (s, 1 H), 7.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 6H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). MS (ES⁺): 276 (M(C₁₆H₂₁NO₃)+H)⁺.

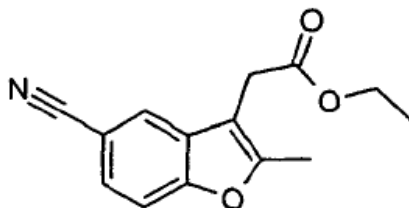
Éster etílico del ácido (5-formil-2-metil-benzofuran-3-il)- acético



25 Una mezcla de éster etílico del ácido (5-ciano-2-metil-benzofuran-3-il)- acético (4.31 g, 17.7 mmol), NaPH₂O₂·H₂O (14.99 g, 141 mmol) y níquel Raney (3.06 g, 35.4 mmol) en una mezcla de agua (50 mL), ácido acético (50 mL) y piridina (100 mL) se calienta, durante 2 h a 100 °C, bajo una atmósfera de argón. Después del enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtra sobre hyflo y el filtrado se concentra por evaporación rotatoria. El residuo se somete a partición entre agua y TBME, las capas se separan y la fase acuosa se extrae con TBME. Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa 1 M de HCl, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Después del secado sobre Na₂SO₄ y la evaporación del solvente *in vacuo* el producto crudo se obtiene como un aceite de color marrón. Además la purificación mediante cromatografía de columna instantánea (silica gel gradiente de ciclohexano / EtOAc 100 : 0 a 6 : 1) produce el compuesto base como cristales incoloros

(2.59 g, 10.5 mmol, 60 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ = 10.08 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES^+): 247 ($\text{M}(\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4)+\text{H}$) $^+$.

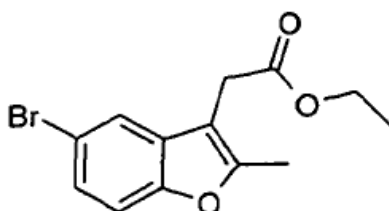
Éster etílico del ácido (5-ciano-2-metil-benzofuran-3-il)- acético



5

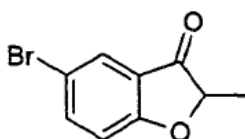
Una mezcla de éster etílico del ácido (5-bromo-2-metil-benzofuran-3-il)- acético (6.8 g, 22.9 mmol) y CuCN (3.1 g, 34.3 mmol) en DMF anhidra (20 mL) se calienta, durante 16 h a reflujo (165 °C), bajo una atmósfera de argón. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se adiciona una solución de NaCN (5.8 g, 114 mmol) en agua (30 mL). La mezcla de reacción se somete a partición entre agua y tolueno, las capas se separan y la fase acuosa se extrae con tolueno. Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa al 10% de NaCN y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y concentran a presión reducida para proporcionar el compuesto base como un sólido de color marrón (4.31 g, 17.7 mmol, 77 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ = 7.82 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.51-7.43 (m, 2H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES^+): 244 ($\text{M}(\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3)+\text{H}$) $^+$.

15 Éster etílico del ácido (5-bromo-2-metil-benzofuran-3-il)- acético



Una mezcla de 5-bromo-2-metil-benzofuran-3-ona (6.8 g, 29.9 mmol) y éster etílico del ácido (trifenil-fosfanilideno)-acético (17.4 g, 44.9 mmol) en tolueno anhidro se calienta, durante 40 h a 120 °C bajo una atmósfera de argón. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, los volátiles se eliminan por evaporación rotatoria. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna instantánea (silica gel, gradiente de ciclohexano / EtOAc 100 : 0 a 90 : 10) para proporcionar una mezcla de dos productos regioisoméricos. La mezcla del producto (7.1 g, 31.3 mmol) se disuelve en una solución 1.25 M de HCl en etanol y se calienta a reflujo, durante 1 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente el solvente se elimina por evaporación rotatoria, para producir el compuesto base como un aceite de color amarillo pálido (6.9 g, 23.2 mmol, 78 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ = 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES^+): 297 ($\text{M}(\text{C}_{13}\text{H}_{13}^{79}\text{BrO}_3)+\text{H}$) $^+$.

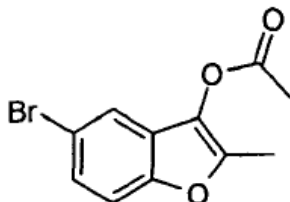
5-Bromo-2-metil-benzofuran-3-ona



30 Una suspensión del ácido acético 5-bromo-2-metil-benzofuran-3-il éster (18.9 g, 70.4 mmol) en metanol (232 mL) y una solución acuosa 1 M de HCl (44 mL) se calienta bajo reflujo (75 °C), durante 7 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentra por evaporación rotatoria. El residuo se diluye con agua y se extrae tres veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan

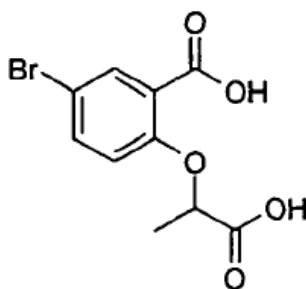
sobre Na_2SO_4 , se filtran y concentran a presión reducida para proporcionar el compuesto base como un aceite de color amarillo (14.7 g, 64.7 mmol, 92 %). MS (ES^+): 227 ($\text{M}(\text{C}_9\text{H}_7^{79}\text{BrO}_2) + \text{H})^+$.

Éster del ácido acético 5-bromo-2-metil-benzofuran-3-il



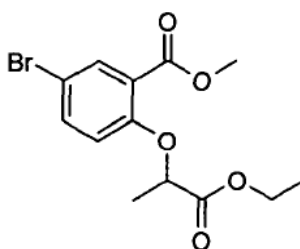
- 5 Una mezcla de ácido 5-bromo-2-(1-carboxi-etoxi)-benzoico (31.2 g, 108 mmol), anhídrido acético (216 mL) y acetato de sodio anhidro (21.8 g, 266 mmol) se calienta bajo reflujo (150 °C), durante 4 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla de reacción se apaga con cuidado con agua congelada (500 mL). Un precipitado de color blanco que se forma, se recolecta por filtración con succión, se lava a fondo con agua y se seca *in vacuo* a 45 °C, para proporcionar el compuesto base como un polvo de color blanco (19.0 g, 70.6 mmol, 65 %). MS (ES^+): 269 ($\text{M}(\text{C}_{11}\text{H}_9^{79}\text{BrO}_3) + \text{H})^+$.
- 10

Ácido 5-bromo-2-(1-carboxi-etoxi)-benzoico



- 15 Una solución de éster metílico del ácido 5-bromo-2-(1-etoxicarbonil-etoxi)-benzoico (41.1 g, 124 mmol) en una mezcla de THF (250 mL), MeOH (250 mL) y una solución acuosa 5 M de NaOH (300 mL) se calienta bajo reflujo (85 °C), durante 16 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente la suspensión resultante se concentra por evaporación rotatoria. El residuo se disuelve en agua y se acidifica con una solución acuosa concentrada de HCl bajo enfriamiento con hielo. La fase acuosa se extrae dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y concentran a presión reducida para proporcionar el compuesto base como un sólido de color beige (31.5 g, 109 mmol, 88 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 298 K): δ = 13.04 (bs, 2H), 7.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.90 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS (ES^+): 289 ($\text{M}(\text{C}_{10}\text{H}_9^{79}\text{BrO}_5) + \text{H})^+$.
- 20

Éster metílico del ácido 5-bromo-2-(1-etoxicarbonil-etoxi)-benzoico



- 25 Una mezcla de éster metílico del ácido 5-bromo-2-hidroxi-benzoico (25.0 g, 103 mmol), éster etílico del ácido 2-bromopropionico (18.6 g, 103 mmol) y carbonato de potasio (50.2 g, 360 mmol) en acetona (500 mL) se calienta bajo reflujo, durante 24 h. La mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se concentra por evaporación rotatoria. El residuo se disuelve en diclorometano y se lava dos veces con agua. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y

concentra a presión reducida para proporcionar el compuesto base como un aceite incoloro (34.1 g, 103 mmol, 100 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ = 7.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.71 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H). MS (ES_+): 331 ($\text{M}(\text{C}_{13}\text{H}_{15}^{79}\text{BrO}_5)+\text{H}$) $^+$.

- 5 Siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 62 y 63, se pueden obtener los compuestos de fórmula F, en donde R_a , R_b , R_c , R_1 , R_2 , y R_3 son como se indica a continuación en la Tabla 6.

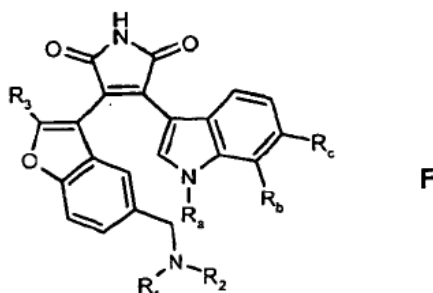


Tabla 6

	R_3	R_1	R_2	R_a	R_b	R_c	MS
64.	H	CH_3	CH_3	H	H	H	MH^+ 386
65.	H	CH_3	CH_3	H	CH_3	H	MH^+ 400
66.	H	H	$-\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$	CH_3	H	H	MH^+ 412
67.	H	H	$-\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$	H	CH_3	H	MH^+ 412
68.	H	H	$-\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$	H	H	CH_3	MH^+ 412
69.	H	H	CH_3	CH_3	H	H	MH^+ 386
70.	CH_3	CH_3	CH_3	CH_3	H	H	MH^+ 414
71.	CH_3	CH_3	CH_3	H	CH_3	H	MH^+ 414

- 10 Los compuestos de la invención, i.e. de fórmula (I), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, muestran valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo inhibición de la actividad de la Proteína Quinasa (PKC), por ejemplo isoformas de PKC como α , β , δ , ϵ , η o θ , en particular las isoformas α y β .

- 15 En otra modalidad de la invención, los compuestos de la invención, i.e. de fórmula (I), en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable inhiben la activación y proliferación de la célula T, por ejemplo mediante la inhibición de la producción por células T o citoquinas, por ejemplo IL-2, mediante la inhibición de la respuesta proliferativa de células T a citoquinas, por ejemplo IL-2, por ejemplo como se indica en pruebas in vitro e in vivo y por lo tanto son indicados para terapia.

A. In vitro

1. Ensayo de la proteína quinasa C

- 20 Los compuestos de la invención se ensayaron por su actividad en las diferente isoformas de PKC de acuerdo con el siguiente método. El ensayo se realiza en una placa de microtitulación de 384 pozos blanca con fondo transparente con superficie no vinculante. La mezcla de reacción (25 μl) contiene 1.5 μM de un sustrato aceptor tridecapéptido que mimetiza la secuencia seudo sustrato de PKC α con el reemplazo Ala \rightarrow Ser, ^{33}P -ATP 10 μM , $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ 10 mM, CaCl_2 0.2 mM, PKC en una concentración de proteína que varía de 25 a 400 ng/ml (dependiendo del isotipo

5 utilizado), vesículas lipídicas (que contienen 30% molar de fosfatidilserina, 5% molar de DAG y 65% molar de fosfatidilcolina) a una concentración final de lípido de 0.5 mM, en solución reguladora Tris-HCl 20mM pH 7.4 + 0.1% de BSA. La incubación se realiza durante 60 min a temperatura ambiente. La reacción se detiene por la adición de 50 ml de mezcla de parada (EDTA 100 mM, ATP 200 mM, 0.1% de Triton X-100, 0.375 mg/pozo perlas SPA recubiertas con estreptavidina en solución salina regulada de fosfato w/o Ca, Mg. Después de 10 min de incubación a temperatura ambiente, la suspensión se centrifuga durante 10 min a 300g. La radioactividad incorporada se mide en un contador Trilux durante 1 min. La medida de IC₅₀ se realiza sobre una base rutinaria, mediante la incubación de una dilución en serie de inhibidor a concentraciones que varían entre 1-1000 µM. Los valores de IC₅₀ se calculan a partir de la gráfica por ajuste de la curva con el software XL fit®.

10 2. Ensayo de Proteína Quinasa Cθ

La PKCθ recombinante humana se utiliza bajo las condiciones de ensayo como se describe anteriormente. En este ensayo, los compuestos de la invención, por ejemplo los compuestos de fórmula I, inhiben PKC θ con una IC₅₀ ≤ µM.

3. Ensayo de Proteína Quinasa Cα

15 La PKCα recombinante humana se obtiene de Oxford Biomedical Research y se utiliza bajo las condiciones de ensayo como se describe anteriormente en la Sección A.1. En este ensayo, los compuestos de la invención inhiben PKCα con una IC₅₀ ≤ 1 µM. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 6 inhibe PKCα con una IC₅₀ de 1.4 nM; el compuesto del ejemplo 51 con una IC₅₀ de 0.3 nM.

4. Ensayo de Proteína Quinasa Cβ1

20 La PKCβ1 recombinante humana se obtiene de Oxford Biomedical Research y se utiliza bajo las condiciones de ensayo como se describe anteriormente en la Sección A.1. En este ensayo, los compuestos de la invención inhiben PKCβ1 con una IC₅₀ ≤ 1 µM, por ejemplo el compuesto del ejemplo 24, inhibe PKCβ1 con una IC₅₀ 18.2 nM; el compuesto del ejemplo 47 con una IC₅₀ de 0.9 nM.

5. Ensayo de Proteína Quinasa Cδ

25 La PKCδ recombinante humana se obtiene de Oxford Biomedical Research y se utiliza bajo las condiciones de ensayo como se describe anteriormente en la Sección A.1. En este ensayo, los compuestos de la invención inhiben PKCδ con una IC₅₀ ≤ 1 µM.

6. Ensayo de Proteína Quinasa Cε

30 La PKCε recombinante humana se obtiene de Oxford Biomedical Research y se utiliza bajo las condiciones de ensayo como se describe anteriormente en la Sección A.1. En este ensayo, los compuestos de fórmula (I), (II) y (III), inhiben PKCε con una IC₅₀ ≤ 1 µM.

7. Ensayo de Proteína Quinasa Cη

35 La PKCη recombinante humana se obtiene de PanVera y se utiliza bajo las condiciones de ensayo como se describe anteriormente en la Sección A.1. En este ensayo, los compuestos de la invención inhiben PKCη con una IC₅₀ ≤ 1 µM.

8. Ensayo de coestimulación de CD28

40 El ensayo se realiza con células Jurkat transfectadas con una construcción de gen indicador/promotor interleucina-2 humana como se describe por Baumann G et al. in Transplant. Proc. 1992;24:43-8, the β-galactosidase reporter gene being replaced by the luciferase gene (de Wet J., et al., Mol. Cell Biol. 1987, 7(2), 725-737). Las células se estimulan por anticuerpos acoplados de fase sólida o acetato de forbol miristato (PMA) y el ionoforo de Ca⁺⁺ ionomicina de la siguiente manera. Para la estimulación mediada de anticuerpo, placas de microtitulación Microlite TM1 (Dynatech) se cubren con 3 µg/ml de anticuerpos Fc IgG de cabra anti-ratón (Jackson) en 55 µl de solución salina regulada con fosfato (PBS) por pozo, durante tres horas a RT. Las placas se bloquean después de eliminar los anticuerpos por incubación con albúmina de suero de bovino al 2% (BSA) en PBS (300 µl por pozo), durante 2 horas a RT. Después de lavar tres veces con 300 µl de PBS por pozo, se adicionan como anticuerpos estimulantes 10 ng/ml de anticuerpos receptor de anti-célula T (WT31, Becton & Dickinson) y 300 ng/ml de anticuerpos anti-CD28 (15E8) en 50 µl de BSA/PBS al 2% y se incuban durante la noche a 4°C. Finalmente las placas se lavan tres veces con 300 µl de PBS por pozo. Siete de tres diluciones en serie de los compuestos de prueba por duplicado en medio

de ensayo (RPMI 1640/10% de suero fetal bovino (FCS) que contiene 2-mercaptoetanol 50 μM , 100 unidades/ml de penicilina y 100 $\mu\text{g/ml}$ 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 CO_2 . A continuación 100 μl de esta mezcla que contiene 1×10^5 células se transfieren a las placas de ensayo recubiertas con anticuerpo. En paralelo 100 μl se incuban con 40 ng/ml de PMA e ionomicina 2 μM . Después de la incubación durante 5.5 horas a 37°C en 5% de CO_2 , el nivel de luciferasa se determina mediante la medición de la bioluminiscencia. Las placas se centrifugan durante 10 min a 500 g y el sobrenadante se elimina por parpadeo. Se adiciona la solución reguladora de lisis que contiene Tris-fosfato 25 mM, pH 7.8, DTT 2 mM, ácido 1.2-diaminociclohexano-N,N,N',N-tetraacético 2 mM, 10% (v/v) de glicerol y 1% (v/v) de Triton X-100 (20 μl por pozo). Las placas se incuban a RT, durante 10 minutos bajo agitación constante. La actividad de luciferasa se evalúa con un lector de bioluminiscencia (Labsystem, Helsinki, Finland) después de la adición automática de 50 μl por pozo de solución reguladora de reacción de luciferasa que contiene Tricina 20 mM, $(\text{MgCO}_3)_4\text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 1.07 mM, MgSO_4 2.67 mM, EDTA 0.1 mM, DTT 33.3 mM, coenzima A 270 μM , luciferina 470 μM (Chemie Brunschwig AG), ATP 530 μM , pH 7.8. El tiempo de retraso es 0.5 segundos, el tiempo de medición total es 1 o 2 segundos. Los valores de control bajo son unidades de luz de células receptor anti-célula T - o PMA-estimulada, los controles altos son de células receptor anti-célula T /anti-CD28- o PMA/ionomicina estimulada 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 porcentaje de inhibición del control alto. La concentración de los compuestos de prueba que resulta en 50% de inhibición (IC_{50}) se determina a partir de las curvas dosis-respuesta. En este ensayo, los compuestos de fórmula I, inhiben las células Jurkat anti-célula T receptor/anti-CD28 y PMA/ionomicina estimulada con una $\text{IC}_{50} \leq 1 \mu\text{M}$.

9. Reacción Mixta de Linfocitos Alogénicos (MLR)

La MLR de dos vías se realiza de acuerdo con procedimientos estándar (J. Immunol. Methods, 1973, 2, 279 and Meo T. et al., Immunological Methods, New York, Academic Press, 1979, 227-39). En resumen, las células de bazo de ratones CBA y BALB/c (1.6×10^5 células de cada cepa por pozo en placas de microtitulación 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 $\mu\text{g/ml}$ de estreptomina (Gibco BRL, Basel, Switzerland), 2-mercaptoetanol 50 μM (Fluka, Buchs, Switzerland) y los compuestos se diluyen en serie. Se llevan a cabo, siete de etapas de dilución de tres veces por duplicado por compuesto de prueba. Después de cuatro días de incubación, se adiciona 1 μCi ^3H -timidina. Las células se cultivan después de un periodo de incubación de cinco horas adicionales, y la ^3H -timidina incorporada se determina de acuerdo con procedimientos estándar. Los valores de fondo (control bajo) de la 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. Se calcula el porcentaje de inhibición por las muestras, y se determinan las concentraciones requeridas para un 50% de inhibición (valores de IC_{50}).

Resultados

Los compuestos de la invención por lo general pueden mostrar una selectividad de alrededor de 10 veces, también por lo general alrededor de 20 veces, y por lo general alrededor de 100 veces, para las isoformas de PKC α y β , y opcionalmente θ , sobre una o más de las otras isoformas de PKC, por ejemplo sobre una o más isoformas de PKC seleccionadas de δ , ϵ y η , por lo general sobre la isoforma de PKC δ , también por lo general sobre the isoformas de PKC ϵ y η generalmente sobre las isoformas de PKC δ , ϵ y η .

La selectividad de las isoformas α , β o θ de la PKC sobre una o más de las otras isoformas de PKC, se puede determinar mediante la comparación de la IC_{50} del compuesto de la PKC α , β o θ con la IC_{50} del compuesto de las otras isoformas de PKC, por ejemplo δ , ϵ , η . Dicha selectividad se puede determinar calculando la relación de IC_{50} del compuesto de las isoformas de PKC δ , ϵ o η con la IC_{50} del compuesto de la PKC α , β o θ .

Los valores de IC_{50} se pueden obtener, por ejemplo, de acuerdo con el ensayo de PKC descrito a continuación.

Por lo general, los compuestos de la invención pueden mostrar un valor de IC_{50} , de las PKCs α y β , y opcionalmente θ , de $\leq 1 \mu\text{M}$, preferiblemente $\leq 100\text{nM}$, más preferiblemente $\leq 50\text{nM}$, incluso más preferiblemente $\leq 25 \text{ nM}$ en el ensayo mencionado anteriormente en este documento.

B. In vivo

Trasplante de Corazón de Rata

La combinación de la cepa utilizada: Male Lewis (haplotipo RT^1) y BN (haplotipo RT^1). Los animales se anestesian utilizando isoflurano por inhalación. Después de la heparinización de la rata donante a través de la vena cava inferior abdominal con desangramiento simultáneo vía la aorta, se abre el tórax y el corazón se enfría rápidamente. La aorta se liga y divide distal a la primera rama y el tronco branquiocefálico se divide en la primera bifurcación. La

arteria pulmonar izquierda se liga y divide y el lado derecho se divide pero se deja abierto. Todos los otros vasos se diseccionan, ligan y dividen y el corazón donante se retira en solución salina helada.

5 El receptor se prepara por disección y sujeción cruzada de la aorta abdominal infra-renal y la vena cava. El injerto se implanta con anastomosis de extremo a lado, utilizando sutura monofilamento 10/0, entre el tronco branquiocefálico donante y la aorta receptor y la arteria pulmonar derecha del donante con la vena cava del receptor. Las pinzas se retiran, el injerto atado retroabdominalmente, los contenidos abdominales se lavan con solución salina caliente y el animal se cierra y se deja recuperar bajo una lámpara de calentamiento. La supervivencia del injerto se monitoriza por palpación diaria del corazón del donante latiendo a través de la pared abdominal. Se considera que el rechazo es completo cuando el latido del corazón se detiene. Se obtienen incrementos de supervivencia del injerto, en los animales tratados con un compuesto de la invención, administrado por vía oral a una dosis diaria de 1 a 30 mg/kg de bid.

Modelo Huésped v. Injerto

15 Las células de bazo (2×10^7) a partir de ratas Wistar/F se inyectan por vía subcutánea en la almohadilla de la pata trasera derecha de ratas híbridas (Wistar/F x Fischer 344) F_1 . La almohadilla de la pata izquierda se deja sin tratar. Los animales se tratan con los compuestos de prueba, durante 4 días consecutivos (0-3). Los ganglios linfáticos poplíteos se retiran el día 7, y se determinan las diferencias en peso entre los dos nódulos linfáticos correspondientes. Los resultados se expresan como la inhibición de ampliación de los nódulos linfáticos (dados en porcentaje) comparando las diferencias en peso de los nódulos linfáticos en los grupos experimentales con la diferencia en peso entre los nódulos linfáticos correspondientes de un grupo de animales dejados sin tratar con un compuesto de prueba

20 Los compuestos de la invención por lo tanto, son 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 órganos o tejidos, enfermedades huésped contra injerto, aterosclerosis, oclusión vascular debido a lesión vascular tal como angioplastia, restenosis, obesidad, síndrome X, tolerancia alterada a la glucosa, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades del SNC tal como enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica, cáncer, enfermedades infecciosas tales como SIDA, shock séptico o síndrome de dificultad respiratoria en adultos, lesión por reperfusión/isquemia por ejemplo infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, isquemia intestinal, falla renal o shock hemorrágico, o shock traumático, por ejemplo lesión cerebral traumática. Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias crónicas o agudas mediadas por la célula T o trastornos o enfermedades autoinmunes por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I o II y los trastornos asociados con los mismos, enfermedades respiratorias tales como asma o lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, manifestaciones cutáneas de lesiones o trastornos mediados inmunológicamente, enfermedades hiperproliferativa e inflamatoria de la piel (tal como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, dermatitis irritante de contacto y además dermatitis eccematosa, dermatitis seborreica), enfermedades inflamatorias de los ojos, por ejemplo síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis o uveitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. Para los usos anteriores, la dosificación necesaria por supuesto variará dependiendo del modo de administración, la condición particular que se trata y el efecto deseado. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente a dosis diarias de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Una dosis diaria indicada en los grandes mamíferos, por ejemplo humanos, está en el rango de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 2000 mg, administrada de forma conveniente, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día o en forma retardada

45 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades cardiovasculares y trastornos, por ejemplo hipertensión, isquemia cardiovascular, o para mejorar la función cardíaca después de la isquemia. Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos y enfermedades oculares, por ejemplo que involucran inflamación y neovascularización.

50 Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta convencional, en particular por vía enteral, por ejemplo por vía oral, por ejemplo en la forma de comprimidos o cápsulas, o por vía parenteral, por ejemplo en la forma de soluciones inyectables o suspensiones, por vía tópica, por ejemplo en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o un supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, se pueden fabricar de manera convencional mediante la mezcla con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las formas de unidad de dosificación para la administración oral contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 500 mg de la sustancia activa.

La administración tópica es por ejemplo en la piel. Otra forma de administración tópica es en los ojos.

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

De acuerdo con lo anterior, la presente invención además provee:

- 5 1.1 Un compuesto de la solicitud para utilizar en la prevención o tratamiento de trastornos o enfermedades mediadas por los linfocitos T y/o PKC, por ejemplo tal como se indica anteriormente, en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento.
- 10 1.2 Un compuesto de la solicitud para utilizar en la prevención o tratamiento del rechazo agudo o crónico del trasplante o enfermedades autoinmunes o inflamatorias mediadas por la célula T, por ejemplo como se indica anteriormente, en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento.
- 1.3 Un compuesto de la solicitud para utilizar en la prevención o tratamiento de enfermedades y trastornos cardiovasculares, por ejemplo hipertensión, isquemia cardiovascular, o, para mejorar la función cardíaca después de la isquemia; en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento.
- 15 1.4 Un compuesto de la solicitud para utilizar en la prevención o tratamiento de trastornos y enfermedades oculares, por ejemplo que involucran inflamación y neovascularización, por ejemplo como se indica anteriormente, en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento,
2. Un compuesto de la invención, por ejemplo un inhibidor selectivo de PKCs α , β , y opcionalmente θ , en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable para utilizar como un producto farmacéutico, por ejemplo en cualquiera de los usos como se indica en 1.1 a 1.4 anteriormente.
- 20 3. Una composición farmacéutica, por ejemplo para utilizar en cualquiera de los usos como en 1.1 a 1.4 anteriormente, que comprende un compuesto de la invención, por ejemplo un inhibidor selectivo de PKCs α , β , y opcionalmente θ , en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con un diluyente o portador para este farmacéuticamente aceptable.
- 25 4. Un compuesto de la invención, por ejemplo un inhibidor selectivo de PKCs α , β , y opcionalmente θ , o una sal de este farmacéuticamente aceptable para utilizar en la preparación de una composición farmacéutica para utilizar en cualquiera de los usos como en 1.1 a 1.4 anteriormente.

Los compuestos de la invención se pueden administrar como el único ingrediente activo o junto con otros fármacos en regímenes inmunomoduladores u otros agentes anti-inflamatorios, por ejemplo para el tratamiento o prevención del rechazo agudo o crónico de alo- o xenoinjertos o trastornos inflamatorios o autoinmunes. Por ejemplo, pueden ser utilizados en combinación con ciclosporinas, o ascomicinas o sus análogos o derivados de inmunosupresores, por ejemplo ciclosporina A, ISA Tx247, FK-506, ABT-281, ASM 981; un inhibidor de mTOR, por ejemplo rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-etil)-rapamicina, CCI779, 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 retorna acelerado de linfocitos, por ejemplo FTY 720 o un análogo de estos; leflunomida o análogos de esta; mizoribina; ácido micofenólico o una sal de este, por ejemplo la sal de sodio; micofenolato mofetil; 15-deoxispergualina o análogos de esta; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo, anticuerpos monoclonales para los receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD11a/CD18, CD7, CD25, CD 27, B7, CD40, CD45, CD58, CD 137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1 BB o sus ligandos, por ejemplo CD154; u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo una molécula de enlace recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante de estos, por ejemplo una porción al menos extracelular de CTLA4 o un mutante de estos unido a una secuencia de proteína no-CTLA4, por ejemplo CTLA4lg (por ej. designado ATCC 68629) o un mutante de estos, por ejemplo LEA29Y, u otros inhibidores de molécula de adhesión, por ejemplo mAbs o inhibidores de bajo peso molecular incluyendo antagonistas de LFA-1, antagonistas de la 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 como se utiliza en el tratamiento contra el cáncer, incluyendo pero no limitando a inhibidores de aromataza, antiestrógenos, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes activos del microtúbulo, agentes alquilantes, inhibidores de la histona deacetilasa, inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de COX-2, inhibidores de MMP, inhibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos de platino, compuestos que reducen la actividad de la proteína quinasa y otros compuestos anti-angiogénicos, agonistas de la gonadorelina, anti-andrógenos, bengamidas, bisfosfonatos, anticuerpos antiproliferativos y temozolomida, o con un fármaco anti-diabético, un secretagogo de insulina o potenciador de secreción de la insulina, por ejemplo una sulfonil urea, por ejemplo tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, 4-cloro-N-[(1-pirolidinilamino)carbonil]- benzensulfonamida (glicopiramida), glibenclamida (gliburida), gliclazida, 1-butyl-3-metanililurea, carbutamida, glibonurida, glipizida, gliquidona, glioxepida, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina,

5 glipinamida, fenbutamida o tolilciclamida, un derivado de agente insulínico oral, por ejemplo un potenciador de insulina de actuación corta, por ejemplo meglitinida, repaglinida, un derivado del ácido fenilacético, por ejemplo nateglinida, un inhibidor de DPP IV, por ejemplo 1-{2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino} acetil-(2S)-ciano-pirrolidina dihidrocloruro, LAF237, GLP-1 o un análogo agonista de GLP-1, o un sensibilizador de la insulina por ejemplo un
 10 agonista del receptor activado de proliferador de la peroxisoma γ (PPAR γ), por ejemplo una glitazona, un tipo no-glitazona tal como un análogo de N-(2-benzoilfenil)-L-tirosina, por ejemplo GI-262570, o una oxolidinediona, por ejemplo JTT501, un agonista dual PPAR γ /PPAR α , 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,
 15 ácido 9-cis retinoico o un análogo, derivado o una sal de estos farmacéuticamente aceptable en una terapia de la diabetes,

De acuerdo con lo anterior, la presente invención provee en incluso otro aspecto:

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

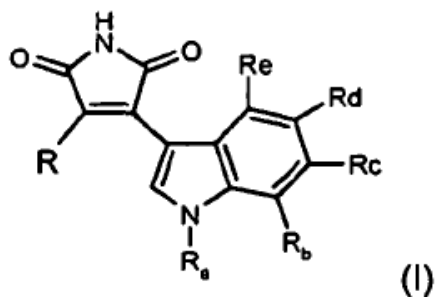
20 6. Una combinación terapéutica, por ejemplo un kit, que comprende a) un inhibidor de activación y proliferación de PKC o de célula T, por ejemplo un compuesto de la invención, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un segundo agente seleccionado de un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, antiinflamatorio, antiproliferativo y anti-diabético. El componente a) y el componente b) pueden ser utilizados concomitantemente o en secuencia. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

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

Los compuestos de la invención, i.e. de fórmula (I), tienen un perfil farmacocinético interesante y actividades in vitro e in vivo interesantes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en donde

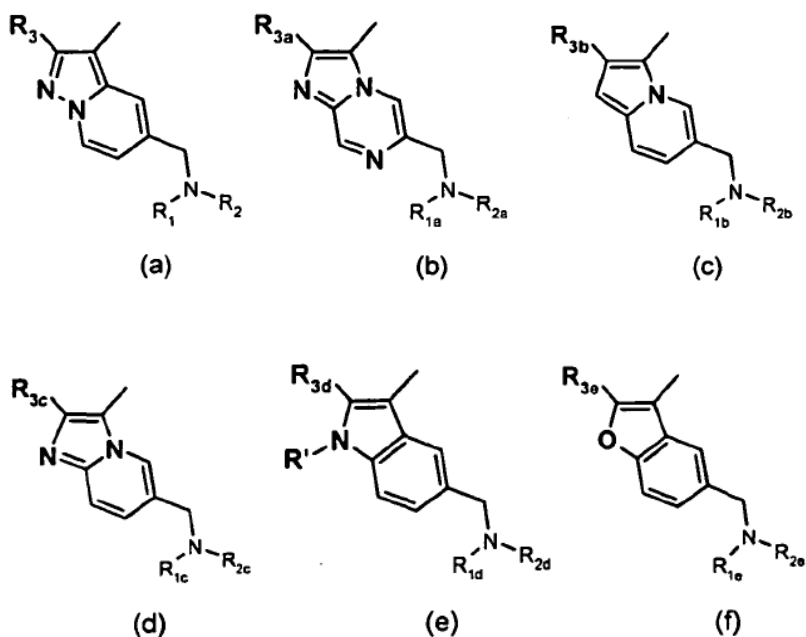
5 Ra es hidrógeno u alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

R_b es hidrógeno; halógeno; CN; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un OH, halógeno, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH-alquilo C₁₋₆, o N(alquilo C₁₋₆)₂; alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido; o cadena de alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido; en donde dicho sustituyente opcional en dicho alcoxi C₁₋₆ y/o dicha cadena de alcoxi C₁₋₆ se selecciona de OH, halógeno, NH₂, NH-alquilo C₁₋₆, N(alquilo C₁₋₆)₂, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y residuo heterocíclico;

10 R_c es hidrógeno; halógeno; CN; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido; siendo dicho sustituyente opcional seleccionado de OH, halógeno, NH₂, NH-alquilo C₁₋₆, N(alquilo C₁₋₆)₂, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y residuo heterocíclico;

15 cada uno de R_d y R_e independientemente, es hidrógeno; halógeno; CN; alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; siendo dicho sustituyente opcional seleccionado de OH, halógeno, NH₂, NH-alquilo C₁₋₆, N(alquilo C₁₋₆)₂, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈ y residuo heterocíclico;

R es un radical de fórmula (a), (b), (c), (d), (e) o (f):



en donde

- también cada uno de R₁, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_{1d}, R_{1e}, R₂, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c}, R_{2d}, y R_{2e} independientemente, es hidrógeno;
- alquilo C₁₋₆ opcionalmente interrumpido por un átomo de oxígeno y/u opcionalmente sustituido por OH, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH-alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₈ o residuo heterocíclico; cicloalquilo C₃₋₈; o haloalquilo C₁₋₆;
- o R₁ y R₂, R_{1a} y R_{2a}, R_{1b} y R_{2b}, R_{1c} y R_{2c}, R_{1d} y R_{2d}, o R_{1e} y R_{2e}, respectivamente, forman junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen un residuo heterocíclico;
- 5 cada uno de R₃, R_{3a}, R_{3b}, R_{3c}, R_{3d}, y R_{3e} independientemente, es hidrógeno; halógeno; CN; NO₂; alquilo C₁₋₆;
- halo-alquilo C₁₋₆;
- R' es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; CH₂-alquilo C₁₋₅, siendo el alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido por OH, alcoxi C₁₋₆, NH₂, NH-alquilo C₁₋₆, o N(alquilo C₁₋₆)₂;
- 10 o un derivado de este fisiológicamente hidrolizable, una sal, hidrato y/o solvato de este.
- 2.** Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R_a es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.
- 3.** Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R_b es hidrógeno; alquilo C₁₋₆; halo-alquilo C₁₋₆; alcoxi C₁₋₆ no sustituido o sustituido por un halógeno; cadena de alcoxi C₁₋₆ no sustituido o sustituido por un halógeno.
- 4.** Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R_b es hidrógeno o metilo.
- 15 **5.** Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R_c es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.
- 6.** Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R_d es hidrógeno o alquilo C₁₋₆.
- 7.** Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R_e es hidrógeno.
- 8.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde R es un radical de fórmula (a); o en donde R es un radical de fórmula (d); o en donde R es un radical de fórmula (e).
- 20 **9.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde R es un radical de fórmula (a), (b), (c), (d), o (f).
- 10.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas para utilizar como un producto farmacéutico.
- 11.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas para utilizar en la prevención o tratamiento de trastornos o enfermedades mediadas por linfocitos T y/o PKC, seleccionadas de rechazo agudo o crónico de allo o xenoinjertos de órganos o tejidos, enfermedades injerto contra huésped, aterosclerosis, oclusión vascular debido a lesión vascular, restenosis, obesidad, síndrome X, tolerancia alterada a la glucosa, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades del SNC, cáncer, enfermedades infecciosas, shock séptico o síndrome de dificultad respiratoria en adultos, lesión por isquemia/reperfusión, accidente cerebrovascular, isquemia intestinal, falla renal o shock hemorrágico, o shock traumático.
- 30 **12.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas para utilizar en la prevención o tratamiento de rechazo agudo o crónico del trasplante o enfermedades autoinmunes o inflamatorias mediadas por la célula T.
- 35 **13.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con un diluyente o portador de esta farmacéuticamente aceptable.
- 14.** Una combinación terapéutica, por ejemplo un kit, que comprende a) un inhibidor de activación y proliferación de célula T o de PKC que es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un segundo agente seleccionado de un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio, antiproliferativo y anti-diabético.
- 40 **15.** Una combinación terapéutica de la reivindicación 14, en donde el componente a) y el componente b) se pueden utilizar concomitantemente o en secuencia.