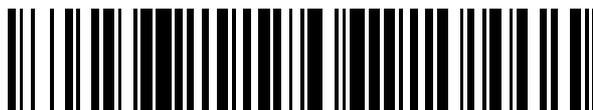


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 968**

51 Int. Cl.:

C07D 209/42 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2009 E 09797897 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 2314575**

54 Título: **Nuevos derivados de indol que tienen un grupo carbamoilo, un grupo ureido y un grupo oxo sustituido**

30 Prioridad:

14.07.2008 JP 2008182147

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

05.11.2013

73 Titular/es:

**SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD (100.0%)
9-19, Shimoshinjo 3-chome Higashiyodogawa-ku
Osaka-shi Osaka 533-8651, JP**

72 Inventor/es:

**KAWASHIMA, KENJI;
ENOMOTO, HIROSHI;
YAMAMOTO, MINORU y
MURAI, MASAOKI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 427 968 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

Nuevos derivados de indol que tienen un grupo carbamoilo, un grupo ureido y un grupo oxi sustituido

Esta invención se refiere a un nuevo derivado del indol que tiene un grupo carbamoilo, un grupo ureido y un grupo oxi sustituido, o una sal del mismo, que es útil como un compuesto farmacéutico. El derivado o la sal del mismo tienen una actividad inhibidora contra IKK β y, por lo tanto, son útiles como agentes preventivos y/o terapéuticos para una enfermedad que se considera está asociada con IKK β .

El factor nuclear κ B (de aquí en adelante denominado como "NF- κ B") asociado con la transmisión de señales desde el exterior de una célula al interior de un núcleo es un factor de transcripción asociado con la expresión de muchos genes inducidos en reacciones inmunológicas/inflamatorias. NF- κ B, es un factor de transcripción que en general forma un complejo con una proteína control llamada I κ B y está localizado en el citoplasma como una forma inactiva. Cuando I κ B del complejo es fosforilada por una enzima llamada IKK β , se desarrolla la degradación de I κ B. NF- κ B, que es liberado debido a la degradación de I κ B, se torna activo y se transloca desde el citoplasma al núcleo para activar la transcripción de un gen diana, aumentando de este modo la producción de citoquinas tales como el factor de la necrosis tumoral (de aquí en adelante denominado "TNF"), la interleuquina-1 (de aquí en adelante denominada "IL-1") y la interleuquina-6 (de aquí en adelante denominada "IL-6") o la proliferación celular.

Por lo tanto, es posible inhibir la activación de NF- κ B por medio del control de IKK β , lo cual hace posible suprimir la producción de citoquinas tales como TNF, IL-1, IL-6 y similares, o la proliferación celular, realizando de este modo la prevención y/o el tratamiento de enfermedades que son consideradas asociadas con los factores.

Varias enfermedades, tales como la artritis reumatoide, la diabetes y el cáncer han sido conocidas como las enfermedades que son consideradas asociadas con IKK β (Journal of Molecular Medicine, 82, 434-448 (2004), documento WO 06/036031).

Como compuestos que tienen actividad inhibidora de IKK β se conocen derivados de furano fundidos descritos en el documento WO 06/036031, derivados tipo carboxamida con anillos heterocíclicos de 5 miembros descritos en el documento WO 01/58890, derivados de tiofencarboxamida sustituida descritos en el documento WO 04/009582, derivados de indol en el documento WO 2005/067923 y similares.

En Gazzete Chimica Italiana 48, II, 151-182 (1918) se describen compuestos que tienen una estructura de urea en la posición 2 de un anillo indol, y en el documento WO 96/020191 se describen compuestos que tienen una estructura de amida en la posición 3 de un anillo indol. Sin embargo, estas publicaciones no contienen ninguna descripción ni sugestión específica de compuestos que tengan un grupo ureido en la posición 2 y un grupo carbamoilo en la posición 3 de un anillo de indol, y que tengan un grupo oxi sustituido sobre parte de un anillo de benceno de un anillo de indol. Además, no se menciona nada acerca del efecto inhibidor de IKK β de estos compuestos.

Un objeto muy interesante es estudiar la síntesis de un nuevo derivado de indol que tenga un grupo carbamoilo, un grupo ureido y un grupo oxi sustituido o una sal del mismo, y encontrar una acción farmacológica del derivado o de una de sal del mismo.

Medios para resolver el problema

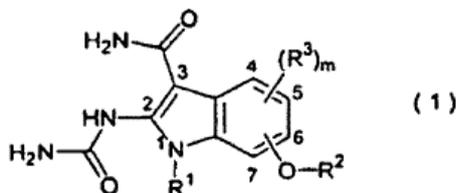
Los inventores llevaron un cabo la síntesis de nuevos derivados del indol que tienen un grupo carbamoilo, un grupo ureido y un grupo oxi sustituido o una sal del mismo, y tuvieron éxito en crear muchos compuestos nuevos.

Como resultado del estudio sobre la acción farmacológica del derivado o de una de sus sales, los inventores encontraron que el derivado o una de sus sales tienen la actividad inhibidora de IKK β y es útil como un compuesto farmacéutico, consiguiendo de este modo la presente invención.

Más específicamente, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula (1) o una de sus sales (de aquí en adelante denominados como "el presente compuesto") y a una composición farmacéutica que al menos comprende un compuesto del presente compuesto. Asimismo, una invención preferida para uso medicinal se refiere a un agente inhibidor de IKK β , y ejemplos de una enfermedad diana del agente inhibidor de IKK β incluyen enfermedades que son consideradas asociadas con IKK β , tales como una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune, una enfermedad alérgica, una enfermedad infecciosa, una enfermedad degenerativa, una enfermedad vascular, una enfermedad de los órganos nerviosos/sensoriales, una enfermedad endocrina/metabólica, una enfermedad neoplásica, una enfermedad congénita una enfermedad traumática, y una reacción adversa después de un trasplante de órganos, y ejemplos más específicos de tales enfermedades incluyen queratitis, conjuntivitis, uveitis, osteoartritis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis, neumonía, hepatitis, pancreatitis, nefritis, sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, miositis múltiple, dermatomiositis, asma, rinitis alérgica, urticaria, dermatitis atópica, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía del prematuro, vasculopatía coroidal polipoidal, oclusión de la vena retinal, diabetes y sus complicaciones (retinopatía diabética, edema macular diabético, neuropatía diabética, nefropatía diabética), leucemia, mieloma múltiple, linfoma maligno, cáncer sólido, caquexia, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Parkinson, infarto cerebral, apoplejía

cerebral, glaucoma, síndrome de deficiencia inmune adquirida, osteoporosis, obesidad, fibrosis, gota, fiebre, dolor de cabeza, dolor agudo/crónico, hipertensión, hiperlipidemia, arterioesclerosis, infarto cardiaco, angina, distrofia, síndrome de angustia respiratoria aguda, y enfermedades similares.

- 5 Una invención particularmente preferida para uso medicinal se refiere a un agente preventivo y/o terapéutico para las anteriores enfermedades, que comprende al menos un compuesto del presente compuesto como un ingrediente activo.



en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior el cual puede tener un sustituyente, un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxi inferior el cual puede tener un sustituyente;

- 10 R² representa un átomo de hidrógeno, un alquilo grupo inferior el cual puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo inferior el cual puede tener un sustituyente, un grupo arilo el cual puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico el cual puede tener un sustituyente;

- 15 R³ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior el cual puede tener un sustituyente, un grupo alqueno inferior el cual puede tener un sustituyente, un grupo alquino inferior el cual puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo inferior el cual puede tener un sustituyente, un grupo arilo el cual puede tener un sustituyente, un grupo heterocíclico el cual puede tener un sustituyente, un grupo alcoxi inferior el cual puede tener un sustituyente, un grupo alquinoxil inferior el cual puede tener un sustituyente, un grupo alquinoxil inferior el cual puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquinoxil inferior el cual puede tener un sustituyente, un grupo ariloxil el cual puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico-oxil el cual puede tener un sustituyente;

- 20 m representa 0, 1, 2, ó 3, siempre que R³ pueda ser el mismo o diferente cuando m es 2 ó 3. De aquí en adelante aplicará lo mismo.

- La presente invención proporciona un nuevo derivado de indol que tiene un grupo carbamoilo, un grupo ureido y un grupo oxil sustituido o una sal del mismo. El presente compuesto tiene una excelente actividad inhibidora de IKK β y es útil como un agente inhibidor de IKK β . Particularmente, el presente compuesto es útil como un agente preventivo y/o terapéutico para una enfermedad que se considera está asociada con IKK β , tal como una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune, una enfermedad alérgica, una enfermedad infecciosa, una enfermedad degenerativa, una enfermedad vascular, una enfermedad de los órganos nerviosos/sensoriales, una enfermedad endocrina/metabólica, una enfermedad neoplásica, una enfermedad congénita, una enfermedad traumática, o una reacción adversa después de un trasplante de órganos, y ejemplos más específicos de tales enfermedades incluyen queratitis, conjuntivitis, uveítis, osteoartritis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis, neumonía, hepatitis, pancreatitis, nefritis, sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, miositis múltiple, dermatomiositis, asma, rinitis alérgica, urticaria, dermatitis atópica, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía del prematuro, vasculopatía coroidal polipoidal, oclusión de la vena retinal, diabetes y sus complicaciones (retinopatía diabética, edema macular diabético, neuropatía diabética, nefropatía diabética), leucemia, mieloma múltiple, linfoma maligno, cáncer sólido, caquexia, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Parkinson, infarto cerebral, apoplejía cerebral, glaucoma, síndrome de deficiencia inmune adquirida, osteoporosis, obesidad, fibrosis, gota, fiebre, dolor de cabeza, dolor agudo/crónico, hipertensión, hiperlipidemia, arterioesclerosis, infarto cardiaco, angina, distrofia, síndrome de angustia respiratoria aguda, y enfermedades similares.

- De aquí en adelante, se definirán en detalle las definiciones, términos, expresiones y frases (átomos, grupos, anillos y similares) a usar en esta memoria descriptiva. Además, cuando se aplican otras definiciones de términos y frases a las definiciones de términos y frases mencionadas posteriormente, también se aplican los intervalos preferidos de las respectivas definiciones.

- 45 El término "átomo de halógeno" quiere decir un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión "grupo alquilo inferior" quiere decir un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, átomos de carbono. Ejemplos específicos del mismo incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, e isopentilo y similares.

La expresión "grupo alqueno inferior" quiere decir un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene 2 a 8, preferiblemente 2 a 6, átomos de carbono. Ejemplos específicos del mismo incluyen los grupos vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, isopropenilo, 2-metil-1-propenilo, y 2-metil-2-butenilo y similares.

5 La expresión "grupo alquino inferior" quiere decir un grupo alquino de cadena lineal o ramificada que tiene 2 a 8, preferiblemente 2 a 6, átomos de carbono. Ejemplos específicos del mismo incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, isobutinilo, e isopentinilo y similares.

La expresión "grupo cicloalquilo inferior" quiere decir un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8, preferiblemente 3 a 6, átomos de carbono. Ejemplos específicos del mismo incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclooctilo.

10 La expresión "grupo arilo" quiere decir un residuo formado separando un átomo de hidrógeno de un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene 6 a 14 átomos de carbono o un hidrocarburo aromático policíclico fundido bicíclico o tricíclico. Ejemplos específicos del mismo incluyen grupos fenilo, naftilo, antrilo, y fenantrilo y similares.

15 La expresión "anillo heterocíclico" quiere decir un anillo heterocíclico monocíclico saturado o insaturado o un anillo heterocíclico policíclico fundido bicíclico o tricíclico saturado o insaturado que tiene en el anillo una pluralidad de heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno, átomos de azufre, y átomos de boro.

Ejemplos específicos del anillo heterocíclico monocíclico saturado incluyen los que tienen un átomo de nitrógeno en un anillo tales como aziridina, azetidina, pirrolidina, pirazolidina, imidazolidina, triazolidina, piperidina, hexahidropiridazina, hexahidropirimidina, piperazina, homopiperidina, y homopiperazina, los que tienen un átomo de oxígeno en un anillo tales como tetrahidrofurano, tetrahidropirano, [1,4]dioxano, y [1,2]dioxirano, los que tienen un átomo de azufre en un anillo tales como tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, y ditiolano, los que tienen un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en un anillo tales como oxazolidina, isooxazolidina, y morfolina, los que tienen un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre en un anillo tales como tiazolidina, isotiazolidina, y tiomorfolina, los que tienen un átomo de oxígeno y un átomo de boro en un anillo tales como dioxaborano, y similares.

25 Cada uno de los anillos heterocíclicos monocíclicos saturados puede estar fundido con un anillo de benceno o similar para formar un anillo heterocíclico policíclico fundido bicíclico o tricíclico tal como dihidroindol, dihidroindazol, dihidrobenzimidazol, tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina, tetrahidrocinolina, tetrahidroftalazina, tetrahidroquinazolina, tetrahidroquinoxalina, dihidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, cromano, isocromano, benzo[1,3]dioxol, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxina, dihidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, tiocromano, isotiocromano, dihidrobenzoxazol, dihidrobenzisooxazol, dihidrobenzoxazina, dihidrobenzotiazol, dihidrobencisotiazol, dihidrobenzotiazina, xanteno, 4a-carbazol, pirimidina, o similares.

Ejemplos específicos del anillo heterocíclico monocíclico insaturado incluyen los que tienen un átomo de nitrógeno en un anillo tales como dihidropirrol, pirrol, dihidropirazol, pirazol, dihidroimidazol, imidazol, dihidrotriazol, triazol, tetrahidropiridina, dihidropiridina, piridina, tetrahidropiridazina, dihidropiridazina, piridazina, tetrahidropirimidina, dihidropirimidina, pirimidina, tetrahidropirazina, dihidropirazina, y pirazina, los que tienen un átomo de oxígeno en un anillo tales como dihidrofurano, furano, dihidropirano, y pirano, los que tienen un átomo de azufre en un anillo tales como dihidrotiofeno, tiofeno, dihidrotiopirano, y tiopirano, los que tienen un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno en un anillo tales como dihidrooxazol, oxazol, dihidroisooxazol, isooxazol, dihidrooxazina, y oxazina, los que tienen un átomo de nitrógeno y un átomo de azufre en un anillo tales como dihidrotiazol, tiazol, dihidroisotiazol, isotiazol, dihidrotiazina, y tiazina, y similares.

45 Cada uno de los anillo heterocíclicos monocíclicos insaturados puede estar fundido con un anillo de benceno o similar para formar un anillo heterocíclico policíclico fundido bicíclico o tricíclico tal como indol, indazol, benzimidazol, benzotriazol, dihidroquinolina, quinolina, dihidroisoquinolina, isoquinolina, fenantridina, dihidrocinolina, cinolina, dihidroftalazina, ftalazina, dihidroquinazolina, quinazolina, dihidroquinoxalina, quinoxalina, benzofurano, isobenzofurano, cromeno, isocromeno, benzotiofeno, isobenzotiofeno, tiocromeno, isotiocromeno, benzoxazol, benzisoxazol, benzoxazina, benzotiazol, 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiazol, benzisotiazol, benzotiazina, fenoxantina, carbazol, β -carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, fenazina, fenotiazina, fenoxazina, o similares.

Además, en cada uno de los anillos heterocíclicos, cuando el anillo heterocíclico tiene dos átomos de hidrógeno sobre un átomo de carbono idéntico, los átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por un grupo oxo para formar una cetona heterocíclica tal como 2-pirrolidona, 4-piperidona, 4-tiazolidona, piran-4-(4H)-ona, pirazina-2-(3H)-eno, o similares, y tales cetonas heterocíclicas están englobadas en el alcance del anillo heterocíclico de la presente invención.

55 La expresión "grupo heterocíclico" quiere decir un residuo formado separando un átomo de hidrógeno de un anillo heterocíclico. Ejemplos específicos del mismo se dan aplicando la anterior definición de anillo heterocíclico un grupo heterocíclico.

La expresión "inferior grupo alcoxi" quiere decir un grupo en el cual el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo está sustituido por un grupo alquilo inferior. Ejemplos específicos del mismo incluyen grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, n-

butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, n-heptiloxi, n-octiloxi, isopropoxi, isobutoxi, sec-butoxi, tert-butoxi, e isopentiloxi y similares.

5 La expresión "inferior grupo alqueniloxi" quiere decir un grupo en el cual el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo está sustituido por un grupo alqueno inferior. Ejemplos específicos del mismo incluyen grupos viniloxi, propeniloxi, buteniloxi, penteniloxi, hexeniloxi, hepteniloxi, octeniloxi, isopropeniloxi, 2-metil-1-propeniloxi y 2-metil-2-buteniloxi y similares.

La expresión "inferior grupo alquinioloxi" quiere decir un grupo en el cual el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo está sustituido por un grupo alquino inferior. Ejemplos específicos del mismo incluyen grupos etiniloxi, propiniloxi, butiniloxi, pentiniloxi, hexiniloxi, heptiniloxi, octiniloxi, isobutiniloxi e isopentiniloxi y similares.

10 La expresión "grupo cicloalquilo inferior" quiere decir un grupo en el cual el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo está sustituido por un grupo cicloalquilo inferior. Ejemplos específicos del mismo incluyen grupos ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, y ciclooctiloxi y similares.

15 La expresión "grupo ariloxi" quiere decir un grupo en el cual el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo está sustituido por un arilo grupo. Ejemplos específicos del mismo incluyen grupos fenoxi, naftoxi, antriloxi, y fenantriloxi y similares.

La expresión "grupo heterocíclico-oxi" quiere decir un grupo en el cual el átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo está sustituido por un grupo heterocíclico. Ejemplos específicos del mismo se dan aplicando las anteriores definiciones de anillo heterocíclico y grupo heterocíclico a grupo heterocíclico-oxi.

20 Las expresiones "grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente", "grupo alqueno inferior que puede tener un sustituyente", "grupo alquino inferior que puede tener un sustituyente", "grupo alcoxi inferior que puede tener un sustituyente", "grupo alquileniloxi inferior que puede tener un sustituyente" y/o "grupo alquinioloxi inferior que puede tener un sustituyente" quieren decir "grupo alquilo inferior", "grupo alqueno inferior", "grupo alquino inferior", "grupo alcoxi inferior", "grupo alquileniloxi inferior" y/o "grupo alquinioloxi inferior" los cuales pueden tener una pluralidad de sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo nitro, un grupo ciano, -OR^P, -COR^Q, -COOR^R, -CONR^SR^T, -NR^UR^V y -NHCOR^W (preferiblemente un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo y un grupo heterocíclico).

30 Las expresiones "grupo cicloalquilo inferior que puede tener un sustituyente", "grupo arilo que puede tener un sustituyente", "grupo heterocíclico que puede tener un sustituyente", "grupo ariloxi que puede tener un sustituyente", y/o "grupo heterocíclico-oxi que puede tener un sustituyente" quieren decir "grupo cicloalquilo inferior", "grupo arilo", "grupo heterocíclico", "grupo cicloalquilo inferior", "grupo ariloxi", y/o "grupo heterocíclico-oxi" los cuales pueden tener una pluralidad de sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo nitro, un grupo ciano, -OR^P, -COR^Q, -COOR^R, -CONR^SR^T, -NR^UR^V, y -NHCOR^W (preferiblemente, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo nitro, -OR^P, -NR^UR^V, y -NHCOR^W).

35 En los que, R^P, R^Q, R^R, R^S, R^T, R^U, R^V, y R^W pueden ser los mismos o diferentes y cada uno representa un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquino inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, y un grupo heterocíclico.

40 En la expresión "una pluralidad de sustituyentes" usada en la presente invención pueden ser los mismos o diferentes, y el número de los grupos puede preferiblemente ser 2 ó 3, particular y preferiblemente 2. El átomo de hidrógeno, el átomo de halógeno y el anillo también están englobados en el concepto de "sustituyente".

En la presente invención, en el caso en el que "m" represente 2 ó 3, una pluralidad de R³ pueden ser los mismos o diferentes. En el caso en el que "m" representa 0 quiere decir ausencia de R³.

45 La expresión agente inhibidor de IKK β quiere decir un agente capaz de exhibir una acción farmacéutica inhibiendo a IKK β . Ejemplos de una enfermedad que se considera está asociada con IKK β incluyen enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas, enfermedades infecciosas, enfermedades degenerativas, enfermedades vasculares, enfermedades de los órganos nerviosos/sensoriales, enfermedades endocrinas/metabólicas, enfermedades neoplásicas, enfermedades congénitas, enfermedades traumáticas, y reacciones adversas después de un trasplante de órganos. Ejemplos específicos incluyen queratitis, conjuntivitis, uveitis, osteoartritis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis, neumonía, hepatitis, pancreatitis, nefritis, sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, miositis múltiple, dermatomiositis, asma, rinitis alérgica, urticaria, dermatitis atópica, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía del prematuro, vasculopatía coroidal polipoidal, oclusión de la vena retinal, diabetes y sus complicaciones (retinopatía diabética, edema macular diabético, neuropatía diabética, nefropatía diabética), leucemia, mieloma múltiple, linfoma maligno, cáncer sólido, caquexia, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Parkinson, infarto cerebral, apoplejía

cerebral, glaucoma, síndrome de deficiencia inmune adquirida, osteoporosis, obesidad, fibrosis, gota, fiebre, dolor de cabeza, dolor agudo/crónico, hipertensión, hiperlipidemia, arterioesclerosis, infarto cardiaco, angina, distrofia, síndrome de angustia respiratoria aguda, y enfermedades similares.

5 Las anteriores enfermedades específicas se describen para una mejor comprensión de la presente invención y no para limitar el alcance de la presente invención, y no hay particularmente ninguna limitación sobre enfermedades en tanto y cuanto se considere que las enfermedades están asociadas con IKK β . Asimismo, IKK β está íntimamente unida con la transcripción del factor NF- κ B y la producción de citoquinas (TNF, IL-1, IL-6, etc.), y las enfermedades que son consideradas asociadas con estos factores están incluidas en las enfermedades que son consideradas asociadas con IKK β de la presente invención.

10 En el presente compuesto, el término "sal" no está particularmente limitado en tanto y cuanto la sal sea farmacéuticamente aceptable, y ejemplos de la sal incluyen una sal con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, una sal con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido adípico, ácido glucónico, ácido glucohéptico, ácido glucurónico, ácido tereftálico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido hipúrico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido isetiónico, ácido lactobiónico, ácido oleico, ácido pamoico, ácido poligalacturónico, ácido esteárico, ácido tánico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, lauril éster sulfato, sulfato de metilo, ácido naftalenosulfónico, o ácido sulfosalicílico, una sal de amonio cuaternario con bromuro de metilo, yoduro de metilo, y similares, una sal con un ion de un halógeno tal como un ion bromuro, un ion cloruro o un ion yoduro, una sal con un metal alcalino tal como litio, sodio o potasio, una sal con un metal alcalino-térreo tal como calcio o magnesio, un sal metálica con hierro, zinc, y similares, una sal con amoniaco, una sal con amina orgánica tal como trietilendiamina, 2-aminoetanol, 2,2-iminobis(etanol), 1-deoxi-1-metilamino-2-D-sorbitol, 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol, procaína, y N,N-bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina, o similares.

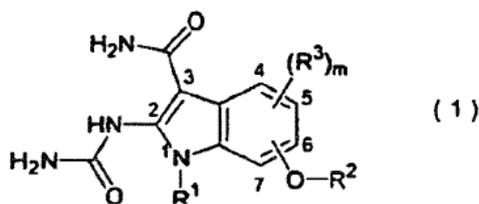
25 En el caso en el que esté/estén presente(s) un isómero geométrico y/o un isómero óptico en el presente compuesto, tales isómeros están englobados en el alcance de la presente invención.

En el caso en el que estén/esté presente(s) un hidrato y/o un solvato en el presente compuesto, tal hidrato y/o solvato está/están englobado(s) en el alcance de la presente invención.

En el caso en el que haya tautomerismo protónico en el presente compuesto, los tautómeros del mismo también están englobados en la presente invención.

30 En el caso en el que hayan polimorfismos cristalinos y/o grupos de polimorfismo cristalinos (sistemas de polimorfismos cristalinos) en el presente compuesto, los polimorfismos cristalinos y/o grupos de polimorfismos cristalinos (sistemas de polimorfismos cristalinos) del mismo también están englobados en la presente invención. En la presente memoria, los grupos de polimorfismos cristalinos (sistemas de polimorfismos cristalinos) significan formas de cristales individuales en etapas respectivas cuando las formas de cristales se cambian mediante condiciones para la producción, cristalización, almacenamiento, o similares de los cristales del mismo y/o de estados del mismo (los estados también incluyen un estado formulado) y/o todos los procedimientos del mismo.

(a) Ejemplos en el presente compuesto incluyen un compuesto o una de sus sales en los que los grupos en el compuesto representado por la fórmula general (1) o una de sus sales son como se describen más adelante.



40 (a1) R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior el cual puede tener un sustituyente, un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxi inferior el cual puede tener un sustituyente; y/o

(a2) R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior el cual puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo inferior el cual puede tener un sustituyente, un grupo arilo el cual puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico el cual puede tener un sustituyente; y/o

45 (a3) R³ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior el cual puede tener un sustituyente, un grupo alquenilo inferior el cual puede tener un sustituyente, un grupo alquínilo inferior el cual puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo inferior el cual puede tener un sustituyente, un grupo arilo el cual puede tener un sustituyente, un grupo heterocíclico el cual puede tener un sustituyente, un grupo alcoxi inferior el cual puede tener un sustituyente, un grupo alquenilo inferior el cual puede tener un sustituyente, un grupo alquínilo inferior el cual

puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquiloxi inferior el cual puede tener un sustituyente, un grupo ariloxi el cual puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico-oxi el cual puede tener un sustituyente; y/o

(a4) m representa 0, 1, 2, ó 3, siempre que R^3 pueda ser el mismo o diferente cuando m es 2 ó 3.

5 Esto es, los ejemplos incluyen compuestos y sales de los mismos obtenidos combinando uno o más seleccionados de los anteriormente descritos (a1), (a2), (a3), y (a4) en el compuesto representado por la fórmula general (1).

(b) Ejemplos preferidos en el presente compuesto incluyen un compuesto o una de sus sales en los cuales los grupos en el compuesto representado por la fórmula general (1) o una de sus sales son como se describen más adelante.

(b1) R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un hidroxilo grupo, o a grupo alcoxi inferior; y/o

10 (b2) R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior el cual puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo el cual puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico el cual puede tener un sustituyente; y/o

15 (b3) R^3 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo alcoxi inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo alquilo inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo ariloxi, o un grupo heterocíclico-oxi; y/o

(b4) m representa 0, 1 ó 2, siempre que R^3 pueda ser el mismo o diferente cuando m es 2.

20 Esto es, los ejemplos incluyen compuestos y sales de los mismos obtenidos combinando uno o más seleccionados de los anteriormente descritos (b1), (b2), (b3), y (b4) en el compuesto representado por la fórmula general (1). Además, las condiciones seleccionadas pueden combinarse con la anterior condición (a).

(c) Ejemplos especialmente preferidos en el presente compuesto incluyen un compuesto o una de sus sales en los que los grupos en el compuesto representado por la fórmula general (1) o una de sus sales son como se describen más adelante.

(c1) R^1 representa un átomo de hidrógeno; y/o

25 (c2) R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior el cual puede tener un sustituyente, un grupo arilo el cual puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico el cual puede tener un sustituyente; y/o

(c3) R^3 representa un átomo de halógeno, un grupo alqueno inferior, o un grupo heterocíclico; y/o

(c4) m representa 0, 1 ó 2, siempre que R^3 pueda ser el mismo o diferente cuando m es 2.

30 Esto es, los ejemplos incluyen compuestos y sales de los mismos obtenidos combinando uno o más seleccionados de los anteriormente descritos (c1), (c2), (c3), y (c4) en el compuesto representado por la fórmula general (1). Además, las condiciones seleccionadas pueden combinarse con las anteriores condiciones (a) y/o (b).

(d) En términos de la posición del enlace del grupo $-O-R^2$ en la fórmula general (1), ejemplos preferidos de los compuestos incluyen aquellos en los que el grupo se enlaza con un anillo de indol en la posición 6 ó con una de sus sales. Además, las condiciones seleccionadas pueden combinarse con las anteriores condiciones (a), (b) y/o (c).

35 (e) En términos de m en la fórmula general (1), ejemplos preferidos de los compuestos incluyen aquellos en los que m representa 0 ó una de sus sales. Además, las condiciones seleccionadas pueden combinarse con las anteriores condiciones (a), (b) y/o (c).

(f) Ejemplos específicos particularmente preferidos del presente compuesto incluyen los siguientes compuestos y sales de los mismos.

40 2-Aminocarbonilamino-6-metoxiindol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-7-metoxiindol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-4-fluoro-7-metoxiindol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-hidroxiindol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-ciclopropilmetiloxiindol-3-carboxamida,

45 2-Aminocarbonilamino-6-(4-nitrofeniloxi)indol-3-carboxamida,

2-Aminocarbonilamino-6-(2-cloropiridina-4-iloxi)indol-3-carboxamida,

- 2-Aminocarbonilamino-6-(2-metil-4-nitrofeniloxi)indol-3-carboxamida,
 6-(4-Acetilaminofeniloxi)-2-(aminocarbonilamino)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-4-fluoro-7-metoxi-6-vinilindol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-4-fluoro-6-(furan-3-il)-7-metoxiindol-3-carboxamida, y
 5 2-Aminocarbonilamino-6-(4-clorofeniloxi)indol-3-carboxamida.

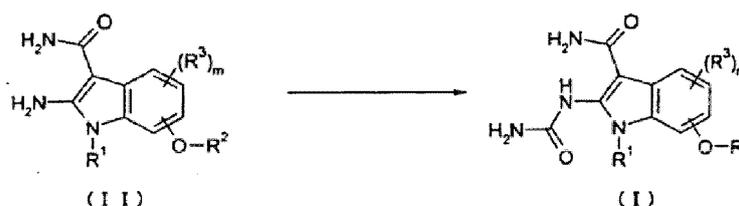
Los presentes compuestos pueden prepararse según los siguientes métodos. Cada procedimiento específico para preparar los presentes compuestos se describe en detalle en los siguientes ejemplos (sección de Ejemplos de Producción). El término "Hal" usado en las siguientes rutas sintéticas representa un átomo de halógeno. (R)_i quiere decir un sustituyente arbitrario representado como R³, y el término "i" representa 0, 1 ó 2.

- 10 Los procedimientos para preparar los presentes compuestos se dividen a grandes rasgos en los métodos descritos más adelante, y el método adecuado puede seleccionarse según la clase de sustituyente.

El presente compuesto (I) puede sintetizarse según la ruta sintética 1. A saber, el presente compuesto (I) puede darse mediante la reacción del compuesto (II) con tricloroacetil isocianato en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano (de aquí en adelante denominado "THF") o N,N-dimetilformamida (de aquí en adelante denominada "DMF") de -80°C a temperatura ambiente durante 1 hora a 3 horas, seguido por el tratamiento con amoníaco en disolución en metanol de 0°C a temperatura ambiente durante 1 hora a 24 horas.

- 15

Ruta sintética 1

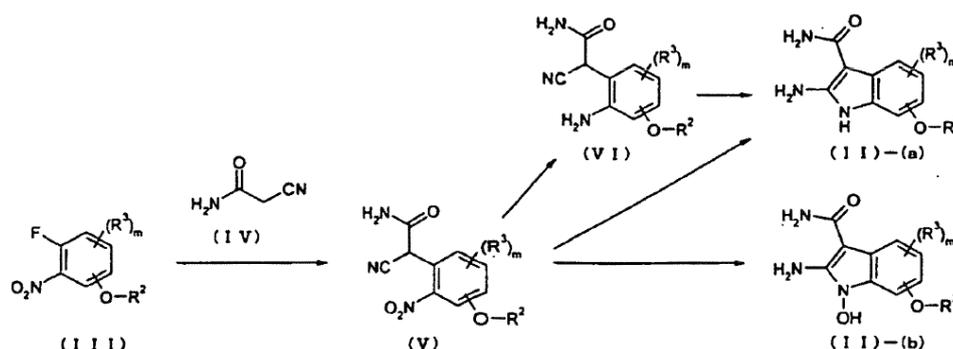


- 20 El compuesto (II)-(a) y el compuesto (II)-(b) pueden sintetizarse según la ruta sintética 2. A saber, el compuesto (V) puede darse mediante la reacción del compuesto (III) con cianoacetamida (IV) en un disolvente orgánico tal como THF o DMF en presencia de una base tal como hidruro de sodio de 0°C a 80°C durante 1 hora a 24 horas. El compuesto (II)-(a) y el compuesto (II)-(b) pueden darse mediante el tratamiento del compuesto obtenible (V) con un polvo metálico tal como hierro o zinc, y ácido acético en un disolvente orgánico tal como tolueno de temperatura ambiente a 100°C durante 30 minutos a 3 horas.

- 25 Además, el compuesto (VI) puede darse mediante el tratamiento del compuesto (V) en un disolvente orgánico tal como metanol o DMF en presencia de paladio sobre carbono en atmósfera de hidrógeno de temperatura ambiente a 60°C durante 1 hora a 24 horas, o mediante el tratamiento del compuesto (V) con ditionito de sodio en disolución acuosa de amoníaco a 0°C a temperatura ambiente durante 30 minutos a 24 horas. El compuesto (II)-(a) puede darse mediante la reacción del compuesto obtenible (VI) en un disolvente orgánico tal como 1,4-dioxano o DMF de temperatura ambiente a 150°C durante 1 hora a 24 horas.

- 30

Ruta sintética 2

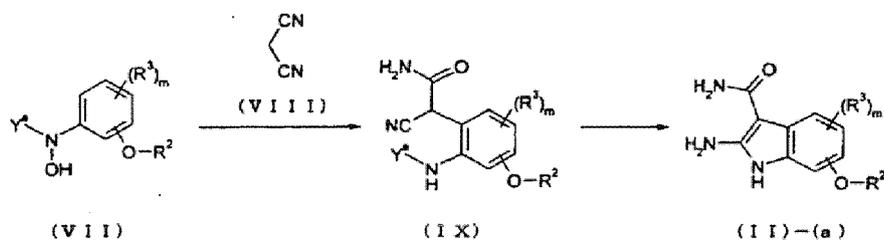


Además, el compuesto (II)-(a) puede sintetizarse mediante un método similar al descrito en "Journal of Heterocyclic Chemistry, 44, 419-424 (2007)" según la ruta sintética 3. A saber, el compuesto (IX) puede darse mediante la

reacción de la hidroxilamina (VII) (Y^a representa un grupo acetilo o benzoilo) con malononitrilo (VIII) en un disolvente orgánico tal como cloroformo o THF en presencia de una base tal como trietilamina de 0°C a 80°C durante 1 hora a 6 horas. El compuesto (II)-(a) puede darse mediante el tratamiento del compuesto obtenible (IX) en un disolvente orgánico tal como metanol en presencia de una base tal como metóxido de sodio o trietilamina de temperatura ambiente a 80°C durante 30 minutos a 3 horas.

5

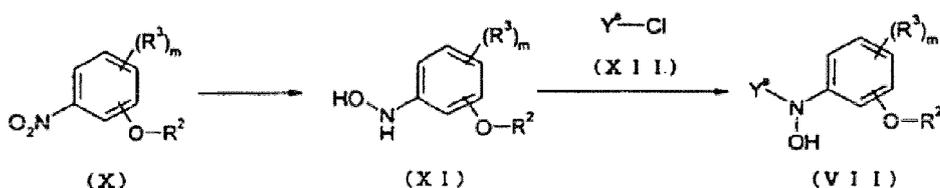
Ruta sintética 3



El compuesto (VII) puede sintetizarse según la ruta sintética 4. A saber, el compuesto (XI) puede darse mediante el tratamiento del compuesto (X) en un disolvente orgánico tal como THF o etanol en presencia de hidrazina monohidrato y paladio sobre carbono de 0°C a temperatura ambiente durante 30 minutos a 24 horas. El compuesto (VII) puede darse mediante la reacción del compuesto obtenible (XI) con cloruro de acetilo o cloruro de benzoilo (XII) en un disolvente orgánico tal como THF o DMF en presencia de una base tal como trietilamina o carbonato de potasio de 0°C a 50°C durante 1 hora a 24 horas.

10

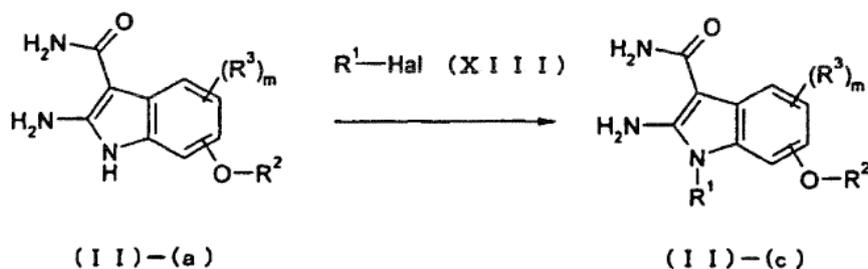
Ruta sintética 4



15

El compuesto (II)-(c) puede sintetizarse según la ruta sintética 5 (R^1 representa un grupo alquilo inferior el cual puede tener un sustituyente). A saber, el compuesto (II)-(c) puede darse mediante la reacción del compuesto (II)-(a) con un haluro de alquilo (XIII) en un disolvente orgánico tal como THF o DMF en presencia de una base tal como hidruro de sodio de 0°C a 100°C durante 1 hora a 24 horas.

20 Ruta sintética 5

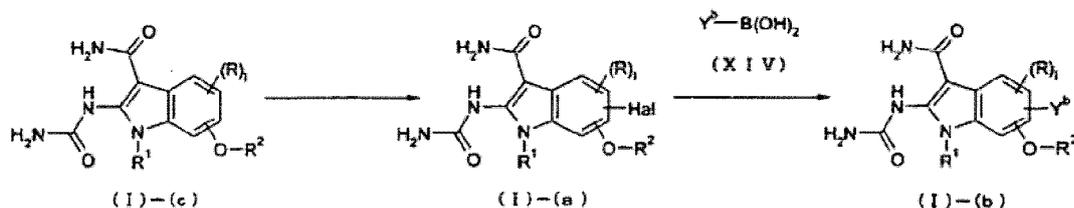


25

El presente compuesto (I)-(a) y el presente compuesto (I)-(b) pueden sintetizarse según la ruta sintética 6 (Y^b representa un grupo arilo el cual puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico el cual puede tener un sustituyente). A saber, el presente compuesto (I)-(a) puede darse mediante la reacción del presente compuesto (I)-(c) con un reactivo halogenante tal como N-bromosuccinimida o N-clorosuccinimida en un disolvente orgánico tal como DMF de 0°C a 100°C durante 1 hora a 24 horas. El presente compuesto (I)-(b) puede darse mediante la reacción del presente compuesto (I)-(a) con un ácido borónico (XIV) en un disolvente mixto, el cual consiste en un disolvente orgánico tal como 1,4-dioxano o DMF, y agua, en presencia de un catalizador tipo complejo metálico tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y en presencia de una base tal como hidrógeno-carbonato de sodio o trietilamina de temperatura ambiente a 150°C durante 1 hora a 24 horas.

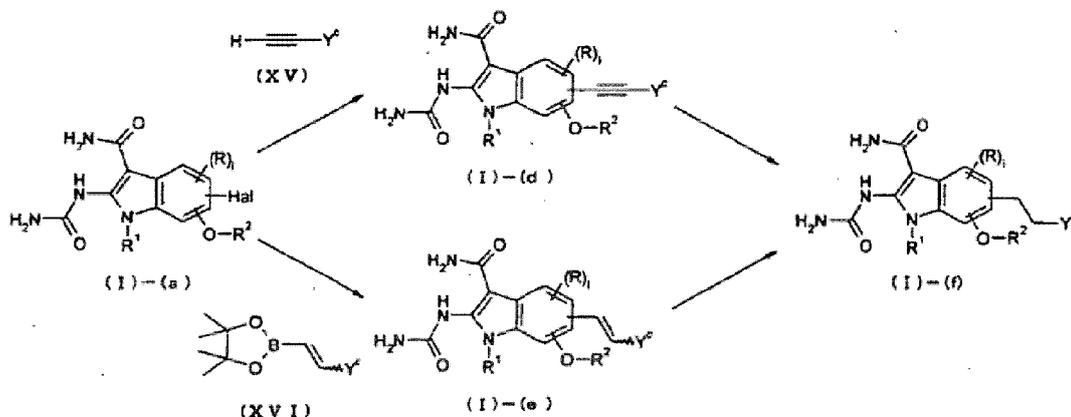
30

Ruta sintética 6



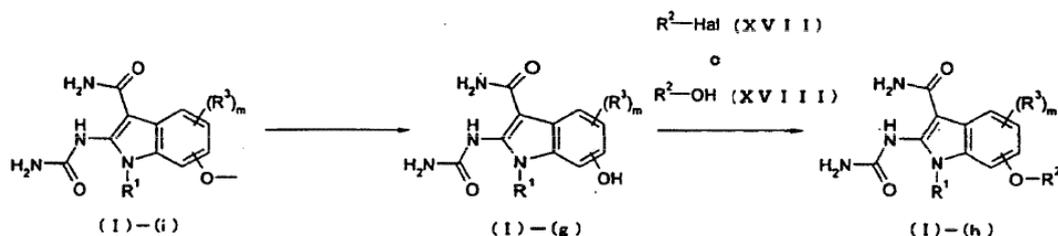
El presente compuesto (I)-(d), el presente compuesto (I)-(e) y el presente compuesto (I)-(f) pueden sintetizarse según la ruta sintética 7 (Y^c representa un grupo alquilo inferior el cual puede tener un grupo sustituyente). A saber, el presente compuesto (I)-(d) puede darse mediante la reacción del presente compuesto (I)-(a) con un 1-alquino (XV) en un disolvente mixto, el cual consiste en un disolvente orgánico tal como 1,4-dioxano o DMF, y agua, en presencia de un catalizador tipo complejo metálico tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), en presencia de una sal de cobre tal como yoduro de cobre (I) o bromuro de cobre (I) y en presencia de una base tal como hidrógeno-carbonato de sodio o trietilamina de temperatura ambiente a 150°C durante 1 hora a 24 horas. Además, el presente compuesto (I)-(e) puede darse mediante la reacción del presente compuesto (I)-(a) con un éster del ácido borónico (XVI) en un disolvente mixto, el cual consiste en un disolvente orgánico tal como 1,4-dioxano o DMF, y agua, en presencia de un catalizador tipo complejo metálico tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) o en presencia de una base tal como hidrógeno-carbonato de sodio o trietilamina de temperatura ambiente a 150°C durante 1 hora a 24 horas. Además, el presente compuesto (I)-(f) puede darse mediante el tratamiento del presente compuesto (I)-(d) o el presente compuesto (I)-(e) en un disolvente orgánico tal como metanol o DMF en presencia de paladio sobre carbono bajo atmósfera de hidrógeno de temperatura ambiente a 100°C durante 1 hora a 24 horas.

Ruta sintética 7



El presente compuesto (I)-(g) y el presente compuesto (I)-(h) pueden sintetizarse según la ruta sintética 8. A saber, el presente compuesto (I)-(g) puede darse mediante el tratamiento del presente compuesto (I)-(i) en un disolvente orgánico tal como diclorometano en presencia de un ácido de Lewis tal como tribromuro de boro de -80°C a temperatura ambiente durante 1 hora a 24 horas. El presente compuesto (I)-(h) puede darse mediante la reacción del presente compuesto obtenible (I)-(g) con un haluro (XVII) en un disolvente orgánico tal como THF o DMF en presencia de una base tal como carbonato de potasio o hidruro de sodio de 0°C a 100°C durante 1 hora a 24 horas (R^2 representa un grupo alquilo inferior el cual puede tener un sustituyente, un grupo arilo el cual puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico el cual puede tener un sustituyente). Además, el presente compuesto (I)-(h) puede darse mediante la reacción del presente compuesto (I)-(g) con un alcohol (XVIII) en un disolvente orgánico tal como THF o DMF en presencia de una fosfina tal como trifenilfosfina o tributilfosfina y un reactivo tal como azodicarboxilato de dietilo o 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina de 0°C a 100°C durante 1 hora a 24 horas.

Ruta sintética 8



El presente compuesto preparado mediante las anteriores rutas sintéticas también puede convertirse en la sal, hidrato o solvato anteriormente mencionados usando técnicas ampliamente usadas.

- 5 Detalles de lo anterior se describirán en detalle en la sección Ensayo Farmacológico en los ejemplos descritos más adelante en esta memoria descriptiva. El ensayo de inhibición de IKK β por polarización de la fluorescencia se realizó usando un kit de ensayos de IKK β IMAPTM (fabricado por Molecular Devices Corporation, n° de catálogo R8115) o el kit IMAPTM FP Screening Express (fabricado por Molecular Devices Corporation, n° de catálogo R8127). Como resultado, el presente compuesto exhibió una excelente actividad inhibidora de IKK β .
- 10 Como se describió anteriormente, IKK β está implicado en el brote de varias enfermedades, y el presente compuesto que tiene la excelente actividad inhibidora de IKK β es útil como un agente inhibidor de IKK β , y/o agente preventivo y/o terapéutico para las enfermedades que se considera están asociadas con IKK β . Son especialmente útiles como un agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas, enfermedades infecciosas, enfermedades degenerativas, enfermedades vasculares, enfermedades de los
- 15 órganos nerviosos/sensoriales, enfermedades endocrinas/metabólicas, enfermedades neoplásicas, enfermedades congénitas, enfermedades traumáticas, y reacciones adversas después de un trasplante de órganos, y ejemplos específicos de tales enfermedades incluyen queratitis, conjuntivitis, uveitis, osteoartritis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis, neumonía, hepatitis, pancreatitis, nefritis, sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, miositis múltiple, dermatomiositis, asma, rinitis alérgica, urticaria, dermatitis atópica,
- 20 degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía del prematuro, vasculopatía coroidal polipoidal, oclusión de la vena retinal, diabetes y sus complicaciones (retinopatía diabética, edema macular diabético, neuropatía diabética, nefropatía diabética), leucemia, mieloma múltiple, linfoma maligno, cáncer sólido, caquexia, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Parkinson, infarto cerebral, apoplejía cerebral, glaucoma, síndrome de deficiencia inmune adquirida, osteoporosis, obesidad, fibrosis, gota, fiebre, dolor de cabeza, dolor agudo/crónico, hipertensión,
- 25 hiperlipidemia, arterioesclerosis, infarto cardiaco, angina, distrofia, síndrome de angustia respiratoria aguda, y enfermedades similares, más específicamente queratitis, conjuntivitis, uveitis, artritis reumatoide, degeneración macular relacionada con la edad, edema macular diabético, y/o glaucoma.

El presente compuesto puede administrarse oral o parenteralmente. Ejemplos de una forma de dosificación incluyen un comprimido, un gránulo, un polvo, una inyección, una gota para el ojo, un supositorio, un agente de absorción percutánea, una pomada, un aerosol (incluyendo una forma para inhalar), y similares, y éstos pueden prepararse mediante técnicas ampliamente usadas.

Por ejemplo, una preparación oral tal como un comprimido, una cápsula, un gránulo, o un polvo pueden prepararse opcionalmente añadiendo una cantidad necesaria de un excipiente tal como lactosa, manitol, almidón, celulosa cristalina, anhídrido silícico ligero, carbonato de calcio, o hidrógeno-fosfato de calcio; un lubricante tal como ácido esteárico, estearato de magnesio, o talco; un ligante tal como almidón, Hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, o polivinilpirrolidona; un desintegrante tal como Carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa de bajo grado de sustitución, o citrato de calcio; un agente de revestimiento tal como hidroxipropilmetil celulosa, macrogol, o una resina de silicona; un agente estabilizante tal como parahidroxibenzoato de etilo o alcohol bencílico; un agente corrector tal como un edulcorante, un agente agrio, o un saborizante, o similares.

Además, puede prepararse una preparación parenteral, tal como una inyección o gotas para los ojos, añadiendo opcionalmente una cantidad necesaria de un agente de tonicidad tal como cloruro de sodio, glicerina concentrada, propilenglicol, polietilenglicol, cloruro de potasio, sorbitol, o manitol; un agente amortiguador del pH tal como fosfato de sodio, hidrógeno-fosfato de sodio, acetato de sodio, ácido cítrico, ácido acético glacial o trometamol; un tensioactivo tal como polisorbato 80, estearato polioxi 40, aceite de ricino hidrogenado polioxi etileno 60; un agente estabilizante tal como citrato de sodio o edetato de sodio; un agente conservante tal como cloruro de benzalconio, parabén, cloruro de bencetonio, un éster del ácido parahidroxibenzoico, benzoato de sodio, o clorobutanol; un agente para ajustar el pH tal como ácido clorhídrico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido acético glacial, hidróxido de

sodio, carbonato de sodio, o hidrógeno-carbonato de sodio; un agente calmante tal como alcohol bencílico, o similares.

La dosis del presente compuesto puede seleccionarse apropiadamente dependiendo de los síntomas, la edad, la forma de dosificación, o similares. Por ejemplo, en el caso de una preparación oral, puede administrarse en una cantidad de, en general, 0,01 a 1000 mg, preferiblemente de 1 a 100 mg por día en una única dosis o en varias dosis divididas. En el caso de gotas para ojos, puede administrarse una preparación que contenga el presente compuesto en una concentración de, en general, 0,0001 a 10% (p/v), preferiblemente de 0,01 a 5% (p/v) en una única dosis o en varias dosis divididas.

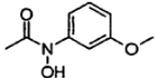
De aquí en adelante se describirán ejemplos de producción del presente compuesto, ejemplos de preparación y resultados de ensayos farmacológicos. Sin embargo, estos ejemplos se describen con el fin de comprender la invención mejor y no significan que limiten el alcance de la invención.

Ejemplos de producción

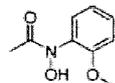
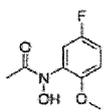
Ejemplo de referencia 1

N-Acetil-N-(3-metoxifenil)hidroxilamina (compuesto de referencia nº 1-1)

Se añadieron con refrigeración con hielo paladio al 10% sobre carbono activado (0,46 g) e hidrazina monohidrato (4,9 mL, 100 mmoles) a una disolución de 3-nitroanisol (7,7 g, 50 mmoles) en una disolución de tetrahidrofuran-etanol (1:1, 100 mL), se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, y se dejó reposar durante toda la noche a aproximadamente 5°C. Se filtró la totalidad con celite con etanol (100 mL), y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se añadieron hidrógeno-carbonato de sodio (13 g, 150 mmoles) y N,N-dimetilformamida anhidra (50 mL). Por otra parte, se añadieron al mismo con refrigeración con hielo cloruro de acetilo (5,4 mL, 76 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La disolución de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (300 mL x 1, 200 mL x 1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL x 2) y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto de referencia del título (9,3 g) como un aceite naranja (rendimiento cuantitativo).

<p>N-Acetil-N-(3-metoxifenil)hidroxilamina (compuesto de referencia nº 1-1)</p> 	<p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,19 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 6,73 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,18-7,31 (m, 3H), 10,59 (s, 1H).</p>
---	--

Como se describe más adelante, los compuestos de referencia nºs 1-2 y 1-3 se obtuvieron usando compuestos comercialmente disponibles por un método similar al del compuesto de referencia nº 1-1.

<p>N-Acetil-N-(2-metoxifenil)hidroxilamina (compuesto de referencia nº 1-2)</p> 	<p>¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,08 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,98 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 10,29 (br s, 1H).</p>
<p>N-Acetil-N-(5-fluoro-2-metoxifenil)hidroxilamina (compuesto de referencia nº 1-3)</p> 	<p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 2,02 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 7,05-7,29 (m, 3H), 10,31 (s, 1H).</p>

30 Ejemplo de referencia 2

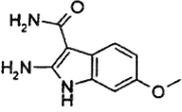
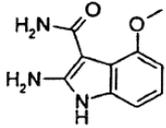
2-Amino-6-metoxiindol-3-carboxamida (compuesto de referencia nº 2-1)

2-Amino-4-metoxiindol-3-carboxamida (compuesto de referencia nº 2-2)

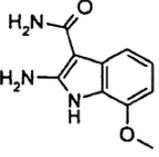
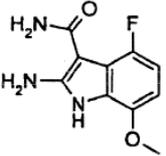
Se añadió trietilamina (7,0 mL, 50 mmoles) a una disolución de N-acetil-N-(3-metoxifenil)hidroxilamina (compuesto de referencia nº 1-1, 9,3 g, 50 mmoles) y malonitrilo (3,4 g, 51 mmoles) en cloroformo (130 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con cloroformo (50

mL) y se secó a 40°C a presión reducida. Se añadieron etanol anhidro (100 mL) y disolución de metóxido de sodio al 28% en metanol (20 mL) y la mezcla se agitó durante 5 horas a reflujo. Tras enfriar a temperatura ambiente, la disolución de reacción se concentró a vacío, se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó a presión reducida, el sólido obtenido se separó por filtración y se lavó con una disolución de cloroformo-metanol (20:1, 200 mL). El sólido se secó a 40°C a presión reducida para dar el compuesto de referencia nº 2-1 (2,4 g) del título como un sólido gris (23%). El filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto de referencia nº 2-2 (1,3 g) del título como un sólido marrón (13%).

5

<p>2-Amino-6-metoxiindol-3-carboxamida (compuesto de referencia nº 2-1)</p> 	<p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,71 (s, 3H), 6,36 (s, 2H), 6,56 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,66 (s, 2H), 6,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,41 (s, 1H).</p>
<p>2-Amino-4-metoxiindol-3-carboxamida (compuesto de referencia nº 2-2)</p> 	<p>¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,87 (s, 3H), 6,45 (s, 1H), 6,60 (dd, J = 7,0, 2,1 Hz, 1H), 6,79-6,86 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 10,64 (s, 1H).</p>

10 Como se describe más adelante, los compuestos de referencia nº 2-3 y 2-4 se obtuvieron usando los compuestos de referencia nºs 1-2 ó 1-3 por un método similar al del compuesto de referencia nº 2-1.

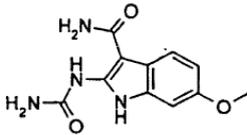
<p>2-Amino-7-metoxiindol-3-carboxamida (compuesto de referencia nº 2-3)</p> 	<p>¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,86 (s, 3H), 6,40 (s, 2H), 6,42 (2, 2H), 6,54 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 10,59 (s, 1H).</p>
<p>2-Amino-4-fluoro-7-metoxiindol-3-carboxamida (compuesto de referencia nº 2-4)</p> 	<p>¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,85 (s, 3H), 6,50 (dd, J = 8,7, 3,5 Hz, 1H), 6,61 (br s, 2H), 6,63 (br s, 2H), 6,70 (dd, J = 13,1, 8,7 Hz, 1H), 10,95 (s, 1H).</p>

Ejemplo 1

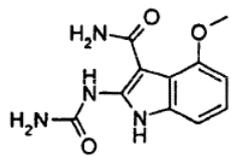
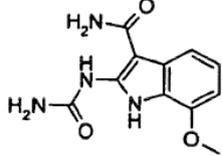
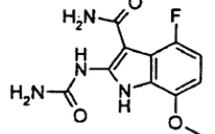
2-Aminocarbonilamino-6-metoxiindol-3-carboxamida (compuesto nº 1-1)

15 Se añadió gota a gota tricloroacetil isocianato (1,7 mL, 14 mmoles) a una disolución de 2-amino-6-metoxiindol-3-carboxamida (compuesto de referencia nº 2-1, 2,9 g, 14 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) a -40°C en un período de 10 minutos y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. Por otra parte, se añadió amoníaco 2,0 M en disolución en metanol (40 mL, 80 mmoles) a la misma y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La disolución de reacción se concentró a vacío, y el sólido obtenido se separó por filtración y se lavó con un disolvente mixto de cloroformo-metanol (50 mL). El sólido se secó a 40°C a presión reducida para dar el compuesto del título (3,1 g) como un sólido gris (88%).

20

<p>2-Aminocarbonilamino-6-metoxiindol-3-carboxamida (compuesto n° 1-1)</p> 	<p>¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,72 (s, 3H), 6,68 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 6,84 (br s, 2H), 6,96 (br s, 2H), 7,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,43 (s, 1H), 11,48 (s, 1H).</p>
--	--

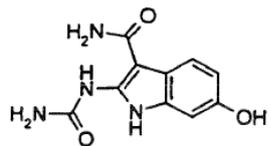
Como se describe más adelante, los compuestos n°s 1-2 a 1-4 se obtuvieron usando los compuestos de referencia n°s 2-2 a 2-4 por un método similar al del compuesto n° 1-1.

<p>2-Aminocarbonilamino-4-metoxiindol-3-carboxamida (compuesto n° 1-2)</p> 	<p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,92 (s, 3H), 6,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,79-7,12 (m, 4H), 7,24 (dd, J = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 11,71 (s, 1H).</p>
<p>3-Aminocarbonilamino-7-metoxiindol-3-carboxamida (compuesto n° 1-3)</p> 	<p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,91 (s, 3H), 6,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,7994 (br s, 3H), 7,02 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 (br s, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 10,36 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).</p>
<p>2-Aminocarbonilamino-4-metoxiindol-3-carboxamida (compuesto n° 1-2)</p> 	<p>¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,90 (s, 3H), 6,65 (dd, J = 8,8 Hz, 3,4 Hz, 1H), 6,76 (br s, 2H), 6,87 (dd, J = 13,1, 8,8 Hz, 1H), 7,27 (br s, 2H), 10,60 (s, 1H), 11,36 (s, 1H).</p>

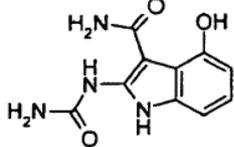
5 Ejemplo 2

2-Aminocarbonilamino-6-hidroxiindol-3-carboxamida (compuesto n° 2-1)

Se añadió gota a gota tribromuro de boro 1,0 M en disolución en diclorometano (45 mL, 45 mmoles) a una suspensión de 2-aminocarbonilamino-6-metoxiindol-3-carboxamida (compuesto n° 1-1, 3,6 g, 15 mmoles) en diclorometano anhidro (50 mL) a -70°C en un período de 45 minutos y la mezcla se agitó durante 1 hora. Por otra parte, la totalidad se agitó a -40°C durante 4 horas, a continuación se agitó durante 1,5 horas con refrigeración con hielo, y se añadió agua (100 mL) a la misma. El sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con agua (50 mL) y cloroformo (50 mL). El sólido se secó a 50°C durante 2 horas a presión reducida para dar el compuesto del título (2,7 g) como un sólido marrón (78%).

<p>2-Aminocarbonilamino-6-hidroxiindol-3-carboxamida (compuesto n° 2-1)</p> 	<p>¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,53 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,76 (br s, 4H), 6,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 11,34 (s, 1H).</p>
---	---

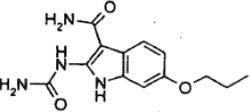
Como se describe más adelante, el compuesto nº 2-2 se obtuvo usando el compuesto nº 1-2 por un método similar al del compuesto nº 2-1.

<p>2-Aminocarbonilamino-4-hidroxiindol-3-carboxamida (compuesto nº 2-2)</p> 	<p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,49 (dd, J = 7,8, 0,8 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,92 (br s, 2H), 7,04 (dd, J = 7,08, 0,8 Hz, 1H), 7,86 (br s, 2H), 10,45 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 11,54 (s, 1H).</p>
---	--

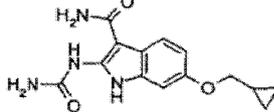
Ejemplo 3

5 2-Aminocarbonilamino-6-propoxiindol-3-carboxamida (compuesto nº 3-1)

Se añadieron bajo refrigeración con hielo 1-propanol (60 µL, 0,80 mmoles), n-tributilfosfina (100 µL, 0,40 mmoles) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (98 mg, 0,39 mmoles) a una suspensión de 2-aminocarbonilamino-6-hidroxiindol-3-carboxamida (compuesto nº 2-1, 47 g, 0,20 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (2 mL) y se agitó durante 2,5 horas. Por otra parte, la totalidad se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, y se agitó a 50°C durante 7 horas. La disolución de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (7 mg) como un sólido verde (13%).

<p>2-Aminocarbonilamino-6-propoxiindol-3-carboxamida (compuesto nº 3-1)</p> 	<p>¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,66-1,80 (m, 2H), 3,88 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 6,67 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,83 (br s, 2H), 6,96 (br s, 2H), 7,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,43 (s, 1H), 11,46 (s, 1H).</p>
--	---

Como se describe más adelante, el compuesto nº 3-2 se obtuvo usando compuestos comercialmente disponibles por un método similar al del compuesto nº 3-1.

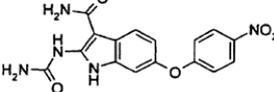
<p>2-Aminocarbonilamino-4-ciclopropilmetiloxiindol-3-carboxamida (compuesto nº 3-2)</p> 	<p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0,30-0,34 (m, 2H), 0,54-0,59 (m, 2H), 0,88-0,93 (m, 1H), 3,76 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,67 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,94 (br s, 2H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,43 (s, 1H), 11,45 (s, 1H).</p>
---	--

15

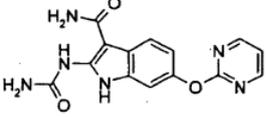
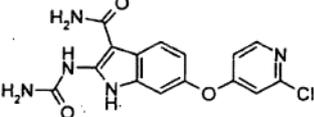
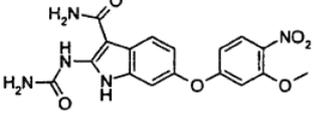
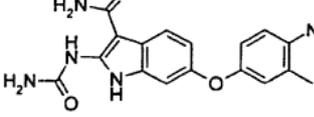
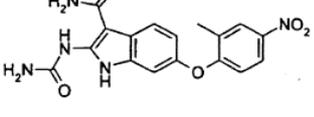
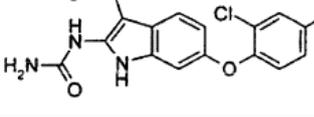
Ejemplo 4

2-Aminocarbonilamino-6-(4-nitrofeniloxi)indol-3-carboxamida (compuesto nº 4-1)

Se añadió gota a gota bajo refrigeración con hielo 2-aminocarbonilamino-6-hidroxiindol-3-carboxamida (compuesto nº 2-1, 1,3 g, 5,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (7 mL) a una suspensión de hidruro de sodio al 60% (450 mg, 11 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (15 mL) en un período de 5 minutos y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Por otra parte, se añadió 4-fluoronitrobeneno (640 µL, 6,0 mmoles) a la misma, y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y durante toda la noche a 60°C. Después de enfriar, la disolución de reacción se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL). La capa orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (200 mL) y salmuera (200 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó a presión reducida, y el sólido obtenido se separó por filtración y se lavó con un disolvente mixto de una disolución de cloroformo-éter dietílico (1:2, 60 mL). El sólido se secó a 40°C durante 1 hora a presión reducida para dar el compuesto del título (1,2 mg) como un sólido marrón (59%).

<p>2-Aminocarbonilamino-6-(4-nitrofeniloxi)indol-3-carboxamida (compuesto nº 4-1)</p> 	<p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,87 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,99 (br s, 4H), 7,08 (dd, J = 7,1, 2,2 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 7,1, 2,2 Hz, 2H), 10,52 (s, 1H), 11,79 (s, 1H).</p>
---	---

Como se describe más adelante, el compuesto nº 2-1 y los compuestos nº 4-2 a 4-7 se obtuvieron usando compuestos comercialmente disponibles por un método similar al del compuesto nº 4-1.

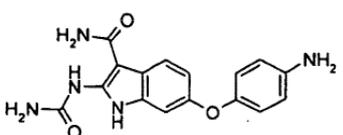
<p>2-Aminocarbonilamino-6-(pirimidina-2-iloxi)indol-3-carboxamida (compuesto nº 4-2)</p> 	<p>¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,85 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,95 (br s, 4H), 7,23 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 10,50 (s, 1H), 11,70 (s, 1H).</p>
<p>2-Aminocarbonilamino-6-(2-cloropiridina-4-iloxi)indol-3-carboxamida (compuesto nº 4-3)</p> 	<p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,89 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,91-6,94 (m, 2H), 6,99 (br s, 4H), 7,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 10,51 (s, 1H), 11,80 (s, 1H).</p>
<p>2-Aminocarbonilamino-6-(3-metoxi-4-nitrofeniloxi)indol-3-carboxamida (compuesto nº 4-4)</p> 	<p>¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,88 (s, 3H), 6,44 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,98 (br s, 4H), 7,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 10,51 (s, 1H), 11,77 (s, 1H).</p>
<p>2-Aminocarbonilamino-6-(3-metil-4-nitrofeniloxi)indol-3-carboxamida (compuesto nº 4-5)</p> 	<p>¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,50 (s, 3H), 6,78-7,10 (m, 7H), 7,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 10,51 (s, 1H), 11,77 (s, 1H).</p>
<p>2-Aminocarbonilamino-6-(2-metil-4-nitrofeniloxi)indol-3-carboxamida (compuesto nº 4-6)</p> 	<p>¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,42 (s, 3H), 6,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,98 (br s, 4H), 7,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 10,52 (s, 1H), 11,77 (s, 1H).</p>
<p>2-Aminocarbonilamino-6-(2-cloro-4-nitrofeniloxi)indol-3-carboxamida (compuesto nº 4-7)</p> 	<p>¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,90 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,00 (br s, 4H), 7,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,82 (s, 1H).</p>

Ejemplo 5

5 2-Aminocarbonilamino-6-(4-aminofeniloxi)indol-3-carboxamida (compuesto nº 5-1)

Se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,06 g) a una suspensión de 2-aminocarbonilamino-6-(4-nitrofeniloxi)indol-3-carboxamida (compuesto nº 4-1, 250 mg, 0,70 moles) en metanol (7 mL) y la mezcla se agitó durante toda la noche en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió N,N-dimetilformamida (3 mL) a la misma, la materia insoluble se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua (30 mL) a la misma, el sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con agua (20 mL). El sólido se secó a 40°C durante 1 hora a presión reducida para dar el compuesto del título (100 mg) como un sólido marrón (44%).

10

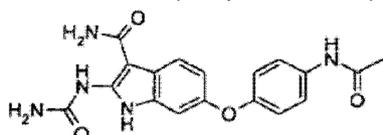
<p>2-Aminocarbonilamino-6-(4-aminofenilo)indol-3-carboxamida (compuesto n° 5-1)</p> 	<p>¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,87 (s, 2H), 6,56 (dd, J = 6,6, 2,2 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 6,6, 2,2 Hz, 2H), 6,87 (br s, 2H), 6,95 (br s, 2H), 7,11 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,44 (s, 1H), 11,54 (s, 1H).</p>
---	--

Ejemplo 6

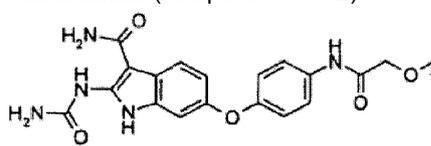
6-(4-Acetilaminofenilo)2-(aminocarbonilamino)indol-3-carboxamida (compuesto n° 6-1)

5 La disolución de 2-aminocarbonilamino-6-(4-aminofenilo)indol-3-carboxamida (compuesto n° 5-1, 40 mg, 0,12 mmoles), ácido acético (8 µL, 0,14 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (46 µL, 0,26 mmoles) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (48 mg, 0,13 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (1 mL) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (10 mL) a la disolución de reacción y el sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con agua (10 mL). El sólido se secó a 40°C a presión reducida para dar el compuesto del título (21 mg) como un sólido púrpura (46%).

10

<p>6-(4-Acetilaminofenilo)2-(aminocarbonilamino)indol-3-carboxamida (compuesto n° 6-1)</p> 	<p>¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,02 (s, 3H), 6,73 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,91 (br s, 4H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,6, 1H), 9,88 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 11,63 (s, 1H).</p>
---	--

Como se describe más adelante, el compuesto n° 6-2 se obtuvo usando compuestos comercialmente disponibles y el compuesto n° 5-1, por un método similar al del compuesto n° 6-1.

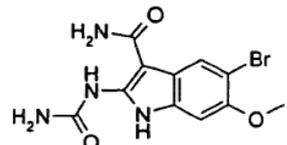
<p>2-Aminocarbonilamino-6-(4-metoximetilcarbonilaminofenilo)indol-3-carboxamida (compuesto n° 6-2)</p> 	<p>¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,37 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 6,74 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,92 (br s, 4H), 7,22 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,5, 1H), 9,72 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 11,64 (s, 1H).</p>
--	--

Ejemplo 7

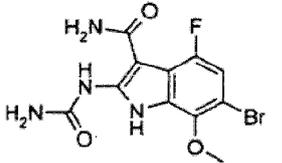
15 2-Aminocarbonilamino-5-bromo-6-metoxiindol-3-carboxamida (compuesto n° 7-1)

Se añadió bajo refrigeración con hielo una disolución de N-bromosuccinimida (94 mg, 0,53 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (1 mL) a una disolución de 2-aminocarbonilamino-6-metoxiindol-3-carboxamida (compuesto n° 1-1, 126 mg, 0,51 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,5 mL) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Por otra parte, la totalidad se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y durante 3 horas a 50°C. Después, la disolución de reacción se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL), la capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se separó a presión reducida, el sólido obtenido se separó por filtración y se lavó con un disolvente mixto de una disolución de éter dietílico-cloroformo (5:1, 24 mL). El sólido se secó a 40°C a presión reducida para dar el compuesto del título (50 mg) como un sólido gris (30%).

25

<p>2-Aminocarbonilamino-5-bromo-6-metoxiindol-3-carboxamida (compuesto n° 7-1)</p> 	<p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,78 (s, 3H), 6,93 (br s, 4H), 7,34 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 11,65 (s, 1H).</p>
--	---

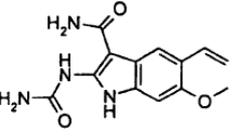
Como se describe más adelante, el compuesto n° 7-2 se obtuvo usando el compuesto n° 1-4 por un método similar al del compuesto n° 7-1.

<p>2-Aminocarbonilamino-6-bromo-4-fluoro-7-metoxiindol-3-carboxamida (compuesto n° 7-2)</p> 	<p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,88 (s, 3H), 6,73 (br s, 2H), 7,20 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 7,34 (br s, 2H), 10,55 (s, 1H), 11,60 (s, 1H).</p>
---	---

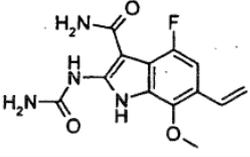
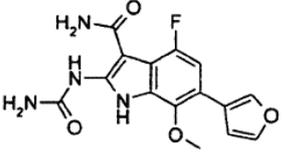
Ejemplo 8

5 2-Aminocarbonilamino-6-metoxi-5-vinilindol-3-carboxamida (compuesto n° 8-1)

Una suspensión de 2-aminocarbonilamino-5-bromo-6-metoxiindol-3-carboxamida (compuesto n° 7-1, 86 mg, 0,26 mmoles), éster de pinacol del ácido vinilborónico (121 μL, 0,40 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (32 mg, 0,66 mmoles) e hidrógeno-carbonato de sodio (56 mg, 0,66 mmoles) en una disolución de 1,4-dioxano-agua (3:1, 15 mL) se agitó durante toda la noche a 110°C en atmósfera de argón. Después de enfriar, se añadieron acetato de etilo (20 mL) y salmuera (15 mL) y se separaron. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (4 mg) como un sólido verde oscuro (6%).

<p>2-Aminocarbonilamino-6-metoxi-5-vinilindol-3-carboxamida (compuesto n° 8-1)</p> 	<p>¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3,76 (s, 3H), 5,12 (dd, J = 11,3, 1,8 Hz, 1H), 5,92 (dd, J = 17,7, 1,8 Hz, 1H), 6,84 (br s, 2H), 6,94 (s, 2H), 7,00 (dd, J = 17,7, 11,3 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 11,52 (s, 1H).</p>
--	---

15 Como se describe más adelante, los compuestos n° 8-2 y 8-3 se obtuvieron usando compuestos comercialmente disponibles y el compuesto n° 7-2, por un método similar al del compuesto n° 8-1.

<p>2-Aminocarbonilamino-4-fluoro-7-metoxi-6-vinilindol-3-carboxamida (compuesto n° 8-2)</p> 	<p>¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,81 (s, 3H), 5,30 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 17,6 Hz, 1H), 6,74 (br s, 2H), 6,94 (dd, J = 17,6, 11,2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 7,32 (br s, 2H), 10,58 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).</p>
<p>2-Aminocarbonilamino-4-fluoro-6-(furan-3-il)-7-metoxiindol-3-carboxamida (compuesto n° 8-3)</p> 	<p>¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,76 (s, 3H), 6,75 (br s, 2H), 7,05 (dd, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 7,32 (br s, 2H), 7,77 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 10,59 (s, 1H), 11,54 (s, 1H).</p>

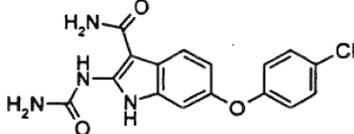
Ejemplo 9

2-Aminocarbonilamino-6-(4-clorofenilo)indol-3-carboxamida (compuesto n° 9-1)

20 Se añadió con refrigeración con hielo una disolución de nitrito de sodio (42 mg, 0,61 mmoles) en agua (400 μL) a una suspensión de 2-aminocarbonilamino-6-(4-aminofenilo)indol-3-carboxamida (compuesto n° 5-1, 99 mg, 0,30 mmoles) en diclorometano anhidro (2 mL) y ácido clorhídrico 6N (4 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Por otra parte, se añadió a la misma una disolución de cloruro de cobre (I) (162 mg, 1,6 mmoles) en ácido clorhídrico concentrado (500 μL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La totalidad se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La disolución de reacción se diluyó con agua (30 mL) y metanol (20 mL), y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio

25

anhidro. Después, el disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (9 mg) como un sólido marrón (8%).

<p>2-Aminocarbonilamino-6-(4-clorofeniloxy)indol-3-carboxamida (compuesto n° 9-1)</p> 	<p>¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,78 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 6,7, 2,3 Hz, 2H), 7,05 (br s, 4H), 7,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 6,7, 2,3 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 10,49 (s, 1H), 11,70 (s, 1H).</p>
---	---

- 5 Además, los compuestos comercialmente disponibles son compuestos listados en catálogos de productos publicados por Sigma-Aldrich, Wako Pure Chemical Industries Ltd., Kanto Chemical Co., Inc., Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., Nacalai Tesque Inc., y así sucesivamente desde 2006 a 2008.

Ejemplos de preparaciones

De aquí en adelante, se describirán ejemplos de preparaciones típicas del presente compuesto.

1) Comprimido (en 150 mg)

Presente compuesto	1 mg
Lactosa	100 mg
Almidón de maíz	40 mg
Carboximetilcelulosa de calcio	4,5 mg
Hidroxipropilcelulosa	4 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg

10

Se reviste un comprimido de la formulación anteriormente mencionada usando 3 mg de un agente de revestimiento (por ejemplo, un agente de revestimiento convencional tal como hidroxipropilmetil celulosa, macrogol, una resina de silicona y similares), mediante lo cual puede obtenerse un comprimido objetivo. Además, también puede obtenerse un comprimido deseado cambiando apropiadamente el tipo y/o la cantidad del presente compuesto y los aditivos.

15 2) Cápsula (en 150 mg)

Presente compuesto	5 mg
Lactosa	135 mg
Carboximetilcelulosa de calcio	4,5 mg
Hidroxipropilcelulosa	4 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg

Puede obtenerse una cápsula deseada cambiando apropiadamente el tipo y/o la cantidad del presente compuesto y los aditivos.

1) Gotas para ojos (en 100 mL)

Presente compuesto	100 mg
Cloruro de sodio	900 mg
Polisorbato 80	500 mg
Hidróxido de sodio	c.s.

Ácido clorhídrico	c.s.
Agua purificada estéril	c.s.

Pueden obtenerse unas gotas para ojos deseadas cambiando apropiadamente el tipo y/o la cantidad del presente compuesto y los aditivos.

Ensayo farmacológico

5 1. Ensayo de medida de la actividad inhibidora de IKK β

Con el fin de evaluar la actividad inhibidora de IKK β de los presentes compuestos, se llevó a cabo un ensayo de inhibición de IKK β mediante un método de polarización de la fluorescencia. El ensayo se llevó a cabo usando el kit de ensayo de IKK β IMAPTM (fabricado por Molecular Devices Corporation, n° de catálogo R8115) o el kit IMAPTM FP Screening Express (fabricado por Molecular Devices Corporation, n° de catálogo R8127) según el protocolo unido a cada kit. Los métodos específicos se describen a continuación.

Preparación de los reactivos

- 1) Disolución amortiguadora del pH completa: se preparó una disolución amortiguadora del pH completa para obtener una composición final de Tris-HCL 10 mM (pH 7,2), cloruro de magnesio 10 mM, albúmina de suero bovino 0,1% y ditiotreitól 1 mM.
- 15 2) Disolución de trabajo de sustrato: se preparó una disolución de trabajo de sustrato 400 nM disolviendo y diluyendo un péptido sustrato de IKK β marcado con fluoresceína (secuencia de aminoácidos: GRHDSGLDSMK) con la disolución amortiguadora del pH completa.
- 3) Disolución de trabajo de enzima: se preparó una disolución de trabajo enzimática de 0,2 unidades/mL diluyendo una disolución de IKK β (fabricada por Upstate Biotechnology Inc., n° de catálogo 14-485) con la disolución amortiguadora del pH completa
- 20 4) Disolución de trabajo de ATP: se preparó una disolución de trabajo ATP 8 μ M disolviendo ATP in agua ultrapura y diluyéndola a continuación con la disolución amortiguadora del pH completa.
- 5) Disolución de enlace IMAP: después de diluir una disolución amortiguadora de enlace IMAP con agua ultrapura, se preparó una disolución de enlace IMAP diluyendo un reactivo de enlace IMAP con la disolución amortiguadora de enlace IMAP diluida.
- 25

Preparación de la disolución del compuesto de ensayo

Se disolvió un compuesto de ensayo en dimetilsulfóxido, diluyéndola a continuación con la disolución amortiguadora del pH completa para preparar una disolución del compuesto de ensayo 4 μ M.

Método de ensayo y método de medida

- 30 1) A una placa de 384 pocillos se añadieron la disolución del compuesto de ensayo, la disolución de trabajo enzimática, la disolución de trabajo de sustrato, y la disolución de trabajo de ATP en una cantidad de 5 μ L por pocillo.
- 2) La incubación se realizó a temperatura ambiente durante 60 minutos bajo protección contra la luz.
- 3) Se añadió la disolución de enlace IMAP en una cantidad de 60 μ L por pocillo.
- 35 4) La incubación se realizó a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo protección contra la luz.
- 5) Se midió el valor de polarización de la fluorescencia de cada pocillo usando un equipo AnalystTM HT (lector de placas multimodo fabricado por Molecular Devices Corporation) y el paquete informático Criterion Host Software v2.00 (fabricado por Molecular Devices Corporation).
- 40 6) Se realizaron operaciones de la misma manera que en 1) a 5) excepto para cambiar el compuesto de ensayo a dimetilsulfóxido 0,4%. El resultado obtenido se designó como un testigo.
- 7) Se realizaron operaciones de la misma manera que en 1) a 5) excepto para cambiar el compuesto de ensayo y la disolución de trabajo enzimática a dimetilsulfóxido 0,4% y la disolución amortiguadora del pH completa, respectivamente. El resultado obtenido se designó como un fondo.

Ecuación para el cálculo de la tasa de inhibición de IKK β

La tasa de inhibición (%) de IKK β se calculó mediante la siguiente ecuación.

$$5 \quad \text{Tasa de inhibición de IKK}\beta \text{ (\%)} = 100 \times \{1 - (\text{valor de polarización de la fluorescencia del compuesto de ensayo} - \text{valor de polarización de la fluorescencia del fondo}) / (\text{valor de polarización de la fluorescencia del testigo} - \text{valor de polarización de la fluorescencia del fondo})\}$$

Evaluación de los resultados

Como ejemplos de evaluación de los resultados, en la tabla I se muestran las tasas de inhibición de IKK β (%) de los compuestos de ensayo (Compuestos n $^{\circ}$ s 1-1, 1-3, 1-4, 2-1, 3-2, 4-1, 4-3, 4-6, 6-1, 8-2, 8-3, y 9-1) a 1 μ M.

Tabla I

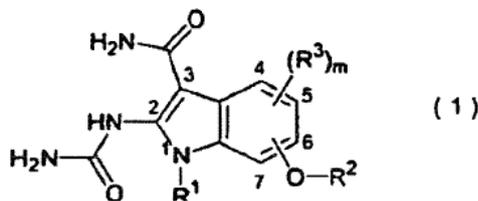
	Tasa de inhibición de IKK β (%)		Tasa de inhibición de IKK β
Compuesto n $^{\circ}$ 1-1	95	Compuesto n $^{\circ}$ 4-1	89
Compuesto n $^{\circ}$ 1-3	78	Compuesto n $^{\circ}$ 4-6	97
Compuesto n $^{\circ}$ 1-4	60	Compuesto n $^{\circ}$ 6-1	98
Compuesto n $^{\circ}$ 2-1	90	Compuesto n $^{\circ}$ 8-1	91
Compuesto n $^{\circ}$ 3-2	91	Compuesto n $^{\circ}$ 8-1	87
Compuesto n $^{\circ}$ 4-1	100	Compuesto n $^{\circ}$ 9-1	92

10 La tasa de inhibición de IKK β que excedía de 100% se indica como 100%

15 Como se muestra en la tabla I, los presentes compuestos exhibieron excelentes tasas de inhibición de IKK β . Por lo tanto, los presentes compuestos pueden usarse como agentes inhibidores de IKK β y son útiles para como agentes preventivos y/o terapéuticos para las enfermedades que son consideradas asociadas con IKK β , tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas, enfermedades infecciosas, enfermedades degenerativas, enfermedades vasculares, enfermedades de los órganos nerviosos/sensoriales, enfermedades endocrinas/metabólicas, enfermedades neoplásicas, enfermedades congénitas, enfermedades traumáticas, o reacciones adversas después del trasplante de órganos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (1) o una de sus sales:



5 R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono el cual puede tener un sustituyente, un grupo hidroxí, o un grupo alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono el cual puede tener un sustituyente;

R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono el cual puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono el cual puede tener un sustituyente, un grupo arilo el cual puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico el cual puede tener un sustituyente;

10 R^3 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono el cual puede tener un sustituyente, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono el cual puede tener un sustituyente, un grupo alquino que tiene 2 a 8 átomos de carbono el cual puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono el cual puede tener un sustituyente, un grupo arilo el cual puede tener un sustituyente, un grupo heterocíclico el cual puede tener un sustituyente, un grupo alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono el cual puede tener un sustituyente, un grupo alquinoxí que tiene 2 a 8 átomos de carbono el cual puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquinoxí que tiene 3 a 8 átomos de carbono el cual puede tener un sustituyente, un grupo ariloxí el cual puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico-oxí el cual puede tener un sustituyente;

20 m representa 0, 1, 2, ó 3, siempre que R^3 pueda ser el mismo o diferente cuando m es 2 ó 3.

2. El compuesto o una de sus sales según la reivindicación 1, en el que, en la fórmula general (1)

R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo hidroxí, o un grupo alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono;

25 R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono el cual puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo el cual puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico el cual puede tener un sustituyente;

30 R^3 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquino que tiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo alcoxi que tiene 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquinoxí que tiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquinoxí que tiene 2 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquinoxí que tiene 3 a 8 átomos de carbono, un grupo ariloxí, o un grupo heterocíclico-oxí;

m representa 0, 1 ó 2, siempre que R^3 pueda ser el mismo o diferente cuando m es 2.

3. El compuesto o una de sus sales según la reivindicación 1, en el que, en la fórmula general (1)

35 R^1 representa un átomo de hidrógeno;

R^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene 1 a 8 átomos de carbono el cual puede tener un sustituyente, un grupo arilo el cual puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico el cual puede tener un sustituyente;

40 R^3 representa un átomo de halógeno, un grupo alqueno que tiene 2 a 8 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico;

m representa 0, , ó 2, siempre que R^3 pueda ser el mismo o diferente cuando m es 2.

4. El compuesto o una de sus sales según las reivindicaciones 1 a 3, en el que, en la fórmula general (1), $-O-R^2$ se enlaza a un anillo de indol en la posición 6.

5. El compuesto o una de sus sales según las reivindicaciones 1 a 3, en el que, en la fórmula general (1), m representa 0.
6. El compuesto o una de sus sales según la reivindicación 1, seleccionado de
- 5 2-Aminocarbonilamino-6-metoxiindol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-7-metoxiindol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-4-fluoro-7-metoxiindol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-hidroxiindol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-ciclopropilmetiloxiindol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(4-nitrofeniloxi)indol-3-carboxamida,
 10 2-Aminocarbonilamino-6-(2-cloropiridina-4-iloxi)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-6-(2-metil-4-nitrofeniloxi)indol-3-carboxamida,
 6-(4-Acetilaminofeniloxi)-2-(aminocarbonilamino)indol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-4-fluoro-7-metoxi-6-vinilindol-3-carboxamida,
 2-Aminocarbonilamino-4-fluoro-6-(furan-3-il)-7-metoxiindol-3-carboxamida,
 15 y
 2-Aminocarbonilamino-6-(4-clorofeniloxi)indol-3-carboxamida.
7. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto o una de sus sales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
8. Un agente inhibidor de $\text{IKK}\beta$, que comprende como un ingrediente activo el compuesto o una de sus sales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 20 9. Un agente preventivo o terapéutico para una enfermedad que se considera está asociada con $\text{IKK}\beta$, que comprende como un ingrediente activo el compuesto o una de sus sales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
10. El compuesto o una de sus sales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para inhibir la actividad de $\text{IKK}\beta$.
- 25 11. El compuesto o una de sus sales según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para usar en la prevención o en el tratamiento de una enfermedad que se considera está asociada con $\text{IKK}\beta$.
12. El compuesto o una de sus sales según la reivindicación 11, en el que la enfermedad que se considera está asociada con $\text{IKK}\beta$ es una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmune, una enfermedad alérgica, una enfermedad infecciosa, una enfermedad degenerativa, una enfermedad vascular, una enfermedad de los órganos nerviosos/sensoriales, una enfermedad endocrina/metabólica, una enfermedad neoplásica, una enfermedad congénita, una enfermedad traumática, o una reacción adversa después del trasplante de órganos.
- 30 13. El compuesto o una de sus sales según la reivindicación 11, en el que la enfermedad que se considera está asociada con $\text{IKK}\beta$ es degeneración macular relacionada con la edad.
- 35 14. El compuesto o una de sus sales según la reivindicación 11, en el que la enfermedad que se considera está asociada con $\text{IKK}\beta$ es retinopatía diabética o edema macular diabético.
15. El compuesto o una de sus sales según la reivindicación 11, en el que la enfermedad que se considera está asociada con $\text{IKK}\beta$ es queratitis, conjuntivitis o uveítis.
- 40 16. El compuesto o una de sus sales según la reivindicación 11, en el que la enfermedad que se considera está asociada con $\text{IKK}\beta$ es glaucoma.
17. El compuesto o una de sus sales según la reivindicación 11, en el que la enfermedad que se considera está asociada con $\text{IKK}\beta$ es artritis reumatoide.