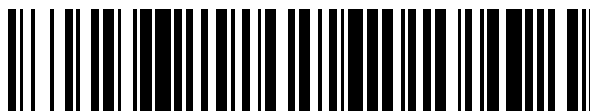


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 269**

51 Int. Cl.:

C07C 49/00 (2006.01)

C07D 249/00 (2006.01)

C07D 285/00 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2007 E 07865893 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2125683**

54 Título: **3-Benzofuranil-4-indolil-maleimidias como potentes inhibidores de GSK-3 para trastornos neurodegenerativos**

30 Prioridad:

19.12.2006 US 870825 P

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

06.03.2014

73 Titular/es:

**THE BOARD OF TRUSTEES OF THE UNIVERSITY
OF ILLINOIS (100.0%)
352 HENRY ADMINISTRATION BUILDING 506
SOUTH WRIGHT STREET
URBANA, ILLINOIS 61801, US**

72 Inventor/es:

**KOZIKOWSKI, ALAN P. y
GAYSINA, IRINA**

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 446 269 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

3-Benzofuranil-4-indolil-maleimididas como potentes inhibidores de GSK-3 para trastornos neurodegenerativos

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 [0001] La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos se ha visto ayudada enormemente en los últimos años por una mejor comprensión de la estructura de enzimas y otras biomoléculas asociadas a enfermedades diana. Una clase importante de enzimas que ha sido objeto de amplio estudio son las proteínas cinasas.

10 [0002] Las proteínas cinasas median la transducción de la señal intracelular. Hacen esto realizando una fosforilación en respuesta a un estímulo extracelular u otro estímulo para provocar que se produzcan una variedad de respuestas celulares dentro de la célula. Los ejemplos de dichos estímulos incluyen señales de estrés químicas y ambientales (p.ej., choque osmótico, choque térmico, radiación ultravioleta, endotoxinas bacterianas, H₂O₂), citocinas (p.ej., interleucina-1 (IL-1) y factores de necrosis tumoral (TNF- α)), y factores de crecimiento (p.ej., factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, en inglés), y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, en inglés). Un estímulo extracelular puede provocar una o más respuestas celulares relacionadas con el crecimiento celular, la migración, diferenciación, secreción de hormonas, activación de factores de transcripción, contracción muscular, metabolismo de la glucosa, control de síntesis de proteínas y regulación del ciclo celular.

15 [0003] Muchas enfermedades se asocian a respuestas celulares anómalas provocadas por eventos mediados por proteínas cinasas. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, trastornos del sistema nervioso central, enfermedad de Alzheimer o enfermedades relacionadas con las hormonas. De este modo, se ha realizado un esfuerzo notable en la química medicinal para encontrar inhibidores de proteínas cinasas que sean eficaces como agentes terapéuticos.

20 [0004] La glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK-3) es una serina/treonina proteína cinasa que comprende las isoformas α y β que son codificadas por genes distintos. Coghlan et al., *Chemistry & Biology*, 7, 793- 803 (2000) ; Kim y Kimmel, *Curr. Opinion Genetics Dev.*, 10, 508- 514 (2000). La GSK-3 está implicada en diversas enfermedades que incluyen la diabetes, trastornos del SNC como trastorno maníaco-depresivo, enfermedades neurodegenerativas, como enfermedad de Alzheimer y traumatismo neuronal agudo (accidente cerebrovascular y traumatismo en la cabeza), hipertrofia de cardiomiocitos y cáncer. WO 99/65897; WO 00/38675; y Haq et al., *J. Cell Biol.* (2000) 151, 117. La inhibición de GSK-3 puede ser útil también en el tratamiento y prevención de trastornos que incluyen síndrome X frágil, autismo, retraso mental, esquizofrenia y síndrome de Down. Estas enfermedades pueden ser causadas por, o resultar en, la operación anómala de determinadas vías de señalización celular en las que GSK-3 desempeña un papel. Se ha descubierto que la GSK-3 fosforila y modula la actividad de diversas proteínas reguladoras. Estas proteínas incluyen glucógeno sintasa que es la enzima que limita la velocidad necesaria para la síntesis de glucógeno, la proteína Tau asociada a microtúbulos, el factor de transcripción génica β - catenina, el factor de iniciación de la traducción e1F2B, así como ATP-citrato liasa, axina, factor de choque término 1, c- Jun, c- Myc, c- Myb, CREB y CEPBn. Estas diversas dianas de proteínas implican a la GSK-3 en muchos aspectos de metabolismo, proliferación, diferenciación y desarrollo celular. (Meijer L. et al. (2004) "Pharmacological inhibitors of glycogen synthase kinase 3," *Trends Pharmacol. Sci.* 25 (9) : 471- 480 y Wagman A. et al. (2004) "Discovery and Development of GSK- 3 Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes," *Curr. Pharmaceutical Design*, 10: 1105- 1137 proporcionan análisis recientes de inhibidores de GSK- 3.)

25 [0005] En una vía mediada por GSK-3 que es relevante para el tratamiento de la diabetes de tipo II, la señalización inducida por insulina lleva a la absorción celular de la glucosa y síntesis de glucógeno. A lo largo de esta vía, la GSK-3 es un regulador negativo de la señal inducida por insulina. Normalmente, la presencia de la insulina provoca la inhibición de fosforilación mediada por GSK-3 y desactivación de glucógeno sintasa. La inhibición de la GSK-3 lleva a un aumento en la síntesis de glucógeno y absorción de glucosa. Klein et al., *PNAS*, 93, 8455-9 (1996); Cross et al., *Biochem. J.*, 303, 21-26 (1994); Cohen, *Biochem. Soc. Trans.*, 21, 555-567 (1993); Massillon et al., *Biochem J.* 299, 123-128 (1994). Sin embargo, en un paciente diabético donde la respuesta a la insulina está dañada, la síntesis de glucógeno y absorción de glucosa no aumenta a pesar de la presencia de niveles relativamente altos en sangre de insulina. Esto lleva a niveles en sangre anormalmente altos de glucosa con efectos agudos y a largo plazo que pueden resultar en última instancia en enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal y ceguera. En dichos pacientes, la inhibición normal de GSK-3 inducida por la insulina no se produce. Se ha informado de que en pacientes con diabetes de tipo II, la GSK-3 se encuentra sobreexpresada. WO 00/38675. Por lo tanto, los inhibidores de GSK-3 terapéuticos son potencialmente útiles para tratar a pacientes diabéticos que padecen una respuesta deteriorada a la insulina.

55

[0006] La actividad de la GSK-3 se ha asociado también con la enfermedad de Alzheimer. La enfermedad de Alzheimer se encuentra entre los problemas de salud más importantes en el mundo. La década pasada ha vivido la adopción de la primera clase de medicamentos, los inhibidores de colinesterasa, eficaces en la mejora de los síntomas cognitivos en la enfermedad de Alzheimer. Estos fármacos proporcionan un alivio sintomático; encontrar una terapia que modifique la enfermedad de manera eficaz continúa siendo un objetivo importante y difícil de lograr. Se han realizado esfuerzos notables para aplicar los descubrimientos de estudios de laboratorio, así como estudios genéticos y epidemiológicos, a la identificación de estrategias potenciales para influir en la patología de la enfermedad de Alzheimer. La enfermedad de Alzheimer es una demencia progresiva que se desarrolla en una mediana edad tardía (de los 45 a los 65 años) y sus cambios etiológicos son la contracción de la corteza cerebral debido a la pérdida de células neuronales y degeneración de las neuronas mientras que, desde una visión patológica, se observan muchas placas seniles y ovillos neurofibrilares en el cerebro. No hay diferencia patológica sustancial entre la enfermedad y la demencia senil causada por el llamado envejecimiento natural que se desarrolla en el periodo senil de 65 años y edades superior y, por tanto, esta enfermedad se llama demencia senil de tipo Alzheimer.

[0007] La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por el conocido péptido p-beta-amiloide y la formación de ovillos neurofibrilares intracelulares. Los ovillos neurofibrilares contienen la proteína Tau hiperfosforilada, donde Tau es fosforilada en sitios anormales. Se ha demostrado que la GSK-3 fosforila estos sitios anormales en modelos animales y celulares. Además, la inhibición de GSK-3 ha demostrado evitar la hiperfosforilación de Tau en las células. Lovestone et al., *Current Biology* 4, 1077-86 (1994); Brownlee et al., *Neuroreport*, 8, 3251-55 (1997). Por tanto, se cree que la actividad de GSK-3 puede fomentar la generación de ovillos neurofibrilares y la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

[0008] Otro sustrato de la GSK-3 es β -catenina que se degrada tras la fosforilación por GSK-3. Se han registrado niveles reducidos de β -catenina en pacientes con esquizofrenia y también se ha asociado a otras enfermedades relacionadas con el aumento de la muerte celular neuronal. Zhong et al., *Nature*, 395, 698-702 (1998); Takashima et al., *PNAS*, 90, 7789-93 (1993); Pei et al., *J. Neuropathol. Exp*, 56, 70-78 (1997).

[0009] Más de dos millones de norteamericanos adultos, o aproximadamente el 1 por ciento de la población de 18 años o más en un año dado, presentan trastorno bipolar (trastorno maniaco depresivo). Los tratamientos actuales incluyen los llamados "estabilizadores del estado de ánimo", litio y ácido valproico. Ambos son fármacos relativamente anticuados que solo son parcialmente eficaces y producen diversos efectos secundarios no recomendables.

[0010] Los esfuerzos por comprender el mecanismo de acción del litio han demostrado que los inhibidores específicos de la enzima glucógeno sintasa cinasa 3β (GSK- 3β) imitan la acción terapéutica de los estabilizadores del estado de ánimo y, por tanto, presentan potencial para ser fármacos mejorados para el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar así como determinados trastornos neurodegenerativos. Las propiedades proapoptóticas de la enzima GSK-3 indican también un potencial de dichos inhibidores como agentes neuroprotectores. Además, la función de neuroprotección de dichos inhibidores puede contribuir en mayor medida a su eficacia terapéutica como fármacos para trastornos de estado de ánimo. Determinados inhibidores de GSK- 3β han demostrado ejercer una acción neuroprotectora *in vitro* (Kozikowski, A.P.; Gaysina, I.N.; Petukhov, P.A.; Sridhar, J.; King, L.; Blond, S.Y.; Duka, T.; Rusnak, M.; Sidhu, A., *ChemMedChem* 2006, 1, (2), 256-266.) Esta obra empleó un modelo celular de enfermedad de Parkinson.

[0011] McBride, S.M. et al (2005) *Pharmacological rescue of synaptic plasticity, courtship behavior and mushroom body defects in a Drosophila model of fragile X syndrome*, *Neuron* 45: 753-764 informaron de que un modelo de *Drosophila* de X frágil puede tratarse con agonistas del receptor de glutamato metabotrópico (mGluR) o litio (véase también: Raymond, F.L. y Tarpey P. (2006) *The genetics of mental retardation. Human Molecular Genetics* 15 (Publicación N° 2) R110- R116). Las patentes estadounidenses 6.916.821 y 6.890.931 informan del uso de antagonistas de mGluR de grupo I para el tratamiento y prevención de trastornos, incluyendo síndrome de X frágil, autismo, retraso mental, esquizofrenia y síndrome de Down. Así como para el tratamiento de epilepsia y ansiedad en sujetos que presentan el síndrome de X frágil, autismo, retraso mental, esquizofrenia y síndrome de Down. Como se ha destacado arriba, los inhibidores de la GSK- 3β imitan la acción terapéutica del litio y como tales se espera que sean beneficiosos en el tratamiento del síndrome de X frágil y trastornos relacionados. También la GSK-3 es activada por la señalización de glutamato lo que indica que los antagonistas de mGluR pueden afectar a la GSK-3.

[0012] Para muchas de las enfermedades arriba mencionadas asociadas a la actividad anormal de GSK-3, otras proteínas cinasas han sido diana también para el tratamiento de dichas enfermedades. Sin embargo, las diversas proteínas cinasas actúa a menudo a través de diferentes vías biológicas. Por ejemplo, se ha afirmado recientemente que determinados derivados de quinazolina actúan como inhibidores de cinasa p38. WO 00/12497. Se informa de que los compuestos son útiles para el tratamiento de afecciones caracterizadas por una

actividad de p38 aumentada y/o actividad de TGF- β aumentada. Mientras que la actividad de p38 ha sido implicada en una amplia variedad de enfermedades, que incluyen la diabetes, no se informa de que la cinasa p38 sea un constituyente de una vía de señalización de insulina que regule la síntesis de glucógeno o absorción de glucosa. Por tanto, a diferencia de la GSK-3, la inhibición de p38 no se espera que aumente la síntesis de glucógeno y/o absorción de glucosa.

[0013] Debido a la importancia biológica de GSK-3, ha habido un interés notable en los inhibidores de GSK-3 terapéuticamente eficaces. Las siguientes referencias están relacionadas con inhibidores de GSK-3 de molécula pequeña y sus aplicaciones.

[0014] La patente estadounidense 6.441.053 informa de inhibidores de GSK-3 y métodos para identificar y usar dichos inhibidores para el tratamiento de trastornos relacionados con GSK-3, los cuales se indica que incluyen trastorno bipolar, que incluye manía, enfermedad de Alzheimer, diabetes y leucopenia. La referencia indica además que los inhibidores de GSK-3 son útiles en el tratamiento de trastornos de afecciones que responden a la administración de litio, también se indica que los inhibidores de GSK-3 son útiles para reducir la motilidad de espermatozoides mamíferos.

[0015] WO 00/38675 (Smithkline Beecham) informa de que determinadas bisindol maleimidadas, indolil aril maleimidadas e indolocarbazoles como inhibidores de GSK-3 β . Se indica que dichos inhibidores son útiles en el tratamiento de diabetes, afecciones neurodegenerativas crónicas, depresión maníaca, trastornos del estado de ánimo, como esquizofrenia, enfermedades neurotraumáticas, como accidente cerebrovascular agudo, pérdida de cabello y cáncer.

[0016] WO 02/10158 (Hoffman- LaRoche) y la patente estadounidense 6.479.490 informan de que los derivados de 3-indolil-4-fenil-1H-pirrol-2,5-diona actúan como inhibidores de GSK-3 β . También se informa de que la inhibición de la actividad de GSK-3 β reduce el nivel de células T2 auxiliares (Th2) CD4+. Estas células producen citocinas, aumentan la producción de IgE y la diferenciación de eosinófilos. Las citocinas Th2 específicas son importantes en la patogénesis de alergias y asma. Esta noticia indica que los inhibidores de GSK-3 β son útiles en el tratamiento de alergias y asma.

[0017] WO 05/002552 (Astex Technology) indica determinados compuestos como inhibidores de cinasas dependientes de ciclina, cinasa GSK-3 y Aurora cinasa. Se indica que la cinasa GSK-3 se asocia al desarrollo embrionario, síntesis de proteínas, proliferación y diferenciación celular, dinámica microtubular, motilidad celular y apoptosis celular. Se indica que la cinasa GSK-3 está implicada en la diabetes, cáncer, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, accidente cerebrovascular, epilepsia, enfermedades de la neurona motora y traumatismo en la cabeza y como tal, los inhibidores de cinasa GSK-3 son útiles en el tratamiento de dichos problemas. En concreto, se indica que los inhibidores de cinasas GSK-3 son útiles en el tratamiento del cáncer, en especial el cáncer colorrectal, y en el tratamiento de enfermedades y afecciones caracterizadas por la apoptosis neuronal para limitar y/o evitar la neurodegeneración.

[0018] WO 05/111018 (Aventis) indica determinados derivados de piridazinona como inhibidores de GSK-3 β . Se indica que estos inhibidores son útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia frontoparietal, degeneración corticobasal y enfermedad de Pick), accidente cerebrovascular, traumatismo craneal y/o espinal, neuropatías periféricas, obesidad, enfermedad metabólica, diabetes tipo II, hipertensión esencial, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, síndrome de ovario poliquístico, síndrome X e inmunodeficiencia.

[0019] La solicitud estadounidense publicada 2006/0089369 (Chiron) informa de determinados inhibidores de GSK-3 basados en piridina o pirimidina para el tratamiento de trastornos mediados por GSK-3 que incluyen diabetes, trastornos neurodegenerativos, que incluyen enfermedad de Alzheimer, obesidad, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, hipertensión esencial, síndrome de ovario poliquístico, síndrome X, isquemia, especialmente isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, trastorno bipolar, inmunodeficiencia y cáncer. La referencia afirma que los agentes que inhiben la actividad de GSK-3 son útiles en el tratamiento de trastornos que son mediados por la actividad de GSK-3 y que la inhibición de GSK-3 imita la activación de vías de señalización de factor de crecimiento y, por consiguiente, los inhibidores de GSK-3 son útiles en el tratamiento de enfermedades en las que dichas vías están activas de manera insuficiente.

[0020] La solicitud estadounidense publicada 2003/0176484 informa del uso de inhibidores de GSK-3 β en un mamífero para fomentar la formación de hueso, aumentar la densidad mineral ósea, reducir el índice de fractura, aumentar el índice de curación de fractura, aumentar la formación de hueso esponjoso, aumentar la formación de nuevo hueso y tratar la osteoporosis.

[0021] La solicitud estadounidense publicada 2006/0217368 informa de los inhibidores de GSK-3 para la

regeneración nerviosa, y como agentes para el fomento de la neuropoiesis de células madre neurales. Se indica que los fármacos de la invención son útiles como un agente terapéutico para las enfermedades neurológicas como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, trastorno cerebrovascular, accidente cerebrovascular, lesión de la médula espinal, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, epilepsia, trastorno de ansiedad, esquizofrenia, depresión y psicosis maníaco-depresiva.

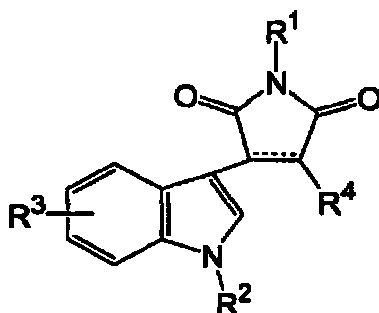
[0022] La solicitud estadounidense publicada 20050075276 informa del uso de inhibidores de GSK-3 α o β para aumentar la respuesta de células T dependientes de CD28. La invención se dirige al menos en parte a un método de aumentar las respuestas de células T dependientes de y mediadas por CD28 contra infecciones priónicas, fúngicas, bacterianas o víricas. Por tanto, se indica que los inhibidores de GSK-3 son útiles en el tratamiento de infecciones priónicas, fúngicas, bacterianas o víricas.

[0023] Las patentes estadounidenses 7.045.519, 7.037.918, 6.989.382, 6.977.262, 6.949.547, 6.800.632, 6.780.625, 6.608.063, 6.489.344, 6.479.490 y 6.417.185 hacen referencia a inhibidores de GSK-3. Las solicitudes de patente estadounidenses publicadas 2005/0234120, 2004/0052822, 2004/0138273 y 2004/0210063 hacen referencia a inhibidores de GSK-3.

[0024] Los inhibidores de GSK-3 presentan amplias aplicaciones como agentes terapéuticos y son en general dianas importantes para aplicaciones farmacéuticas. Se ha indicado una variedad de inhibidores de GSK-3 sintéticos, pero todavía existe una clara necesidad de inhibidores de GSK-3 que sean potentes, selectivos, seguros, eficaces y que presenten efectos secundarios no deseados mínimos.

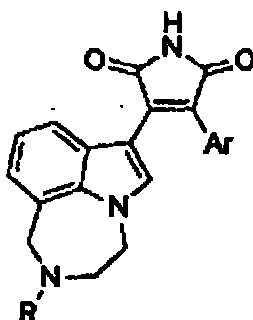
[0025] La invención hace referencia al menos en parte a derivados de benzofuranil de indolilmaleimidias que son inhibidores de proteína cinasa y especialmente aquellos que son inhibidores de GSK-3.

[0026] EP 1224932 hace referencia a determinadas indolilmaleimidias de las que se informa que son inhibidores de la muerte celular útiles como agentes farmacéuticos o como un conservante para órganos, tejidos o células. Se indican los compuestos de fórmula:

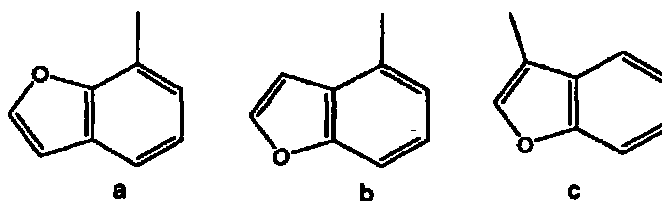


donde las variables se definen en la solicitud de patente. Entre otros muchos grupos, R⁴ puede seleccionarse entre un grupo arilo, distinto a 3-indolil, grupo arilo que puede ser sustituido. Los compuestos 18 y 19 en la Tabla 1 de la referencia tienen R⁴ que es un benzofuranil no sustituido, con R² que es metilo y R¹ que es H (18) o metilo (19). No se enumeran datos de ensayo en la Tabla 2 de la referencia para ninguno de los compuestos 18 o 19. No hay nada en la referencia que indique que alguno de estos compuestos sea un inhibidor de proteína cinasa y nada que indique que alguno de estos compuestos sea un inhibidor de GSK-3.

[0027] Engler T.A., et al "The development of potent and selective bisarylmaleimide GSK3 inhibitors," *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2005) Jan. 15:899-903 presenta determinados inhibidores de GSK3 de fórmula:



donde Ar era determinados grupos heteroaromáticos bicíclicos. Se indicó que Ar incluía:

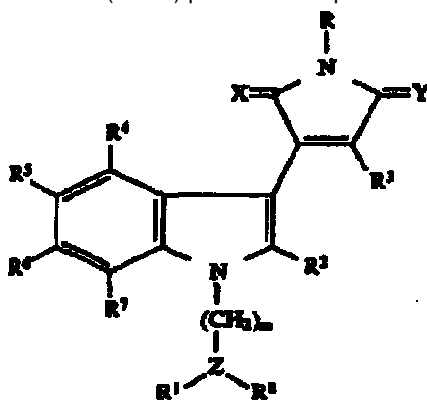


5

entre un número de grupos Ar adicionales, donde a es un grupo benzofur-7-il, b es un grupo benzofur-4-il y c es un grupo benzofur-3-il. Determinados compuestos que incluyen compuestos en los que Ar es a o b se presentan como inhibidores de GSK3 potentes y selectivos. Se presentan datos para selectividad de inhibición de GSK3 comparada a la inhibición de cinasas PKC β II, CDK2 y CDK4. Se presentan datos para un compuesto sencillo donde Ar es c y R es H. Se indica que este compuesto tiene CI₅₀ de GSK3 64 nM con ratio de CI₅₀ de PKC β II/GSK3 de 37.

10

[0028] La patente estadounidense 5721245 (Davis) presenta compuestos de fórmula:



15

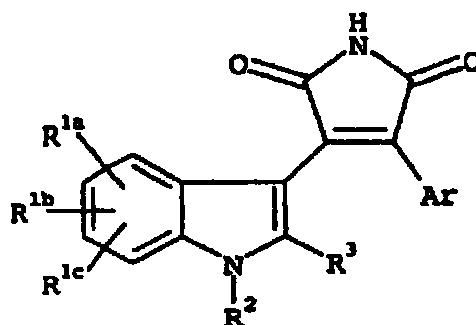
20

donde entre otros X e Y son O, R¹ y R² tomados juntos son un grupo de la fórmula $-(CH_2)_n-$ o R¹ y R⁷ tomados juntos son un grupo de la fórmula $-(CH_2)_n-$, Z es N o CH, n es un entero de 1-5, m es un entero de 0 a 5 y R³ es un grupo arilo o heterocíclico aromático. Heterocíclico aromático se define como "un grupo aromático heterocíclico de 5 o 6 miembros que puede portar de forma opcional un anillo de benceno fusionado" que puede ser sustituido o no sustituido. Los grupos heterocíclicos de ejemplo se presentan como 2-tienil, 3-tienil, 3-benzotienil, 3-benzofuranil, 2-pirrolil, 3-indolil y similares. Se indica que los compuestos son útiles en el control o prevención de trastornos inflamatorios, inmunológicos, oncológicos, broncopulmonares y cardiovasculares o en el tratamiento del asma o SIDA. Además, se indica que los compuestos son inhibidores de la proteína cinasa y como tales inhibidores de procesos celulares. La patente hace referencia en particular a la inhibición de proteína cinasa C.

25

30

[0029] WO 03/076398 y US 20050288321 correspondiente presentan inhibidores de cinasa GSK-3 que tienen la estructura:



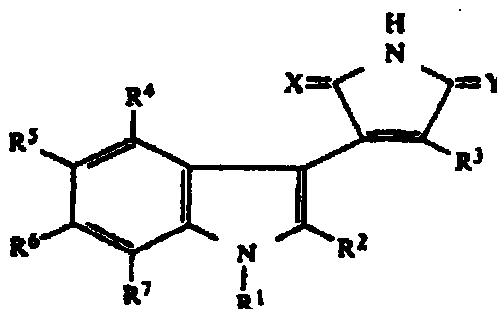
35

40

donde Ar es benzofur-7-il sustituido opcionalmente en el anillo fenilo con R⁸ y R⁹, 1-(R⁷)-indo1-4-il, benzofur-4-

il, quinolin- 5- il, quinolin- 7-il, isoquinolin- 5-il, isoquinolin- 3-il, imidazo [1, 2- a] piridin-3-il, imidazo [1, 2- a] piridin-5-il, furo [3, 2- c] piridin- 7- il, benzo [1, 3] dioxol-4-il, 2, 2- difluorobenzo [1, 3] dioxa- 1- 4- il, o 2, 3- dihidrobenzofur-7- il sustituido opcionalmente en el anillo fenilo con R⁸ y R⁹ y en el anillo dihidrofurilo con C1- C4 alquilo y R⁸ es -NHCO₂ (C1- C4 alquilo), - NHSO₂ (C1- C4 alquilo), halo, amino, -O- (CH₂)_m- G, -NHC (O) (C1- C4 alquilo), C1- C4 alcoxi, hidroxilo, -O- R¹⁰, C1- C4 alquilo, C1- C4 alquiltio, o- (CH₂)_m- G y R⁹ es halo, donde G es hidroxilo, NR¹¹R¹² o piperidin-4- il, R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente del grupo compuesto por hidrógeno, C1- C4 alquilo, ciclopropilmetilo, bencilo o tomado junto con el nitrógeno al que se unen forman una piperidina, 4- hidroxipiperidina, 4- (C1- C4 alquilo) piperidina, N- (R¹³)- piperazina, o anillo morfolina donde R¹³ es hidrógeno, C (O)- (C1- C4 alquilo), o C1- C4 alquilo.

10 **[0030]** La patente estadounidense 5057614 (Davis) véase también U.S. RE 36736 presenta compuestos de fórmula:

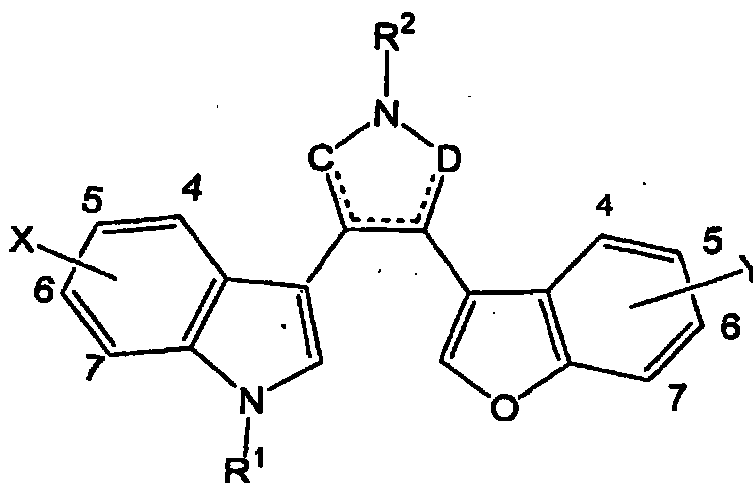


15 donde R² es hidrógeno entre otros grupos, y R¹ es hidrógeno, alquilo, arilo, araalquilo" hidroalquilo y haloalquilo entre otros grupos. Se afirma que estos compuestos son inhibidores de proteína cinasa útiles en el tratamiento de enfermedades que incluyen trastornos inflamatorios, inmunológicos, broncopulmonares y cardiovasculares donde entre otros X e Y son O y R³ es un grupo aromático heterocíclico o carbocíclico. Se indica que el grupo aromático heterocíclico R³ es un grupo aromático heterocíclico de 5 o 6 miembros que puede portar opcionalmente un anillo benceno fusionado y que puede ser no sustituido o sustituido, por ejemplo, con uno o más, preferiblemente de uno a tres, sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalquilo, nitro, amino, acilamino, mono- o dialquilamino, alquiltio, alquilsulfinilo y alquilsulfonilo. Los ejemplos de grupos aromáticos heterocíclicos de R³ dados en la patente son 2- o 3- tienil, 3- benzotienil, 1- metil- 2- pirrolil, 1- benzimidazolil, 3- indolil, 1- o 2- metil- 3- indolil, 1- metoximetil- 3- indolil, 1- (1- metoxietil)- 3- indolil, 1- (2- hidroxipropil)- 3- indolil, 1- (4- hidroxibutil)- 3- indolil, 1- [1- (2- hidroxietiltio)- etil]- 3- indolil, 1- [1- (2- mercaptoetiltio) etil]- 3- indolil, 1- [1- feniltioetil)- 3- indolil, 1- [1- (carboximetiltio) etil]- 3- indolil y 1- bencil-3- indolil.

30 **SUMARIO DE LA INVENCION**

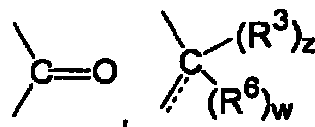
[0031] La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de proteínas cinasas y en particular son inhibidores de glucógeno sintasa cinasa 3 (GSK-3).

[0032] La invención proporciona compuestos de fórmula 1:



y sales, ésteres y solvatos (incluyendo hidratos) farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

C y D se seleccionan entre los grupos:



5 donde w y z son 1 o 0 y w y z no son ambas 0;

donde las líneas punteadas en el anillo central arriba y en el grupo indican uniones sencillas o dobles según proceda para satisfacer la valencia;

10 R¹ y R² se seleccionan, independientemente el uno del otro, entre H, alquilo, arilo, heterocíclico, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo, ariloxilalquilo, aminoalquilo, tioalquilo, tioalcoxi, éter o tioéter;

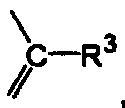
R³ se selecciona entre H, alquilo, arilo, heterocíclico, arilaquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo, ariloxilalquilo, aminoalquilo, tioalquilo, tioalcoxi, éter o tioéter;

cada R⁶, independientemente de cada R³, puede tomar todos los valores de R³ o es -OR⁴, donde

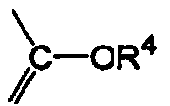
R⁴ se selecciona entre H y alquilo; y

15 X e Y representan uno, dos, tres o cuatro sustituyentes no hidrógeno en el anillo indicado, donde cada sustituyente X e Y, independientemente de cualquier otro sustituyente X o Y, se selecciona entre halógeno, -OH, -CN, -NO₂, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcoxilalquilo, tioalcoxilalquilo, éter, tioéter, heterocíclico, heteroarilo, OR', -N (R)₂, -N (R)₃⁺, -CO- N (R)₂, -NHCO- R, -NR'- CO- R₁- NR- CO- N (R)₂,
 20 -CS- N (R)₂, -NHCSR, -NR'- CS- R, -NR- CS- N (R)₂, amidina, -COH, -COR', -CO₂H, -CO₂ -, -CO₂R',
 -CS- R, -OCO- R, -SO₂N (R)₂, -NR- SO₂R, -SO₂- R, -SO- R, -SH y- SR; dos X o dos Y juntas pueden formar un anillo de 5 a 8 miembros que contiene carbono y opcionalmente que contiene uno o dos heteroátomos (es decir, O, N o S); X o Y pueden ser también ambas hidrógenos; donde R, independientemente de R', se selecciona entre grupos H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo y arilalquilo y R', independiente de R, se selecciona entre grupos arilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo o arilo,

25 con las excepciones de que C y D no pueden ser ambas



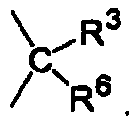
C y D no pueden ser ambas



30

y

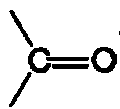
C y D no pueden ser ambas



5

[0033] El compuesto de fórmula 1 anterior comprende tres grupos de anillo distintos, el anillo a la izquierda es un indo-3-il opcionalmente sustituido, el anillo a la derecha es un anillo de benzofuran-3-il opcionalmente sustituido y el anillo central puede ser diversos anillos diferentes dependiendo de los grupos C y D.

[0034] En otros modos de realización, C y D son ambos



10

[0035] La numeración del anillo para los sustituyentes X e Y en los anillos indolilo y benzofuranilo son como se indica en la fórmula química arriba mostrada. Adicionalmente dos X o dos Y, orto sustituido uno respecto al otro en el anillo indicado, pueden formar juntos un anillo de 5 a 8 miembros y específicamente un anillo de 5 a 8 miembros entre los puntos de unión de las X y las Y, cuyos anillos contienen carbono y opcionalmente contienen uno o dos heteroátomos (p.ej., O, N o S). Adicionalmente, uno de R³ o R⁴ junto con uno de X o Y sustituido en la posición 4 en el anillo indicado, opcionalmente forman juntos un anillo de 5 a 8 miembros que contiene carbono y opcionalmente que contienen uno o dos heteroátomos. Adicionalmente, R¹ junto con una Y, puede formar un anillo que contiene carbono y puede contener uno o dos heteroátomos (p.ej., O, N o S). Hay un máximo de 4 sustituyentes X y un máximo de 4 sustituyentes Y. A lo largo de la especificación en las descripciones de modos de realización y en las reivindicaciones, cualquier sustituyente X o Y que no esté definido en el texto o en las reivindicaciones es un hidrógeno.

15

20

[0036] Todos los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, alcoxilalquilo, tioalcoxilalquilo, éter, tioéter, heterocíclico, heteroarilo y heteroarilalquilo y átomos de carbono cualesquiera de cualquier R¹, R², X, Y, R y R' de la fórmula 1, a menos que se especifique lo contrario, son opcionalmente sustituidos, donde la sustitución opcional se define aquí a continuación e incluye la sustitución con uno o más halógenos, -OH, -CN, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterocíclico, heteroarilo, OR', -N (R)₂, -N (R)₃⁺, -CO- N (R)₂, -NHCO-R, -NR'-CO-R, -NR-CO-N (R)₂, -CS- N (R)₂, -NHCSR, -NR'- CS- R, -NR- CS- N (R)₂, amidina, -COH, -CO- R', -CO₂H, -CO₂⁻, -CO₂R', -CS- R, -OCO- R, -SO₂N (R)₂, -NR- SO₂R, -SO₂- R, -SO- R, -SH o- SR. En modos de realización específicos, grupos R y R' de grupos sustituyentes son grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterocíclico, arilalquilo o heteroarilo no sustituidos. En otros modos de realización, los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterocíclico, arilalquilo o heteroarilo son sustituidos con uno o más halógenos, grupos OH, grupos CN y grupos alquilo.

25

30

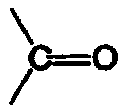
[0037] En modos de realización específicos, los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, alcoxilalquilo, heterocíclico, heteroarilo y heteroarilalquilo de cualquier grupo R¹ y R² no son sustituidos. En modos de realización específicos, los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, alcoxilalquilo, heterocíclico, heteroarilo y heteroarilalquilo de cualquier grupo X e Y no son sustituidos. En modos de realización específicos, uno o más grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, alcoxilalquilo, heterocíclico, heteroarilo y/o heteroarilalquilo de cualquier grupo R¹ y R² son sustituidos con uno o más halógenos. En modos de realización específicos, uno o más grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, alcoxilalquilo, heterocíclico, heteroarilo y/o heteroarilalquilo de cualquier grupo X o Y son sustituidos con uno o más halógenos.

35

40

[0038] En modos de realización específicos, R¹ es un grupo distinto a amina, R¹ es un grupo distinto a hidrógeno o un alquilo que tiene 1-3 átomos de carbono o R¹ es un grupo distinto a un grupo que enlaza el nitrógeno al que se une R¹ a un sustituyente en el anillo indolilo (específicamente el anillo de benceno fusionado de indolilo).

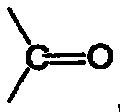
[0039] En modos de realización específicos, cuando C y D son ambos



45

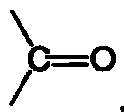
R¹ es un grupo distinto a una amina.

[0040] En modos de realización específicos, cuando C y D son ambos



5 R¹ es un grupo distinto de hidrógeno o un alquilo que tiene 1-3 átomos de carbono.

[0041] En modos de realización específicos, cuando C y D son ambos

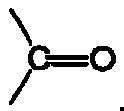


R¹ es un grupo distinto de un grupo que se une al nitrógeno al que se une R¹ a un sustituyente en el anillo indoilo.

10 [0042] En modos de realización específicos, el anillo benzofuran-3-il de fórmula 1 es sustituido con al menos un sustituyente no hidrógeno.

[0043] En modos de realización, los anillos benzofuran-3-il y indo-3-il de fórmula 1 son ambos sustituidos con al menos un sustituyente no hidrógeno.

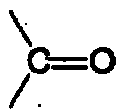
[0044] En modos de realización específicos, cuando C y D son ambos



15

el anillo de benzofuran-3-il de fórmula 1 es sustituido con al menos un sustituyente no hidrógeno.

[0045] En modos de realización específicos, cuando C y D son ambos

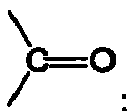


los anillos benzofuran-3-il y los anillos indo-3-il son ambos sustituidos con al menos un sustituyente no hidrógeno.

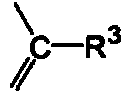
20 [0046] En modos de realización específicos de la fórmula 1, el anillo benzofuran-3-il no está unido a través de uno de sus sustituyentes Y al anillo central. En otros modos de realización específicos de la fórmula 1, el anillo indo-3-il no está unido a través de uno de sus sustituyentes X al anillo central. En modos de realización adicionales de la fórmula 1, ni el anillo de indo-3-il ni el anillo de benzofuran-3-il se une por ningún sustituyentes X o Y al anillo central.

25 [0047] En modos de realización específicos:

C y D son ambas

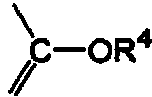


uno de C o D es



5

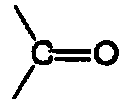
y el otro es



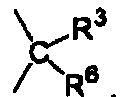
o

uno de C o D es

10



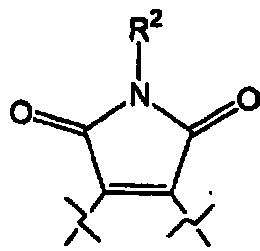
y el otro es



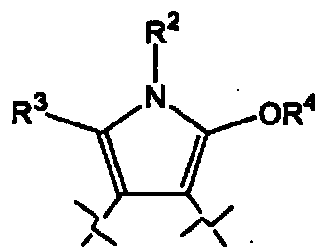
15

[0048] En modos de realización específicos, el anillo central del compuesto de fórmula 1 se selecciona entre los anillos:

20

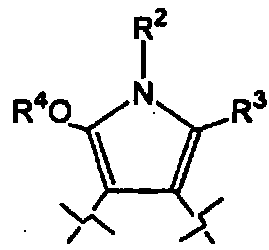


(A1),



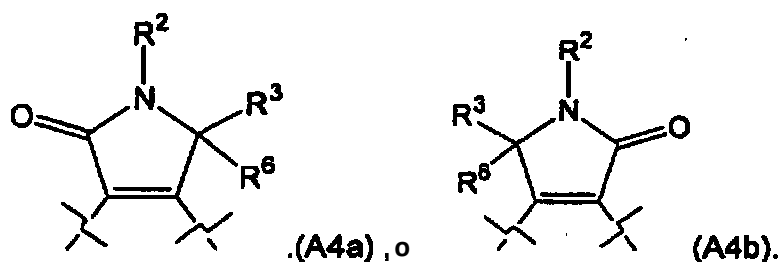
(A2a),

25



(A2b)

30



- 5 **[0049]** En modos de realización específicos de anillo A1, R² es H, alquilo o arilo. En modos de realización específicos de anillo 1, R² es alquilo que tiene 1-3 átomos de carbono, H, un fenilo o un grupo bencilo. En modos de realización específicos de anillos A2a y A2b, R⁴ es alquilo, arilo o arilalquilo y R³ es H, alquilo, arilo o arilalquilo. En modos de realización específicos de anillos A4a o A4b, R² es H, alquilo o arilo, R³ es H, alquilo o arilo y R⁶ es independientemente de R³ H, alquilo o arilo. En otros modos de realización, R² es H o alquilo, R³ es H o alquilo, R⁶ es H, alquilo o OR⁴, R⁴ es H o alquilo. En modos de realización más específicos de los anillos anteriores, R² es H o un grupo metilo.
- 10 **[0050]** En modos de realización específicos, R¹ es H, alquilo, alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono, arilo o heteroarilo. En otros modos de realización, R¹ es - (CH₂)_n- N (R)₂, donde n es un entero de 1-6, -(CH₂)_m- OH, donde m es un entero de 1-6 o - (CH₂)_p- CO₂H donde p es un entero de 1-6. En modos de realización adicionales, R¹ es H, metilo, ciclopropilo, isopropilo, t-butilo o fenilo. En modos de realización adicionales, R¹ es H, un grupo alquilo, específicamente un grupo alquilo que tiene 1-6 átomos de carbono, que es sustituido con uno o más halógenos, concretamente uno o más flúores, uno o más grupos -OH o uno o más grupos -N(R)₂. En modos de realización adicionales, R¹ es - CF₃, -CHF₂, -CH₂- CF₃, o - (CH₂)_n- OH, donde n es un entero de 1 a 6. En un modo de realización específico, R¹ es metilo. En otros modos de realización específicos, R¹ es - (CH₂)_m- OH donde m es un entero de 1-3.
- 20 **[0051]** En modos de realización específicos, R² es H, alquilo, alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono, arilo o heteroarilo. En otros modos de realización, R² es H, metilo, isopropilo, t-butilo o fenilo. En un modo de realización específico R² es hidrógeno.
- [0052]** En modos de realización específicos, R¹ es metilo y R² es hidrógeno.
- [0053]** En modos de realización específicos, R³ es hidrógeno.
- 25 **[0054]** En modos de realización específicos, X representa uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados de manera independiente entre halógenos, -OH, -CN, -NO₂, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterocíclico, heteroarilo, -OR', -N (R)₂, -N (R)₃⁺, -CO- N (R)₂, -NHCO (R), -NR'- CO- R, -NR'- CO- N (R)₂, -CO₂H, -CO₂⁻, amidina, -CO₂R', -OCO- R, -SO₂N (R)₂, -N (R)₂SO₂- R, -SO₂- R, -SH o -SR, donde R y R' son según se define arriba.
- 30 **[0055]** En otros modos de realización específicos, X representa un sustituyente tal y como se apunta. En otros modos de realización específicos, X representa dos sustituyentes según se ha apuntado. En modos de realización específicos adicionales, X representa un sustituyente en la posición 4, 5, 6 o 7 en el anillo indolilo. En otros modos de realización específicos, X representa un solo sustituyente en la posición 5 del anillo indolilo. En modos de realización específicos adicionales, X representa dos sustituyentes en dos de las posiciones 4, 5, 6 o 7 en el anillo indolilo. En modos de realización adicionales, X representa dos sustituyentes en las posiciones 5 y 6, la 5 y 7 o la 6 y 7 del anillo indolilo. En modos de realización específicos adicionales, X representa tres sustituyentes en las posiciones 4, 5, 6 o 7 en el anillo indolilo.
- 35 **[0056]** En modos de realización específicos, X es uno o más halógenos, -OH, alquilo, alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono, alquilo cíclico, alquilo cíclico que tiene 1-4 átomos de carbono, alqueno, alqueno que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, alquino, alquino que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, -C≡CH, -O- alquilo, -O- Bn (Bn = -CH₂- fenil), alquilo halogenado.
- 40 **[0057]** En modos de realización específicos adicionales, cada X se selecciona independientemente entre F, Br, Cl, I, metilo, etilo, ciclopropilo, t-butilo, -OCH₃, -O-Bn, -OH, -C≡CH, -CH₂-OH, -CN, -NO₂, -CO₂CH₃, -CONH₂, -SO₂NH₂, -NHCHO, -NHCO₂CH₃, -CF₃, -NHCO₂Et, -SO₂-Ph (Ph = fenilo), -NHCOPh, o -NHSO₂Ph.
- [0058]** En modos de realización más específicos, X es uno o más de- F, -Br, -Cl, -O- alquilo, -OCH₃, -OBn, -OH,

-C≡CH, -CF₃, o ciclopropilo. En modos de realización aún más específicos, X es 5- F, 5- Br, 5- Cl, 5- I, 5- OCH₃, 5- CN, 5- OBn, 5- OH, 6- I, 6- Br, 6- Cl, 6- CN, 6- fenil, 6- p- Cl- fenil, 6- OBn, 6- OH, 7- Br, 7- OBn, 7- OH, 5- C≡CH, 5- ciclopropil, 5- C≡CH-ciclopropil, 5- morfolina, 6- CH₃, 7- CH₂OH, 7- CH₂OCH₃, 6- CF₃, 6- S- CH₃, 6- S- CH₂CH₃, 6- CH=CH₂, 6- C≡CH, 6- CH₂F₂, 7- (CH₂)₂- OH, y/o 7- (CH₂)₂- CO₂H.

- 5 **[0059]** En modos de realización específicos, X representa dos sustituyentes en el anillo que forman juntos un anillo de 5 o 6 miembros que contiene carbono y opcionalmente que contiene uno o dos heteroátomos. En modos de realización específicos, X representa dos sustituyentes en las posiciones 5 y 6 que forman juntos un grupo metilendioxi que forma un anillo de 5 miembros fusionado al anillo sobre el que se unen los grupos X. En modos de realización específicos, X representa dos sustituyentes en las posiciones 6 y 7 del anillo que forman juntos una fracción (CH)₄ que forma un anillo de benceno de 6 miembros fusionado al anillo sobre el que se unen los grupos X.

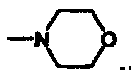
- 15 **[0060]** En modos de realización específicos, X es uno o más de un halógeno, alcoxi, alquilo hidroxilo-sustituido, alquilo flúor-sustituido, alquenoilo, arilo o arilalquilo, amina arilalquilo-sustituida, amina aril-sustituida, carboxamidina, aciloxi, heteroarilo, alquinilo alquil-sustituido, alcoxi flúor-sustituido, alcoxi hidroxil-sustituido, alcoxi amina-sustituido, alquilo sulfonamida-sustituido, urea alquilo o arilo-sustituida, alquenoil carboxi-sustituido o un fluoroalquilo sulfonamida-sustituido. En modos de realización específicos, X es uno o más de un halógeno, alcoxi, alquilo hidroxilo-sustituido, alquilo flúor-sustituido, o arilo, amina arilaquil-sustituida, amina arilo-sustituida, carboxamidina, aciloxi, heteroarilo, alquinilo alquilo-sustituido, alquilo sulfonamida-sustituido, urea arilo o alquilo-sustituida, o un fluoroalquilo sulfonamida-sustituido. Más específicamente, X puede ser uno de los grupos enumerados sustituido en cualquier posición del anillo. Más específicamente, X puede ser uno de los grupos enumerados sustituido en la posición 5, 6 o 7 del anillo indicado. En modos de realización específicos, dos de X sustituidas en posiciones de anillo adyacentes (orto uno con respecto al otro) se unen para formar un anillo de carbono de 5 o 6 miembros en el que un carbono se reemplaza con un heteroátomo, dicho heteroátomo puede ser específicamente oxígeno. En otros modos de realización específicos, uno de X es un halógeno y una segunda X es uno de los grupos enumerados.

[0061] En modos de realización adicionales, X es uno o más de los sustituyentes ilustrados en el Esquema 16.

- 30 **[0062]** En modos de realización específicos, Y representa uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógenos, -OH, -CN, -NO₂, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, alcoxilalquilo, tioalcoxilalquilo, éter, tioéter, -OR', -N (R)₂, -N (R)₃⁺, -CO- N (R)₂, -NHCO (R), -NR'- CO- R, -NR- CO- N (R)₂, -CO₂H, -CO₂⁻, amidina, -CO₂R', -OCO- R, -SO₂N (R)₂, -N (R)₂SO₂- R, -SO₂- R, -SH o- SR, donde R y R' son como se ha definido arriba. En otros modos de realización específicos, Y representa un sustituyente tal y como se ha indicado. En otros modos de realización específicos, Y representa dos sustituyentes tal y como se ha indicado. En modos de realización específicos adicionales, Y representa un sustituyente en la posición 4, 5, 6 o 7 en el anillo de indolilo. En otros modos de realización específicos, Y representa un solo sustituyente en la posición 5 del anillo de indolilo. En modos de realización específicos adicionales, Y representa dos sustituyentes en dos de las posiciones 4, 5, 6 o 7 en el anillo de indolilo. En modos de realización adicionales, Y representa dos sustituyentes en las posiciones 5 y 6 o la 5 y 7 del anillo de indolilo. En modos de realización específicos adicionales, Y representa tres sustituyentes en las posiciones 4, 5, 6 o 7 en el anillo de indolilo.

- 40 **[0063]** En modos de realización específicos, Y es uno o más halógenos, -OH, -CN, alquilo, alquilo con 1-4 átomos de carbono, alquilo cíclico, alquilo cíclico con 1-4 átomos de carbono, alquenoilo, alquenoilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo, alquinilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, -C≡CH, fenilo, bencilo, -O- alquilo, -S- alquilo, -O- Bn (Bn = - CH₂- fenilo), - O- Bn- OCH₃, -(CH₂)_q- OR" (donde R" es H o alquilo y q es un entero que oscila entre 1-6), - (CH₂)_r- CO₂H, donde r es un entero de 1-6, -C≡C- R, alquilo halogenado. En modos de realización específicos, dos sustituyentes Y en posiciones diferentes forman un anillo que contiene carbono y que contiene opcionalmente un o dos heteroátomos. En modos de realización específicos, dos sustituyentes Y en sitios diferentes forman juntos un grupo metilendioxi y forman un anillo de cinco o seis miembros. En otro modo de realización específico, dos sustituyentes Y en sitios adyacentes forman un anillo de benceno de seis miembros.

- 50 **[0064]** En modos de realización específicos adicionales, cada Y se selecciona independientemente entre F, Br, Cl, I, metilo, etilo, ciclopropilo, t- butilo, fenilo, halofenilo, -OCH₃, -O- CH₂-ciclopropilo, -O- CH₂- ciclobutilo, -O- Bn, -O- Bn- OCH₃, -OH, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -C≡CH, -CH₂- C≡CH, -C≡CH- ciclopropilo, -CH₂- OH, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₃OH, -CH₂OCH₃, -CH=CHCO₂H, -CH₂CH₂CO₂H, -CN, -CO₂CH₃, -CONH₂, -SO₂NH₂, -NHCHO, -NHCO₂CH₃, -CF₃, -NHCO₂Et, -SO₂- Ph (Ph = fenilo), - NHCOPh, -NHCO₂Ph, y morfolina



[0065] En modos de realización más específicos, Y es uno o más halógenos, -OH o alcoxi. En modos de realización aún más específicos, Y es 5- F, 6- F, 5- Br, 6- CH₂- OH, 6- CH₂OCH₃, 6- O- CH₂- ciclopropilo, 6- O- CH₂- ciclobutilo, 6- O- (*p*- CH₃O)- Bn, 6-CH₂-C≡CH, 6- CH₂CH₂CO₂H, 6-OH, 6-OCH₃, y/o 7-OCH₃.

[0066] En modos de realización específicos, Y es uno o más de un halógeno, alcoxi, alquilo hidroxilo-sustituido, alquilo flúor-sustituido, alquenilo o arilo, amina arilalquilo-sustituida, amina arilo-sustituida, carboxamida, carboxamidina, aciloxi, heteroarilo, alquinilo alquilo-sustituido, alcoxi flúor-sustituido, alcoxi hidroxilo-sustituido, alcoxi amino-sustituido, alquilo sulfonamida-sustituido, urea alquilo o arilo-sustituido, alquenilo carboxi-sustituido o un fluoroalquilo sulfonamido-sustituido. En modos de realización específicos, Y es uno o más de halógeno, acetiloxi, alquenilo carboxi-sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, alcoxi flúor-sustituido, alcoxi amina-sustituido, alcoxi hidroxilo-sustituido. En modos de realización específicos, Y es dos de los sustituyentes enumerados arriba. En modos de realización adicionales, una Y es un halógeno y una segunda Y es uno de los sustituyentes enumerados. En modos de realización específicos, Y es uno o más de los sustituyentes ilustrados en el Esquema 16.

[0067] En modos de realización específicos, R⁴ y un sustituyente X o Y en la posición 4 del anillo al que se une la X o Y forman juntos un enlazador entre los anillos a los que se unen los sustituyentes. En modos de realización específicos, este enlazador es una cadena de carbono en la que uno o más átomos de carbono pueden ser sustituidos, específicamente con uno o más halógenos, uno o más grupos OH o uno o más grupos NH₂ y/o en la que la cadena de enlazador comprende uno o más heteroátomos. La cadena de carbono puede ser saturada o puede contener una o más uniones dobles carbono-carbono. En modos de realización concretos, el enlazador es una cadena - (CH₂)_p- donde p es 1-10 y preferiblemente 1-5 o 2-4. En otros modos de realización específicos, este enlazador es una cadena de tioéter o éter, p.ej., una cadena - (CH₂)_p- en la que uno o más grupos - CH₂- se sustituyen con O o S, respectivamente, donde p es 2-10 y preferiblemente 2-5 o 3-6.

[0068] En modos de realización específicos, la invención proporciona compuestos de la fórmula 1 arriba en los que uno o ambos de X o Y son uno o más sustituyentes no hidrógeno cuando R¹ es -CH₃ y R² es -H o -CH₃. En modos de realización específicos, la invención proporciona compuestos de la fórmula 1 arriba en los que en modos de realización específicos, uno o ambos de X o Y son uno o más sustituyentes no hidrógeno, cuando R¹ y R² son -H o -CH₃. En modos de realización específicos, la invención proporciona compuestos de la fórmula 1 arriba en la que uno o ambos de X o Y son uno o más sustituyentes no hidrógenos cuando R¹ y R² son -H o grupos alquilo no sustituidos que tienen 1-4 átomos de carbono. En modos de realización específicos, la invención proporciona compuestos de la fórmula 1 arriba en la que uno o ambos de X o Y son uno o más sustituyentes no hidrógenos cuando R¹ y R² son -H o alquilo no sustituido.

[0069] En modos de realización específicos, R¹ no es, en combinación con un sustituyente X en la posición 7 en el anillo de indolilo, un anillo de 6, 7 u 8 miembros que tiene átomos de carbono y un nitrógeno.

[0070] En otros modos de realización específicos, particularmente cuando todas las Y son hidrógenos, R¹ no es un grupo - (CH₂)_m- Z (R¹¹) (R¹²) donde Z es N o CH, m es un entero de 0 a 5 como se indica en la patente estadounidense 5721245.

[0071] Determinados compuestos, sales, ésters, solvatos y profármacos de esta invención son útiles como inhibidores de proteína cinasa. En modos de realización específicos, los compuestos, sales, ésteres y solvatos de esta invención son útiles como inhibidores de GSK-3. En modos de realización más específicos, los compuestos, sales, ésteres y solvatos de esta invención son útiles como inhibidores de GSK-3-β.

[0072] Los inhibidores de GSK-3 de esta invención de la fórmula 1 (y sales, ésteres, solvatos y profármacos de los mismos) son útiles para el tratamiento de cualquier enfermedad, afección, síntoma o trastorno asociado a la GSK-3 y particularmente aquellos asociados a la GSK- 3β. En modos de realización específicos, los compuestos de esta invención que exhiben Ki de < 300 nM en cualquier isoforma de GSK-3 (α o β) son útiles en el tratamiento de cualquiera de dichas enfermedades, afecciones, síntomas o trastornos. En modos de realización adicionales, los compuestos de esta invención que exhiben Ki de < 25 nM en cualquier isoforma de GSK-3 (α o β) son útiles en el tratamiento de cualquiera de dichas enfermedades, afecciones, síntomas o trastornos. En modos de realización específicos, los compuestos de esta invención que presentan hiperactividad producida por la combinación de anfetamina/clordiazepóxido en un modelo de ratón como se describe aquí son especialmente útiles en el tratamiento de trastorno bipolar y otros trastornos del estado de ánimo.

[0073] En modos de realización preferidos, los inhibidores de GSK-3β de esta invención presentan la capacidad de pasar la barrera hematoencefálica como se evaluó en modelos animales. En un modo de realización específico, un compuesto que tiene esta capacidad es el compuesto 19 (Tabla 1).

[0074] Son aspectos adicionales de la invención los profármacos de los compuestos de esta invención útiles para

el tratamiento de trastornos, afecciones y síntomas según se describe aquí.

5 **[0075]** Otros aspectos de la presente invención son las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable donde el compuesto está presente en la composición en una cantidad terapéuticamente efectiva. En modos de realización específicos, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención que es un inhibidor de GSK-3 en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable. En modos de realización más específicos, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención que es un inhibidor de GSK-3 β en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

10 **[0076]** En un modo de realización más específico, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de un trastorno bipolar, que incluye manía, o cualquiera de los síntomas o complicaciones de los mismos.

15 **[0077]** En otro modo de realización más específico, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia, accidente cerebrovascular, epilepsia, enfermedad de la neurona motora, traumatismo craneal o espinal, o cualquiera de los síntomas o complicaciones de los mismos.

[0078] En un modo de realización más específico, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, que incluyen esclerosis múltiple (MS, en inglés), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, en inglés), demencia asociada al sida, o cualquiera de los síntomas o complicaciones de los mismos.

20 **[0079]** Revelamos aquí un compuesto para su uso en el tratamiento de la diabetes, en particular de la diabetes de tipo II o cualquiera de los síntomas o complicaciones de la misma.

25 **[0080]** Revelamos aquí composiciones farmacéuticas para el tratamiento de hipertrofia de cardiomiocito, reperfusión/isquemia o cualquiera de los síntomas o complicaciones de los mismos, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de GSK-3 de la fórmula 1 o una sal, éster, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

[0081] En otro modo de realización más específico, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento del cáncer, específicamente el cáncer colorrectal o cualquiera de los síntomas o complicaciones del mismo.

30 **[0082]** En otro modo de realización más específico, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de alergias y/o asma o cualquiera de los síntomas o complicaciones de los mismos.

[0083] Revelamos aquí composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la pérdida de pelo o calvicie que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de GSK-3 de fórmula 1 o una sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

35 **[0084]** Revelamos aquí un método para tratar un trastorno relacionado con GSK-3, específicamente un trastorno de GSK-3 β , en un animal que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de GSK-3 (o más específicamente una GSK-3 β) en un portador farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el animal es un mamífero, y más preferiblemente, el animal es un ser humano. Revelamos aquí un método para el tratamiento de trastorno bipolar en el que se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de GSK-3 de esta invención a un sujeto que necesita dicho tratamiento. Revelamos aquí un método para el tratamiento de la diabetes tipo II en el que se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de GSK-3 de esta invención a un sujeto que necesita dicho tratamiento. Revelamos aquí un método para el tratamiento del cáncer en el que se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de GSK-3 de esta invención a un sujeto que necesita dicho tratamiento.

45 **[0085]** Revelamos aquí medicamentos que comprenden un compuesto de la fórmula 1 o una sal, éster o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos para su uso en el tratamiento de un trastorno, afección o enfermedad relacionados con GSK-3 o con GSK-3 β . Los medicamentos pueden comprender además un portador farmacéuticamente aceptable. Revelamos aquí métodos para la preparación de tales medicamentos para el tratamiento de una afección, trastorno o enfermedad relacionada con GSK-3 o con GSK-3 β . Revelamos aquí el uso de un inhibidor de GSK-3 de fórmula 1 o sal, éster o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad relacionada con GSK-3 o con GSK-3 β .

50 **[0086]** Los aspectos adicionales de la invención serán evidentes en el análisis de la presente descripción que incluye las figuras y los ejemplos específicos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0087] La Figura 1A es un gráfico que ilustra la inhibición de hiperactividad inducida por anfetamina y clordiazepóxido (CDP) en ratones C57BL/6J por el inhibidor de GSK-3 β 5-ING-135 evaluado por la actividad locomotora que se mide por la distancia total de 0 a 60 minutos. Los tratamientos de control son los indicados.

5 [0088] La Figura 1B es un gráfico que ilustra datos de locomoción de los ratones tratados de la Figura 1A medidos en cm en intervalos de 5 minutos durante 60 minutos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0089] Esta invención hace referencia a benzofuranil-indolilmaleimidias y moléculas relacionadas que son inhibidores de proteína cinasa. Determinados compuestos de esta invención son inhibidores de GSK-3. Determinados compuestos de esta invención presentan valores K_i de menos de 23 nM medidos con respecto a GSK-3 β (véase Tabla 2). Determinados compuestos de esta invención presentan valores K_i de 4 nM o inferiores medidos con respecto a GSK-3 β . Determinados compuestos de esta invención presentan valores K_i tan bajos como 0,4 nM medidos con respecto a GSK-3 β . Se evaluó la utilidad de determinados compuestos de la invención para el tratamiento del trastorno bipolar empleando un modelo de hiperactividad de manía en ratones. Determinados compuestos de la invención presentan selectividad de inhibición de GSK-3 comparado con otras proteínas cinasas, como aquellas proteínas cinasas enumeradas en la Tabla 3.

[0090] Determinados compuestos de esta invención presentan inhibición con valores de CI_{50} en ensayos de antiproliferación que emplean líneas celulares de cáncer pancreático de menos de 25 microM. Determinados compuestos de esta invención presentan inhibición con valores de CI_{50} en ensayos de antiproliferación que emplean líneas celulares de cáncer pancreático de menos de 10 microM o menos de 1 microM o menos.

[0091] Los detalles de esta invención se han descrito en Kozikowski et al. (2007) *J. Amer. Chem. Soc.* 129 (26) 8328-8332, que se incorpora aquí mediante referencia.

[0092] Las definiciones de términos utilizados en esta solicitud se proporcionan a continuación.

[0093] El término "proteína cinasa" se usa generalmente aquí para referirse a cualquier proteína cinasa expresada en tejido de mamíferos. La expresión "relacionado con la proteína cinasa" en relación con enfermedades, trastornos, afecciones, etc., hace referencia a cualquier trastorno, afección o enfermedad que sea mediada, provocada, intensificada o exacerbada por una proteína cinasa. Se conoce una variedad de proteínas cinasas en la técnica. Son de especial interés con respecto a los compuestos de esta invención las cinasas dependientes de ciclina (p.ej., CDK-2, CDK-5, etc.) y proteína cinasa C (PKC). Se enumeran proteínas cinasas adicionales en la Tabla 3. Las enfermedades, trastornos o afecciones que están relacionadas con la proteína cinasa incluyen enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer o enfermedades relacionadas con las hormonas.

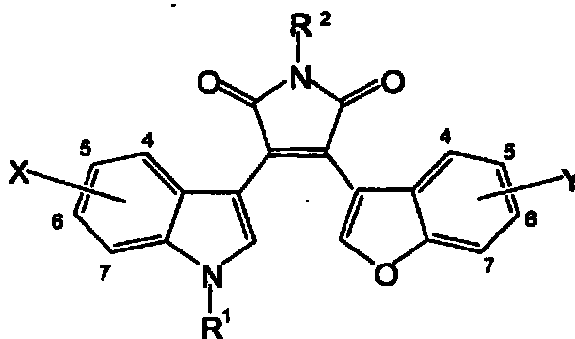
[0094] La GSK-3 se usa aquí según su uso más generalizado en la técnica para referirse a todas las isoformas de glucógeno sintasa cinasa-3 que se expresan en tejido de mamíferos. Actualmente, se conocen dos isoformas (α y β) de GSK-3. Se ha informado de una tercera forma de GSK-3 diseñada GSK-3 β 2 que es una variante de corte y empalme de GSK-3 β . Las dos isoformas parecen tener papeles reguladores independientes, porque GSK-3 α no puede compensar totalmente la deficiencia de GSK-3 β , como se demuestra por el hecho de que la eliminación de GSK-3 sea letal en ratones. Aunque se han observado diferencias en la expresión de genes y niveles de proteína de las isoformas, no se ha informado de diferencias en la función biológica y afinidad de sustrato para las isoformas.

[0095] El término "selectividad" se usa aquí en relación con la inhibición de proteínas cinasas por pequeñas moléculas, específicamente aquellas de esta invención. En general, un inhibidor de una proteína cinasa puede inhibir también una o más de otras proteínas cinasas. Dado que las diferentes proteínas cinasas presentan efectos en una variedad de procesos biológicos, se preferirá generalmente cuando se desee inhibir una proteína cinasa diana emplear aquellos inhibidores que inhiban de manera selectiva la proteína cinasa diana. Aunque no se requiere necesariamente una selectividad absoluta, para aplicaciones terapéuticas es deseable evitar efectos secundarios no deseados y, por tanto, evitar la inhibición adicional de proteínas cinasas distintas a las proteínas cinasas diana. Los inhibidores preferidos para su uso en aplicaciones terapéuticas son aquellos que presentan inhibición efectiva de la diana e inhibición mínima de proteínas cinasas cuya inhibición será perjudicial. Dado que una enfermedad, trastorno o afección puede tener una etiología compleja que es mediada por más de una proteína cinasa, los inhibidores de proteína cinasa que inhiben múltiples proteínas cinasas pueden proporcionar en algunos casos beneficios terapéuticos adicionales.

[0096] Según su uso aquí la expresión "relacionado con GSK-3", que incluye "relacionado con GSK-3 β ", en relación con enfermedades, afecciones o trastornos son aquellos que son mediados, causados, intensificados o exacerbados por GSK- 3 (α o β) o más específicamente GSK- 3 β . Los trastornos relacionados con GSK- 3 y GSK- 3 β incluyen trastornos y enfermedades metabólicas, que incluyen diabetes de tipo II, trastornos o afecciones del sistema nervioso central, que incluyen trastorno bipolar, depresión, psicosis maníaco-depresiva, trastorno del estado de ánimo, manía, trastorno de ansiedad, esquizofrenia, trastornos o enfermedades neurodegenerativas, que incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia frontoparietal, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, enfermedad de Down, esclerosis múltiple, X, inmunodeficiencia, osteoporosis, pérdida ósea, fracturas, leucopenia, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades de la neurona motora, enfermedades neurotraumáticas, como traumatismo craneal o espinal, accidente cerebrovascular, isquemia, especialmente isquemia cerebral, epilepsia, enfermedades asociadas a la proliferación celular anormal, como cáncer y especialmente cáncer colorrectal y cáncer pancreático, alergias y asma, trastornos o enfermedades asociadas a altos niveles de células TH2, neuropatías periféricas, obesidad, hipertensión esencial, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, síndrome de ovario poliquístico, síndrome X e infecciones víricas, bacterianas, fúngicas o priónicas. Los inhibidores de GSK-3 pueden usarse también para fomentar la formación de hueso, aumentar la densidad mineral ósea, reducir el índice de fractura, aumentar el índice de curación de fractura, aumentar la formación de hueso esponjoso y aumentar la formación de hueso nuevo. Adicionalmente, la inhibición de GSK3 imita la activación de las vías de señalización del factor de crecimiento y consecuentemente los inhibidores de GSK3 son útiles en el tratamiento de enfermedades en las que dichas vías están activas de manera insuficiente. También se indica que los inhibidores de GSK-3 son útiles para reducir la motilidad de espermatozoides de mamíferos.

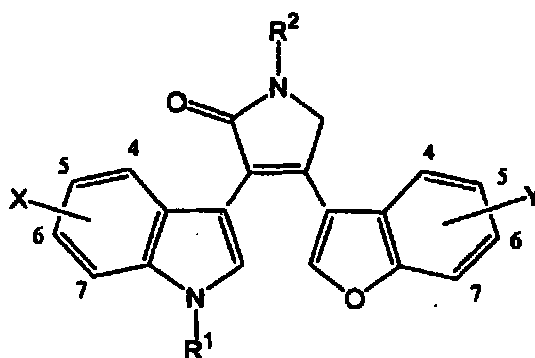
[0097] En modos de realización específicos, los inhibidores de GSK-3 β de esta invención son útiles en el tratamiento del trastorno bipolar y afecciones o trastornos relacionados o los síntomas de los mismos. Revelamos aquí que los inhibidores de GSK-3 β de esta invención son útiles en el tratamiento de diabetes de tipo II. En otros modos de realización específicos, los inhibidores de GSK-3 β de esta invención son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En modos de realización específicos adicionales, los inhibidores de GSK-3 β de esta invención son útiles en el tratamiento del cáncer, específicamente el cáncer colorrectal y cáncer pancreático.

[0098] Los compuestos de la fórmula 1 que son útiles en las composiciones farmacéuticas y métodos de esta invención incluyen aquellos de fórmula 2:



donde todas las variables son como se ha definido arriba, y donde en particular R² es H, alquilo, arilo o arilalquilo.

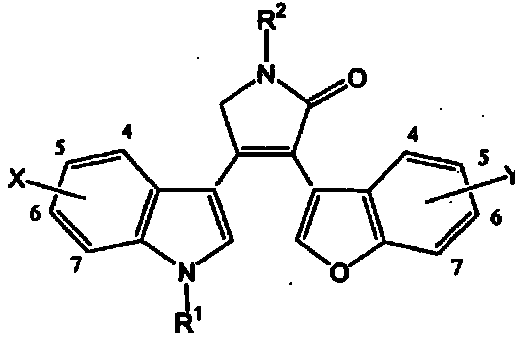
[0099] Los compuestos de la fórmula 1 que son útiles en las composiciones farmacéuticas y métodos de esta invención incluyen aquellos de fórmula 3a:



donde todas las variables son como se ha definido arriba, y donde en particular R^2 es H, alquilo, arilo o arilalquilo.

[0100] Los compuestos de la fórmula 1 que son útiles en las composiciones farmacéuticas y métodos de esta invención incluyen aquellos de fórmula 3b:

5

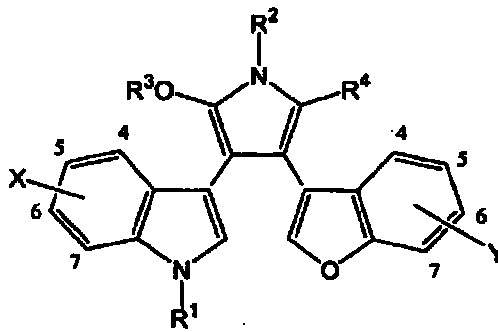


10

donde todas las variables son como se ha definido arriba, y donde en particular R^2 es H, alquilo, arilo o arilalquilo.

[0101] Los compuestos de la fórmula 1 que son útiles en las composiciones farmacéuticas y métodos de esta invención incluyen aquellos de fórmula 4a:

15

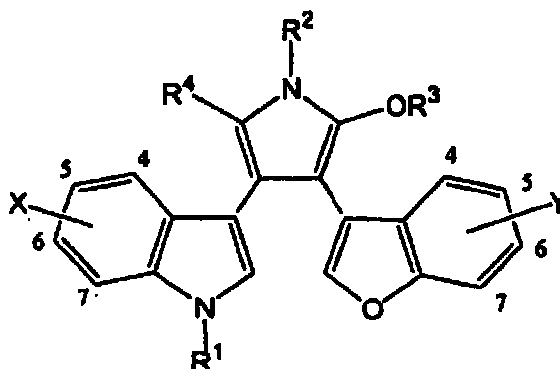


20

donde todas las variables son como se ha definido arriba, y donde en particular R^2 es H, alquilo, arilo o arilalquilo, en particular R^3 es H, alquilo, arilo o arilalquilo y en particular R^4 es H, alquilo, arilo o arilalquilo.

[0102] Los compuestos de la fórmula 1 que son útiles en las composiciones farmacéuticas y métodos de esta invención incluyen aquellos de fórmula 4b:

25

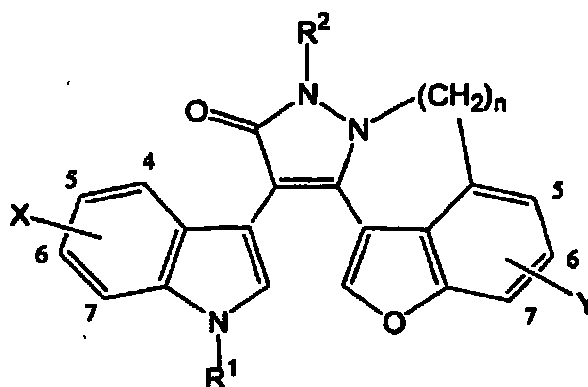


30

donde todas las variables son como se ha definido arriba, y donde en particular R^2 es H, alquilo, arilo o arilalquilo, y en particular R^3 es alquilo, arilo o arilalquilo y en particular R^4 es H, alquilo, arilo o arilalquilo.

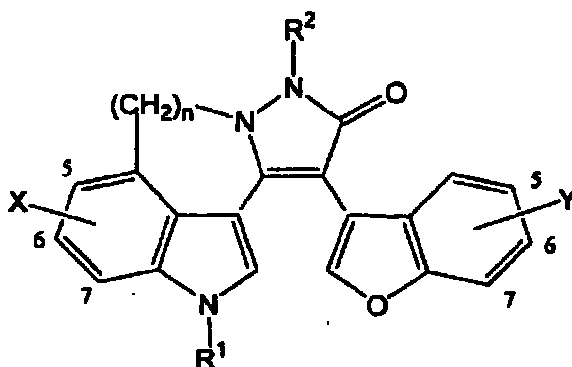
[0103] Los compuestos de la fórmula 1 que son útiles en las composiciones farmacéuticas y métodos de esta invención incluyen aquellos de fórmula 6a:

35



donde las variables son como se ha definido arriba, y donde en particular R^2 es H, alquilo, arilo o arilalquilo y n es un entero que oscila entre 1 y 6. En modos de realización específicos, n es de 2 a 4.

10 **[0104]** Los compuestos de la fórmula 1 que son útiles en las composiciones farmacéuticas y métodos de esta invención incluyen aquellos de fórmula 6b:



20 donde las variables son como se ha definido arriba y donde en particular R^2 es H, alquilo, arilo o arilalquilo y n es un entero que oscila entre 1 y 6. En modos de realización específicos, n es de 2 a 4.

25 **[0105]** El término "alquilo" se refiere a un monorradicale de un hidrocarburo saturado ramificado o no ramificado (cadena recta o lineal) y a grupos cicloalquilo que tienen uno o más anillos. A menos que se indique lo contrario los grupos alquilo preferidos tienen de 1 a 20 átomos de carbono y más preferidos son aquellos que contienen de 1-10 átomos de carbono. Los grupos alquilo cortos son aquellos que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, incluyendo grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo, incluyendo todos los isómeros de los mismos. Los grupos alquilo largos son aquellos que tienen 8-20 átomos de carbono y preferiblemente aquellos que tienen 8-12. El término "cicloalquilo" se refiere específicamente a grupos alquilo que tienen al menos un anillo no aromático de 3 o más carbonos. El término se aplica a grupos que tienen un solo anillo cíclico o múltiples anillos que pueden ser anillos fusionados o condensados. Los grupos cicloalquilo preferidos tienen al menos un anillo de 3-8 átomos de carbono y más preferiblemente un anillo de 3-6 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo sencillo como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclooctilo y similares, o estructuras de anillo múltiples como adamantanilo y similares. A menos que se indique lo contrario, los grupos alquilo, que incluyen cicloalquilo, son opcionalmente sustituidos como se define a continuación.

35 **[0106]** El término "alqueno" se refiere a un monorradicale de un grupo hidrocarburo no saturado ramificado o no ramificado que tiene uno o más enlaces dobles y a un grupo cicloalqueno que tiene uno o más anillos donde al menos un anillo contiene un enlace doble. A menos que se indique lo contrario los grupos alquilo preferidos tienen de 1 a 20 átomos de carbono y más preferidos son aquellos que contienen de 1-10 átomos de carbono. Los grupos alqueno pueden contener uno o más enlaces dobles (C=C) que pueden ser conjugados o no conjugados. Los grupos alqueno preferidos son aquellos que tienen 1 o 2 enlaces dobles e incluyen grupos omega-alqueno. Los grupos alqueno cortos son aquellos que tienen de 2 a 6 átomos de carbono incluyendo grupos etileno-vinilo, propileno, butileno, pentileno y hexileno que incluyen todos los isómeros de los mismos. Los grupos alqueno largos son aquellos que tienen 8-20 átomos de carbono y preferiblemente aquellos que tienen 8-12. El término "cicloalqueno" hace referencia a los grupos alqueno que tienen al menos un anillo de carbono que contiene y que tiene al menos un enlace doble. El enlace doble puede estar en el anillo. El término incluye grupos que tienen anillos que contienen 3 o más carbonos. El grupo cicloalqueno puede contener un solo anillo

cíclico o múltiples anillos que pueden estar fusionados o condensados. Los anillos de estos grupos pueden contener 5-8 átomos de carbono. Los grupos cicloalqueno incluyen, a modo de ejemplo, estructuras de anillo sencillo (monocíclico), como ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo y ciclooctatrienilo así como estructuras de anillo múltiples. A menos que se indique lo contrario, los grupos alqueno que incluyen grupos cicloalqueno son opcionalmente sustituidos como se define a continuación.

[0107] El término "alquinilo" hace referencia a un monorradiel de un hidrocarburo insaturado que tiene uno o más enlaces triples ($C\equiv C$). A menos que se indique lo contrario, los grupos alquilo preferidos tienen de 1 a 20 átomos de carbono y más preferidos son aquellos que contienen de 1-10 átomos de carbono. Los grupos alquinilo incluyen etinilo, propargilo y similares. Los grupos alquinilo cortos son aquellos que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, incluyendo todos los isómeros de los mismos. Los grupos alquinilo largos son aquellos que tienen 8-20 átomos de carbono y preferiblemente aquellos que tienen 8-12 átomos de carbono. El término "cicloalquinilo" se refiere a grupos cíclicos alquinilo de 3 a 3-20 átomos de carbono que tienen un solo anillo cíclico o múltiples anillos que pueden estar fusionados o condensados y al menos un enlace triple ($C\equiv C$) que puede estar en el anillo. Los anillos de estos grupos pueden contener 5-8 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario los grupos alquilo que incluyen grupos cicloalquilo son opcionalmente sustituidos como se define a continuación.

[0108] El término "alíciclico" se refiere generalmente a un monorradiel que contiene un anillo de carbono que puede ser un anillo saturado (p.ej., ciclohexilo) o insaturado (p.ej., ciclohexenilo), pero no es aromático (p.ej., el término no se refiere a grupos arilo). Las estructuras de anillo tienen tres o más átomos de carbono y normalmente tienen 3-10 átomos de carbono. Como se ha indicado arriba para cicloalcanos, cicloalquenos y cicloalquinos, el radical acíclico puede contener un anillo o múltiples anillos (bicíclicos, tricíclicos, etc.)

[0109] El término "heterocíclico" se refiere generalmente a un monorradiel que contiene al menos un anillo de átomos, que puede ser un anillo aromático, insaturado o saturado donde uno o más carbonos del anillo son sustituidos con heteroátomos (un átomo no carbono). Para satisfacer la valencia, el heteroátomo puede unirse a H o grupos sustituyentes. Un anillo puede contener uno o más heteroátomos diferentes. Los carbonos del anillo pueden reemplazarse con -O-, -S-, -NR-, -N=, -PR-, o -POR entre otros, donde R es un grupo alquilo, arilo, heterocíclico o heteroarilo. Los heteroátomos preferidos son -O-, -S-, -NR- y -N=. Los grupos heterocíclicos incluyen aquellos que contienen de 3 a 20 átomos de carbono y aquellos que portan 1-6 heteroátomos que pueden ser los mismos o diferentes.

[0110] El término "arilo" se refiere a monorradicales que contienen al menos un anillo aromático. El radical se deriva formalmente eliminando un hidrógeno de un carbono del anillo. Los grupos arilo contienen uno o más anillos al menos uno de los cuales es aromático. Los anillos de grupos arilo pueden estar unidos por un enlace sencillo o un grupo enlazador o pueden estar fusionados. Los grupos arilo de ejemplo incluyen grupos fenilo, bifenilo y naftilo. Los grupos arilo incluyen aquellos que tienen de 6 a 20 átomos de carbono y aquellos que contienen 6-12 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario, los grupos arilo son sustituidos opcionalmente como se describe aquí.

[0111] El término "arilalquilo" se refiere a un grupo que contiene al menos un grupo alquilo y al menos un grupo arilo, el grupo arilo puede ser sustituido en el grupo alquilo (p.ej., bencilo (Bn , $-CH_2-C_6H_5$) o el grupo alquilo puede ser sustituido en el grupo arilo (p.ej., toliilo, $-C_6H_4-CH_3$). A menos que se indique lo contrario, la parte alquilo y/o arilo del grupo arilalquilo puede ser sustituida como se describe aquí.

[0112] El término "heteroarilo" se refiere a un grupo que contiene al menos un anillo aromático en el que uno o más de los carbonos del anillo es reemplazado por un heteroátomo (átomo no carbono). Para satisfacer la valencia, el heteroátomo puede unirse a H o a uno o más grupos sustituyentes. Los carbonos del anillo pueden reemplazarse con -O-, -S-, -NR-, -N=, -PR-, o -POR entre otros, donde R es un grupo alquilo, arilo, heterocíclico o heteroarilo. Los grupos heteroarilo pueden incluir también uno o más grupos arilo (anillos aromáticos de carbono). Los anillos arilo y heteroaromáticos del grupo heteroarilo pueden unirse mediante un enlace sencillo o un grupo enlazador o pueden ser fusionados. Los grupos heteroarilo incluyen aquellos que tienen anillos aromáticos con 5 o 6 átomos de anillo de los cuales 1-3 átomos del anillo son heteroátomos. Los heteroátomos preferidos son -O-, -S-, -NR- y -N=. Los grupos heteroarilo incluyen aquellos que contienen 6-30 átomos de carbono así como aquellos que contienen 6-12 átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario, los grupos heteroarilo son sustituidos opcionalmente como se describe aquí. Los grupos heteroarilo incluyen entre otros aquellos derivados formalmente mediante extracción de un H de pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazol, pirazol, piridina, piracina, piridacina, furazan, pirimidina, quinolina, indol, indazol, purina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, fenantridina, acridina, fenantrolina, fenacina, ftalazina, carbolina, isoindol, fenarsacina, indolicina, naftiridina y similares. En modos de realización específicos, los grupos heteroarilo incluyen grupos furanilo, pirrolilo, piridinilo, piracinilo o pirimidinilo.

[0113] El término "heteroarilalquilo" es análogo al término "arilalquilo" arriba. Se refiere a un grupo que contiene al menos un grupo alquilo y al menos un grupo heteroarilo, el grupo heteroarilo puede ser sustituido en el grupo alquilo o en el grupo heteroarilo. Un grupo heteroarilo puede contener también uno o más grupos arilo (uno o más anillos aromáticos de carbono). A menos que se indique lo contrario, la parte alquilo y/o arilo del grupo arilalquilo es sustituida opcionalmente como se describe aquí.

[0114] En los presentes compuestos que contienen dos o más anillos (arilo, heteroarilo, alicíclico o heterocíclico), los anillos pueden unirse directamente unos a otros a través de un enlace simple o a través de un enlazador de radical bivalente que puede ser un "alquileno" derivado de un grupo alquilo, o un "alquenileno" derivado de un grupo alquenilo, que funciona como un enlazador entre otros dos grupos químicos, p.ej., entre dos anillos alicíclicos, heterocíclicos, arilos o heteroarilos. También pueden usarse los términos alcanediilo (o alquenediilo). Los grupos de enlazadores de radicales bivalentes que pueden estar en los compuestos de esta invención incluyen grupos heteroalquileno y radicales bivalentes y grupos heteroalquenileno y radicales bivalentes en los que uno o más $-CH_2-$ de un grupo alquileno o grupo alquenileno son reemplazados con un grupo $-O-$, $-S-$, $-CO-$, $-NR-CO-$, $-O-CO-$, o $-NR-CO-NR-$ donde cada R, independiente de otra R, es H, o grupo arilo o alquilo. Los átomos de carbono del alquileno y otros grupos enlazadores bivalentes son opcionalmente sustituidos como se describe aquí. En modos de realización concretos, los grupos enlazadores bivalentes son sustituidos con uno o más grupos $-OH$ o $-NH_2$. En modos de realización específicos, dos anillos de un compuesto de la invención se unen vía una cadena de alquileno.

[0115] El término "oxi" se refiere a $-O-$ y se utiliza en combinación con descriptores de otro radical orgánico para indicar grupos $-O-M$, donde M es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aril alquilo, heterocíclico, heteroarilo, o heteroarilalquilo, como en alcoxi, alquenoxi, alquinox, ariloxi, arilalcoxi, heteroariloxi, heterociclioxi.

[0116] El término "alcoxi" (o alcóxido) se refiere a un grupo $-O-$ alquilo, donde los grupos alquilo son los definidos arriba. El término alquenoxi (alquenóxido) se refiere a un grupo $-O-$ alquenilo donde los grupos alquenilo son como se ha definido arriba y donde un enlace doble preferiblemente no se sitúa en el carbono unido al oxígeno. El término alquinox (alquinoxido) se refiere a un grupo $-O-$ alquinilo donde los grupos alquinilo son como se ha definido arriba y donde un enlace triple no se sitúa en el carbono unido al oxígeno. A menos que se indique lo contrario, las fracciones alquilo, alquenilo y alquinilo de los grupos alcoxi, alquenoxi y alquinox son opcionalmente sustituidas como se describe aquí.

[0117] Los términos "hidroxilo" o "hidróxido" se refieren a $-OH$.

[0118] Los términos "ariloxi", "heteroariloxi" y "heterociclioxi" se refieren al grupo $-O-M$ donde M es un radical arilo, heteroarilo o heterocíclico, respectivamente.

[0119] El término "alcoxilalquilo" se refiere al grupo $-(CH_2)_n-O-$ alquilo y derivados sustituidos del mismo donde los carbonos del grupo son sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define aquí.

[0120] El término "tioalcoxilalquilo" se refiere al grupo $-(CH_2)_n-S-$ alquilo y derivados sustituidos del mismo donde los carbonos del grupo son sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define aquí.

[0121] El término "acilo" se refiere al radical $-CO-R'$ donde R' es un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterocíclico o heteroarilo como se describe arriba y CO es $C=O$ (un grupo carbonilo). El término "formilo" se refiere al grupo $-COH$. El término "acetilo" se refiere a $-CO-CH_3$.

[0122] El término "aciloxi" se refiere al radical $-CO-O-R'$ donde R' es un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterocíclico o heteroarilo como se describe arriba.

[0123] El término "carboxi" se refiere al grupo $-CO-OH$ o su forma aniónica $-COO-$ (carboxilato).

[0124] El término "oxicarbonilo" se refiere al radical $-O-CO-R'$ donde R' es un radical alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterocíclico o heteroarilo como se describe arriba.

[0125] El término "grupo éter" se usa aquí para referirse a un grupo alquilo en el que uno o más grupos $-CH_2-$ son reemplazados con $-O-$. A menos que se indique lo contrario, los grupos alcoxilalquilo preferidos tienen de 3 a 30 átomos de carbono y más preferiblemente tienen de 6 a 22 átomos de carbono. Los grupos éter incluyen grupos de la fórmula: $-[(CH_2)_n-O]_m-R$ donde n y m son enteros que oscilan entre 1-10 y más específicamente donde n y m son 1-6 y aquellos en los que n es 2-4 y m es 1 o 2 y donde R son radicales H, alquilo, alquenilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heterocíclico o heteroarilo como se describe arriba. Los átomos de carbono de grupos éter son opcionalmente sustituidos.

[0126] El término "grupo tioéter" se usa aquí para referirse a un grupo alquilo en el que uno o más grupos $-CH_2-$

son reemplazados con -S-. A menos que se indique lo contrario, los grupos alcoialquilo preferidos tienen de 3 a 30 átomos de carbono y más preferiblemente tienen de 6 a 22 átomos de carbono. Los grupos tioéter incluyen grupos de la fórmula: $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-\text{J}_m-\text{R}$ donde n y m son enteros que oscilan entre 1-10 y más específicamente donde n y m son 1-6 y aquellos en los que n es 2-4 y m es 1 o 2 y donde R son radicales H, alquilo, alqueno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo o heteroarilo como se describe arriba. Los átomos de carbono de grupos éter son opcionalmente sustituidos.

[0127] Los grupos éter y tioéter pueden ser ramificados por la sustitución de uno o más carbonos del grupo con grupos alquilo.

[0128] El término "sulfenilo" se refiere al radical $-\text{S}-\text{R}'$ donde R' es un radical alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo o heteroarilo como se describe arriba. El término "sulfhidrido" se refiere al grupo $-\text{SH}$.

[0129] El término "sulfonilo" se refiere al radical $-\text{SO}_2-\text{R}'$ donde R' es un radical alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo o heteroarilo como se describe arriba.

[0130] El término "sulfonato" se refiere al radical $-\text{SO}_3-\text{R}''$ donde R'' es un radical hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo o heteroarilo como se describe arriba. Un grupo "sulfonato de alquilo" se refiere a un grupo sulfonato donde R'' es alquilo. Un grupo "sulfonato de arilo" se refiere a un grupo sulfonato donde al menos un R'' es arilo. El grupo $-\text{SO}_3\text{H}$ puede estar en la forma iónica $-\text{SO}_3^-$.

[0131] El término "amino" se refiere genéricamente a un grupo $-\text{N}(\text{R})_2$ donde cada R, independientemente de otros grupos R, es un radical hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo o heteroarilo como se describe arriba. Dos R pueden unirse para formar un anillo. Un grupo "alquil amino" se refiere a un grupo amino donde al menos una R es alquilo. Un grupo "aril amino" se refiere a un grupo amino donde al menos una R es arilo.

[0132] El término "amido" se refiere genéricamente a un grupo $-\text{CO}-\text{N}(\text{R})_2$ donde cada R, independientemente de otra R, es un radical hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo o heteroarilo como se describe arriba. Dos R pueden unirse para formar un anillo. Un grupo "alquil amido" se refiere a un grupo amido donde al menos una R es alquilo. Un grupo "aril amido" se refiere a un grupo amido donde al menos una R es arilo.

[0133] El término "aminoacilo" se refiere genéricamente a un grupo $-\text{NR}-\text{CO}-\text{R}$ donde R, independientemente de otra R, es un radical hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo o heteroarilo como se describe arriba. Dos R pueden unirse para formar un anillo. Un grupo "alquil aminoacilo" se refiere a un grupo aminoacilo donde al menos una R es alquilo. Un grupo "aril amido" se refiere a un grupo aminoacilo donde al menos una R es arilo.

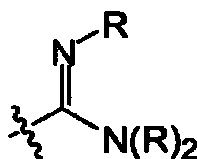
[0134] El término "carbamil" se refiere a un grupo $-\text{NR}-\text{CO}-\text{OR}$ donde R, independientemente de otra R, es un radical hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo o heteroarilo como se describe arriba. Dos R pueden unirse para formar un anillo. El término incluye el grupo $-\text{NHCO}-\text{OH}$ (también $-\text{NHCO}-\text{O}-$) y el grupo $-\text{NHCO}-\text{OR}$.

[0135] El término "imina" se refiere genéricamente a un grupo $-\text{N}=\text{C}(\text{R})_2$ o un grupo $-\text{CR}''=\text{NR}$ donde R, independientemente de otra R es un radical hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo o heteroarilo como se describe arriba. Dos R pueden unirse para formar un anillo. Un grupo "alquil imina" se refiere a un grupo imina donde al menos una R es alquilo. Un grupo "aril imina" se refiere a un grupo imina donde al menos una R es arilo.

[0136] El término "urea" o "ureil" se refiere aquí a un grupo urea $-\text{NR}-\text{CO}-\text{N}(\text{R})_2$ donde R, independientemente de otra R, es un radical hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo o heteroarilo como se describe arriba. En modos de realización específicos, todas las R son H. En otros modos de realización, la urea tiene la estructura $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}'$ donde R' es un radical alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo o heteroarilo como se describe arriba.

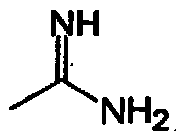
[0137] El término "amidina" se refiere a un grupo que tiene la estructura:

[0138]



[0139] donde cada R, independientes de otra R, puede ser hidrógeno, alquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido. El término carboxiamidina se refiere al grupo ilustrado arriba en el que todas las R son H:

[0140]



5

[0141] El término "fosfonato" se refiere a un grupo $-\text{PO}(\text{OR})_2$ o $-\text{O}-\text{PO}(\text{OR})$ donde R, independientemente de otra R, es un radical hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterocíclico o heteroarilo como se describe arriba. Dos R pueden unirse para formar un anillo. Un grupo "alquil fosfonato" se refiere a un grupo fosfonato donde al menos una R es alquilo. Un grupo "aril fosfonato" se refiere a un grupo fosfonato donde al menos una R es arilo.

10

[0142] El término "fosfinato" se refiere a un grupo $-\text{PO}(\text{OR})$ o a un grupo $-\text{OPOR}$ donde R, independientemente de otra R, es un radical hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterocíclico o heteroarilo como se describe arriba. Dos R pueden unirse para formar un anillo. Un grupo "alquil fosfinato" se refiere a un grupo fosfinato donde al menos una R es alquilo. Un grupo "aril fosfinato" se refiere a un grupo fosfinato donde al menos una R es arilo.

15

[0143] El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo como se define aquí sustituido por uno o más haluros (p.ej., F-, Cl-, I-, Br-) según se define aquí, que puede ser el mismo o diferente. Un grupo haloalquilo puede contener, por ejemplo, 1-10 sustituyentes haluro. Los grupos haloalquilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, trifluorometilo, 2-fluorododecilo, 12, 12, 12-trifluorododecilo, 2-bromooctilo, 3-bromo-6-cloroheptilo, y similares. Los grupos haloalquilo incluyen grupos fluoroalquilo. Un grupo perhaloalquilo se refiere a un grupo alquilo en el que todos los H han sido reemplazados con átomos halógenos. Un grupo perfluoroalquilo es un grupo alquilo en el que todos los H han sido reemplazados con flúor. Los grupos perhaloalquilo de ejemplo incluyen grupos trifluorometilo y pentafluoroetilo.

20

[0144] El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por uno o más grupos hidroxilo. Un grupo hidroxialquilo puede contener, por ejemplo, 1-10 sustituyentes hidroxilo. Un grupo hidroxialquilo de ejemplo es hidroximetilo ($-\text{CH}_2-\text{OH}$).

25

[0145] Los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, heterocíclico, heteroarilo y heteroarilalquilo pueden ser sustituidos o no sustituidos. Estos grupos pueden ser sustituidos opcionalmente como se describe aquí y pueden contener sustituyentes no hidrógeno dependientes del número de átomos de carbono u otros en el grupo y el grado de insaturación del grupo. A menos que se indique lo contrario, los grupos sustituidos alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterocíclico y heterocíclico contienen preferiblemente 1-10, y más preferiblemente 1-6, y más preferiblemente 1, 2 o 3 sustituyentes no hidrógeno.

30

[0146] La sustitución opcional se refiere en general a la sustitución de cualquier átomo de carbono de cualquiera de los presentes grupos que incluye cualquier C de un grupo sustituyente aquí contenido, con uno o más de los siguientes grupos funcionales: ciano, isociano, halógeno (Cl, F, Br o I), hidroxilo, alquilo (incluyendo C1-C6 alquilo y C1-C3 alquilo), alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterocíclico, acilo, formilo, acetilo, haloalquilo, haloarilo, alquiloxi (incluyendo C1-C6 alcoxi o C1-C3 alcoxi) alqueno, alquino, ariloxi, benciloxi, feniloxi (benzoilo), aciloxi, alquil aciloxi, oxicarbonilo, alquil oxicarbonil $-\text{NH}_2$ (o $-\text{NH}_3^+$), amino, alquilamino, arilamino, amido, alquil amido, arilamido, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, imino, alquil imino, aril imino, éter, tioéter, $-\text{SH}$, sulfenilo, alquil sulfenilo (incluyendo C1-C6 alquil sulfenilo y C1-C3 alquil sulfenilo), hidroxialquilo, haloalquilo, fluoroalquilo, pefluoroalquilo, trifluorometilo, sulfonato, sulfonilo, fosfonato, fosfinato o sililo, donde los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y heterocíclico de los sustituyentes son a su vez opcionalmente sustituidos con uno o más de: ciano, isociano, halógeno, $-\text{NH}_2$ (o $-\text{NH}_3^+$), hidroxilo, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$ (o carboxilato) o $-\text{SH}$. Los sustituyentes preferidos para los compuestos de la fórmula 1 se han descrito previamente.

45

Método de síntesis

[0147] Las bis-heteroaril maleimidadas y compuestos relacionados de esta invención se producen por condensación de ésteres de ácido 3-indolilglicólico y las benzofuranil-3-acetamidadas sustituidas de manera apropiada (véase Esquema 1, Método A). (Faul, M. M.; Winneroski, L. L.; Krumrich, C. A., *J Org. Chem.* 1998, 63, (17), 6053- 6058; Faul, M. M.; Winneroski, L. L.; Krumrich, C. A., *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, (6), 1109- 1112.)

50

Los precursores son accesibles a partir de los indoles apropiados mediante acilación con cloruro de oxalilo, seguido de formación de éster (Faul et al. 1999), mientras que los benzofuranos se preparan mediante aminólisis del éster correspondiente. El componente benzofurano puede prepararse fácilmente por la reacción de Wittig en la benzofuranona necesaria. (Deshpande, A. R.; Paradkar, M. V., *Indian J. of Chem., Section B: Org. Chem. Including Med. Chem.* 1992, 31 B (8), 526- 528.) Alternativamente, puede emplearse una condensación similar de ésteres de ácido glioxílico 3-benzofuranilo y las indoil-3-acetamidas sustituidas apropiadamente (método B). La elección entre Método A y B se realiza normalmente basándose en la fácil disponibilidad de los materiales de partida o facilidad de los métodos para producir materiales de partida.

[0148] Los esquemas de síntesis de ejemplo y detalles de métodos de síntesis se proporcionan en los **Ejemplos**.

Los compuestos de esta invención se preparan empleando métodos como los descritos aquí o se preparan mediante modificación o adaptación de rutina de los presentes métodos, por ejemplo, mediante selección de materiales de partida o variación de reactivos, solventes y/o métodos de purificación, en vista de lo conocido en la técnica. Los materiales de partida y reactivos usados para la preparación de los compuestos de esta invención o sales, ésteres, solvatos y profármacos de los mismos se encuentran disponibles en el mercado o pueden prepararse utilizando procedimientos conocidos. Se apreciará por aquellos de habilidad ordinaria en la técnica que pueden emplearse diversos métodos para la purificación de materiales de partida, reactivos, productos intermedios y finales de síntesis que incluyen entre otros la filtración, destilación, cristalización, cromatografía y métodos convencionales relacionados. Además, los materiales de partida, reactivos, productos intermedios y finales de síntesis pueden caracterizarse usando métodos convencionales, por ejemplo, para obtener constantes físicas y datos espectroscópicos.

[0149] Los compuestos de ejemplo de esta invención incluyen aquellos de la Tabla 1 y aquellos ilustrados en el Esquema 16.

Composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento

[0150] Revelamos aquí métodos de prevención o tratamiento de trastornos, enfermedades, afecciones y síntomas en un mamífero y específicamente en un ser humano, administrando a un sujeto que necesite tratamiento o profilaxis, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención al mamífero que necesite el mismo. El resultado del tratamiento puede ser parcialmente o completamente el alivio, inhibición, prevención, mejora y/o calma del trastorno, afección o uno o más síntomas de los mismos. La administración incluye cualquier forma de administración cuya eficacia sea conocida en la técnica para un tipo dado de enfermedad o trastorno, pretende abarcar la administración en cualquier forma de dosificación apropiada y también pretende abarcar la administración de un compuesto, sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo solo o en un portador farmacéuticamente aceptable del mismo o la administración de un profármaco derivado o análogo de un compuesto de esta invención que formará una cantidad equivalente del compuesto o sustancia activa en el cuerpo. Un sujeto que necesita el tratamiento o profilaxis incluye aquellos que han sido diagnosticados con un trastorno o afección dada y aquellos que se sospecha, por ejemplo, como una consecuencia de la presentación de determinados síntomas, que padecen dichos trastornos o afecciones.

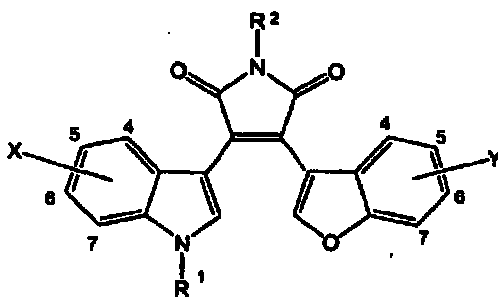
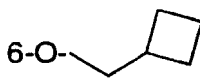
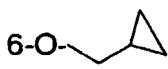
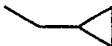
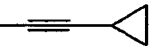


Tabla 1: 3-(benzofuran-3-il)-4-(indol-3-il)-maleimidias sustituidas de ejemplo

Nº	X	Y	R ¹	R ²	
1	H	H	CH ₃	H	
2	H	5-F	H	H	
5	3	5-Br	CH ₃	H	
4	H	7-OCH ₃	CH ₃	H	
5	5-F	H	H	H	
6	5-F	H	CH ₃	H	
7	5-F	6-CH ₂ OH	CH ₃	H	
10	8	6-CH ₂ OCH ₃	CH ₃	H	
9	5-F	6-OH	CH ₃	H	
10	5-F, 6-I	7-OCH ₃	CH ₃	H	
11	5-F, 6-Br	7-OCH ₃	CH ₃	H	
12	5-F, 6-Cl	H	CH ₃	H	
15	13	6-CH ₂ OH	CH ₃	H	
14	5-F, 6-Cl	6-OCH ₃	CH ₃	H	
15	5-F, 6-Cl	7-OCH ₃	CH ₃	H	
16	5-F, 6-Cl-		CH ₃	H	
17	5-F, 6-Cl-		CH ₃	H	
20	18	5-F, 6- <i>p</i> -Cl-Ph	7-OCH ₃	CH ₃	H
19	5-Br	H	CH ₃	H	
20	5-Br	7-OCH ₃	CH ₃	H	
21	5-Br	H	(CH ₂) ₃ OH	H	
22	5-Br	6-CH ₂ OH	CH ₃	H	
25	23	5-Br	6-O-CH ₂ C≡CH	CH ₃	H
24	5-Br	6-O-CH ₂ CH=CH	CH ₃	H	
25	5-Br	6-O-(<i>p</i> -CH ₃ O)-Bn	CH ₃	H	
26	5-,7-di-Br	6-OCH ₃	CH ₃	H	
27	5-Cl	5-F	CH ₃	H	
30	28	5-I	H	CH ₃	H
29	5-I	5-F	CH ₃	H	

ES 2 446 269 T3

	N°	X	Y	R1	R2
	30	5-OH	H	CH ₃	H
	31	5-OBn	H	CH ₃	H
	32	5-OBn	H	(CH ₂) ₃ OH	H
5	33	5-CN	H	CH ₃	H
	34	5-CN	6-CH ₂ OH	CH ₃	H
	35	5-CN	5,6-di-F		H
	36	5-C≡CH	H	CH ₃	H
	37	5-ciclo propilo	H	CH ₃	H
10	38	5- 	5-F	CH ₃	H
	39	5-morfolina	H	CH ₃	H
	40	5,6-metilendioxi	5-F	CH ₃	H
	41	5-OCH ₃	H	CH ₃	H
	42	5-OCH ₃ , 6-Cl	H	CH ₃	H
15	43	5-OCH ₃ , 6-I	H	CH ₃	H
	44	5-OBn	H	H	H
	45	6-OH	H	CH ₃	H
	46	6-OH	5-F	CH ₃	H
	47	6-OBn	H	CH ₃	H
20	48	6-OBn	5-F	CH ₃	H
	49	6-CF ₃	7-OCH ₃	CH ₃	H
	50	7-CH ₂ OH	H	CH ₃	H
	51	7-CH ₂ OH	6-CH ₂ OH	CH ₃	H
	52	7-CH ₂ OMe	H	CH ₃	H
25	53	7-OH	H	CH ₃	H
	54	7-OBn	H	CH ₃	H
	55	1H-benzo[g]	5-,6-di-F	CH ₃	H
	56	5-F	6-CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃
	57	5-F, 6-CN	5-F	CH ₃	H
30	58	5-F, 6-CF ₃	5-F	CH ₃	H
	59	5-F, 6-CH=CH ₂	5-F	CH ₃	H
	60	5-F, 6-C≡CH	5-F	CH ₃	H

ES 2 446 269 T3

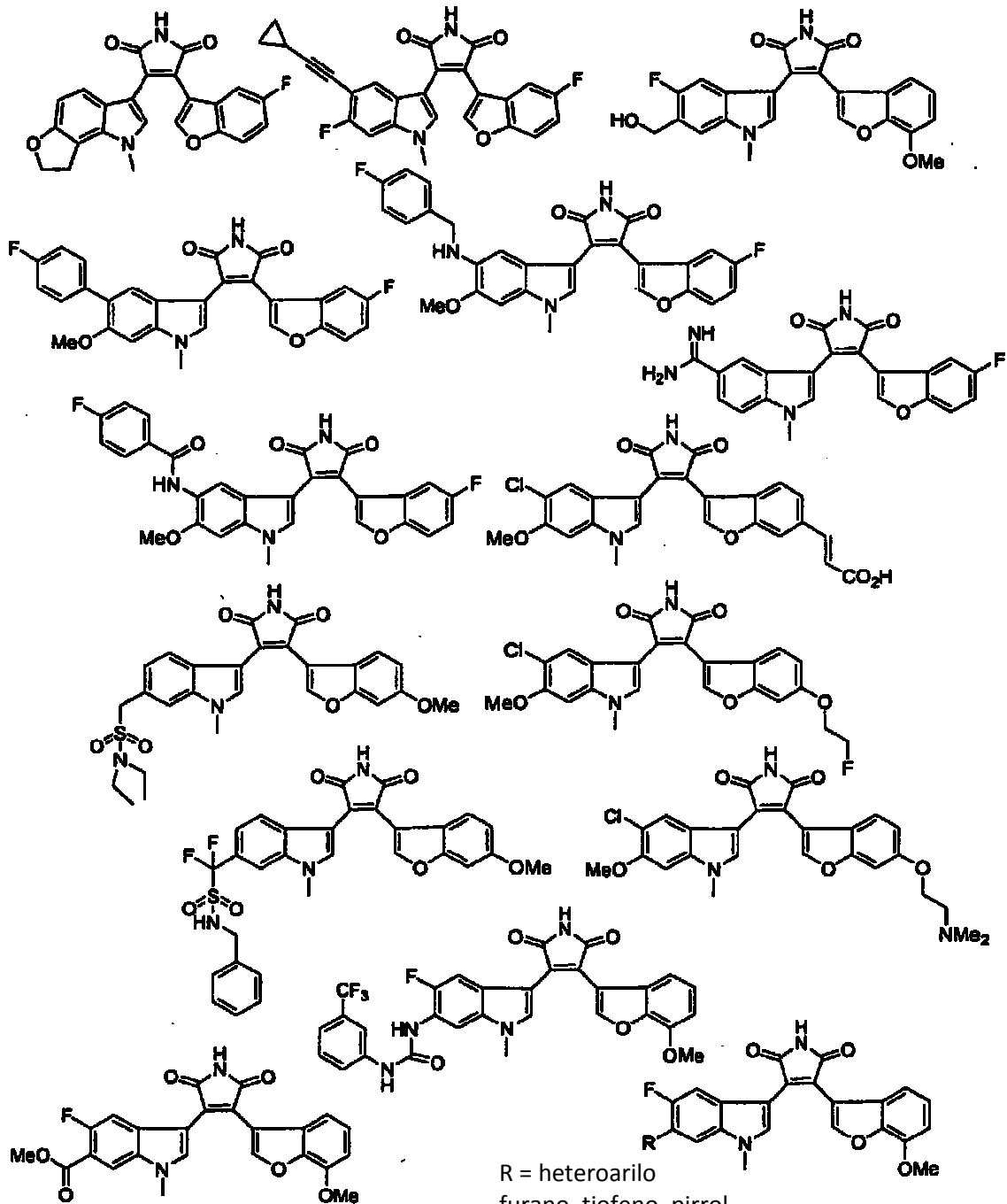
	Nº	X	Y	R1	R2
	61	5-F, 6-OH	5-F	CH ₃	H
	62	5-F, 6-SMe	5-F	CH ₃	H
	63	5-F, 6-SEt	5-F	CH ₃	H
5	64	5,6-di-Cl	5-F	CH ₃	H
	65	5-Cl, 6-OH	5-F	CH ₃	H
	66	5-CF ₃	5-F	CH ₃	H
	67	5-CN	5-F	CH ₃	H
	68	5-OMe, 6-Cl	5-F	CH ₃	H
10	69	5-OMe, 6-Br	5-F	CH ₃	H
	70	5-CN	5-F	CH ₃	H
	71	5-CF ₃	6-OMe	CH ₃	H
	72	5-CN	6-OMe	CH ₃	H
	73	6-CHF ₂	7-OMe	CH ₃	H
15	74	5-CF ₃	7-OMe	CH ₃	H
	75	5-Cl, 6-OH	6-CH ₂ OH	CH ₃	H
	76	5-F, 6-Me	6-CH ₂ OH	CH ₃	H
	77	5-F, 6-Cl	6-CH ₂ OMe	CH ₃	H
	78	5-CN	6-CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H
20	79	5-Br	6-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	CH ₃	H
	80	6-CH ₂ OH	H	CH ₃	H
	81	6-CH ₂ OMe	H	CH ₃	H
	82	7- CH ₂ OH	H	CH ₃	H
	83	7- CH ₂ OH	6-CH ₂ OH	CH ₃	H
25	84	7-CH ₂ OMe	H	CH ₃	H
	85	7- CH ₂ CH ₂ OH	H	CH ₃	H
	86	7-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	H	CH ₃	H
	87	7- CH(CH ₃)=CH ₂	H	CH ₃	H
	88	7- C(CH ₃) ₂ OCH ₃	H	CH ₃	H
30	89	5-CF ₃	5-F	CH ₂ CF ₃	H
	90	H	5-F	CH ₂ CF ₃	H

[0151] El término "cantidad terapéuticamente efectiva", según el presente uso, se refiere a la cantidad de un compuesto de Fórmula 1 (o una sal, éster o solvato de los mismos) que, cuando se administra a un sujeto es

eficaz para al menos tratar parcialmente un trastorno, enfermedad o afección que padezca el sujeto, para al menos mejorar parcialmente un síntoma de dicho trastorno, enfermedad o afección, para prevenir o mejorar un trastorno o afección que puede afectar a un sujeto o evitar el mayor deterioro o disminuir la gravedad de un trastorno o afecciones que puedan afectar a un sujeto. Como se entiende en la técnica, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto dado dependerá al menos en parte del modo de administración, cualquier portador o vehículo (p.ej., solución, emulsión, etc.) empleado, el trastorno o afección específico y el sujeto específico al que se administre el compuesto (edad, peso, estado de salud, sexo, etc.)

Esquema 16: Compuestos de ejemplo adicionales de la Fórmula 1 donde R¹ es metilo y R² es H.

10



[0152] Los requisitos de dosificación necesarios para lograr la "cantidad terapéuticamente efectiva" varían con las composiciones concretas utilizadas, la vía de administración, la gravedad de los síntomas que presenta y el sujeto concreto al que se trata. Basándose en los resultados obtenidos en los procedimientos de prueba farmacológicos estándares, pueden determinarse las dosificaciones diarias de compuestos activos estimadas según se entiende en la técnica.

[0153] El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que conservan la efectividad y propiedades biológicas de las bases libres o ácidos libres, que no son deseables biológicamente ni desde otro punto de vista. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, preferiblemente ácido clorhídrico y ácidos orgánicos como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares.

[0154] Además, estas sales pueden prepararse a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, sin carácter limitativo, las sales de magnesio, calcio, amonio, litio, potasio, sodio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, sin carácter limitativo, las sales de aminas primarias, secundarias y aminas terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básico, como resinas de polimina, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina y similares. Los compuestos de la fórmula 1 pueden encontrarse también en forma de zwitteriones.

[0155] La invención incluye de manera expresa solvatos de compuestos útiles farmacéuticamente según la fórmula I. Los compuestos de fórmula I pueden ser solvatados, p.ej., hidratados. La solvatación puede producirse en el curso del proceso de fabricación o puede tener lugar, p.ej., como consecuencia de propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidro de fórmula I (hidratación). Una forma concreta de solvato de un compuesto de esta invención es un hidrato.

[0156] Los "ésteres farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de tipo éster de compuestos de Fórmula 1 formados en determinados grupos funcionales que son capaces de convertirse de nuevo en los compuestos de origen *in vivo*. Por ejemplo, los grupos de compuestos COOH pueden ser esterificados. Los ejemplos de dichos ésteres incluyen derivados tipo éster lábiles metabólicamente y fisiológicamente aceptables, como ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiometilo y ésteres de pivaloiloximetilo. Además, se incluye en esta invención cualquier equivalente de los compuestos aceptable fisiológicamente de la fórmula 1 general, al igual que los ésteres lábiles metabólicamente, que son capaces de producir los compuestos de fórmula 1 general *in vivo*. Los ésteres incluyen más específicamente ésteres de bencilo, metilo, etilo, propilo y butilo. Otros ejemplos de ésteres útiles farmacéuticamente son los compuestos de Fórmula 1, donde los grupos hidroxilo pueden ser esterificados, por ejemplo mediante formación de ésteres de formiato, acetato, propionato, butirato, isobutirato, valerato, 2-metilbutirato, isovalerato y N, N-dimetilaminoacetato.

[0157] En determinados modos de realización, la presente invención se dirige a profármacos de compuestos de Fórmula 1. El término "profármaco", como se usa aquí, significa un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (p.ej., mediante hidrólisis) en un compuesto de Fórmula 1. Se conocen diversas formas de profármacos en la técnica como aquellos analizados en, por ejemplo, Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985) ; Widder, et al. (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985) ; Krosggaard-Larsen, et al. (ed.), *Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development*, Capítulo 5, 113- 191 (1991), Bundgaard, et al., *Journal of Drug Delivery Reviews*, 8: 1- 38 (1992), Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77: 285 y ss. (1988) ; y Higuchi y Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975), cada uno de los cuales queda incorporado aquí mediante referencia en su totalidad.

[0158] Los compuestos de esta invención pueden administrarse en general en cualquier forma de dosificación apropiada, incluyendo, entre otras, formas adecuadas para su administración por vía oral, intravenosa, sublingual, ocular, transdérmica, rectal, vaginal, tópica, intramuscular, subcutánea, bucal o nasal.

[0159] Los compuestos de esta invención pueden administrarse en formas de dosificación orales que incluyen comprimidos, cápsulas, pastillas, polvos, gránulos, elixires, tintura, suspensiones, jarabes y emulsiones. Las formas de dosificación orales pueden incluir formulaciones de liberación sostenida o liberación programada. Los compuestos de esta invención pueden administrarse también por vía intravenosa, intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todo usando formas de dosificación bien conocidas para aquellos con experiencia en la técnica farmacéutica. Los compuestos de la invención pueden administrarse además por vía tópica usando portadores apropiados.

- [0160] Los compuestos de esta invención pueden administrarse también de forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados. Para la inhalación o insulación intranasal o intrabronquial, los compuestos de esta invención pueden formularse en una solución acuosa o parcialmente acuosa, que puede utilizarse después en forma de aerosol.
- 5 [0161] Los compuestos de esta invención también pueden administrarse al ojo (por vía ocular), preferiblemente como una formulación oftálmica tópica. Los compuestos de esta invención pueden combinarse también con un conservante y un vehículo apropiado como aceite mineral o lanolina líquida para proporcionar un ungüento oftálmico.
- 10 [0162] Los compuestos de esta invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal en forma de un supositorio convencional.
- [0163] Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por vía transdérmica mediante el uso de un parche transdérmico que contiene el compuesto activo y un portador que es inerte al compuesto activo, no es tóxico para la piel y permite la administración del agente para la absorción sistémica en el torrente sanguíneo a través de la piel.
- 15 [0164] Los compuestos de la invención pueden administrarse empleando un dispositivo oclusivo. Puede usarse una variedad de dispositivos oclusivos para liberar un ingrediente en el torrente sanguíneo como una membrana semipermeable que cubre un depósito que contiene el ingrediente activo con o sin un portador, o una matriz que contiene el ingrediente activo. Se conocen otros dispositivos oclusivos en la literatura.
- 20 [0165] Los compuestos terapéuticamente activos de la invención pueden administrarse solos, pero generalmente se administrarán con un portador farmacéutico seleccionado sobre la base de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar.
- 25 [0166] Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden uno o más compuestos, sales, ésteres o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos o un profármaco de los mismos en combinación con un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones se preparan según procedimientos farmacéuticos aceptables, como por ejemplo aquellos descritos en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), que se incorpora aquí mediante referencia en su totalidad.
- [0167] Los portadores farmacéuticamente aceptables son aquellos portadores que son compatibles con los otros ingredientes en la formulación y son biológicamente aceptables. Los portadores pueden ser sólidos o líquidos.
- 30 [0168] Los portadores sólidos pueden incluir una o más sustancias que pueden actuar también como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizadores, agentes de suspensión, cargas, deslizantes, auxiliares de compresión, ligantes, agentes de desintegración de pastillas o materiales encapsulantes. En polvos, el portador es un sólido finamente dividido que se encuentra en una mezcla con el ingrediente activo finamente dividido. En pastillas, el ingrediente activo se mezcla con un portador que tiene las propiedades de compresión necesarias en
- 35 proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseado. Los polvos y pastillas contienen preferiblemente hasta el 99% del ingrediente activo. Los portadores sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona, ceras de fusión a bajas temperaturas y resinas de intercambio iónico.
- 40 [0169] Los portadores líquidos pueden utilizarse en la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El ingrediente activo puede disolverse o suspenderse en un portador líquido farmacéuticamente aceptable como agua (de la pureza apropiada, p.ej., libre de pirógenos, estéril, etc.), un solvente orgánico, una mezcla de ambos o un aceite o grasa farmacéuticamente aceptable. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticamente aceptables como, por ejemplo, solubilizantes, emulgentes,
- 45 amortiguadores, conservantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colores, reguladores de viscosidad, estabilizadores o osmorreguladores. Los ejemplos adecuados de portadores líquidos para la administración oral y parenteral incluyen agua de pureza adecuada, soluciones acuosas (específicamente que contienen aditivos como los anteriores, p.ej., derivados de celulosa, solución de carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes (que incluyen alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, p.ej., glicoles) y sus derivados y aceites. Para la administración parenteral, el portador también puede ser un éster oleoso como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los portadores líquidos estériles se usan en composiciones
- 50 de forma líquida estéril para la administración parenteral. El portador líquido para composiciones presurizadas puede ser hidrocarburo halogenado u otro propulsor farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones o suspensiones estériles pueden administrarse mediante, por ejemplo,

inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también pueden administrarse por vía intravenosa. Las composiciones para la administración oral pueden encontrarse en forma líquida o sólida.

[0170] El portador puede estar también en forma de cremas y ungüentos, pastas y geles. Las cremas y ungüentos pueden ser emulsiones semisólidas o líquidas viscosas de tipo aceite en agua o agua en aceite. También pueden ser adecuadas las pastas compuestas por polvos de absorción dispersos en petróleo o petróleo hidrofílico que contiene el ingrediente activo.

[0171] Preferiblemente, la composición farmacéutica se encuentra en forma de dosificación unitaria, p.ej., como pastillas o cápsulas. En dicha forma, la composición se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del ingrediente activo; las formas de dosificación unitaria pueden ser composiciones envasadas, por ejemplo, polvos envasados, viales, ampollas, jeringuillas precargadas o sobres que contienen líquidos. La forma de dosificación unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula o pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquier composición en forma envasada.

[0172] La dosificación puede variar dentro de amplios límites y como se entiende en la técnica tendrá que ajustarse a los requisitos del sujeto en cada caso particular como se ha analizado arriba. Como orientación general, la dosis oral diaria puede variar de aproximadamente 0,01 mg a 1000 mg, de 0,1 mg a 100 mg, o de 10 mg a 500 mg al día de un compuesto de Fórmula 1 o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse como dosis individual o en dosis divididas y, además, el límite superior puede superarse también cuando se considere preciso.

[0173] Dependiendo en la enfermedad, trastorno o condición relacionada con la proteína cinasa específica a tratar mediante el empleo de los compuestos de esta invención, se pueden administrar agentes terapéuticos adicionales, que se administran normalmente para tratar o evitar esa enfermedad, trastorno o afección, junto con un inhibidor de esta invención. Por ejemplo, en el tratamiento de la diabetes, pueden combinarse otros agentes antidiabéticos con un inhibidor de GSK-3 de esta invención para tratar la diabetes. Por ejemplo, dichos agentes antidiabéticos incluyen, sin carácter limitativo, insulina o análogos de insulina, glitazonas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, biguanidas, sensibilizadores de la insulina y sulfonilureas.

[0174] Otros ejemplos de agentes que pueden combinarse con los inhibidores de esta invención en los métodos de tratamiento incluyen, sin limitación, agentes quimioterapéuticos, agentes antiproliferativos, agentes antiinflamatorios,

[0175] Revelamos aquí kits para implementar de manera conveniente y efectiva los métodos terapéuticos y de tratamiento de esta invención. Los kits de esta invención comprenden uno o más compuestos de esta invención (compuestos de Fórmula 1 y sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos) y un medio para facilitar el cumplimiento de los métodos de esta invención. Los kits comprenden normalmente medios de depósito o envasado para sostener una cantidad seleccionada del compuesto activo de esta invención o una composición farmacéutica que comprende el compuesto activo de esta invención. El kit proporciona medios convenientes y efectivos para asegurar que un sujeto a tratar toma el ingrediente activo apropiado en la dosis correcta de la manera correcta para lograr el beneficio terapéutico deseado. Los medios de cumplimiento de dichos kits comprenden cualquier medio que facilite la administración de los compuestos activos según el método de esta invención. Pueden proporcionarse kits que sean adecuados para facilitar la administración al sujeto a tratar por un profesional sanitario, por ejemplo, para ayudar a proporcionar la dosis correcta en intervalos correctos a un paciente dado. De manera alternativa, pueden proporcionarse kits que son adecuados para facilitar la autoadministración por el sujeto que está tratándose o por un profesional no sanitario que pueda ayudar al sujeto. Los medios de cumplimiento incluyen, por ejemplo, instrucciones, medios de envasado y dispensación o combinaciones de los mismos para la aplicación concreta del kit. Los componentes del kit pueden envasarse para la práctica manual, automatizada o parcialmente automatizada de los presentes métodos.

[0176] Revelamos aquí los medicamentos para su uso terapéutico, en particular para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones relacionados con la proteína cinasa. Revelamos aquí medicamentos para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones relacionadas con GSK-3. Los medicamentos de la presente invención contienen uno o más de los compuestos de fórmula 1 o sales, ésteres, solvatos o profármacos de los mismos, opcionalmente en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable y en una forma de dosificación apropiada para la administración deseada del medicamento. Revelamos aquí métodos para producir un medicamento usando uno o más compuestos de fórmula 1 o sales, ésteres, solvatos o profármacos de los mismos. Los medicamentos se producen usando métodos que son bien conocidos en la técnica. Revelamos aquí que los medicamentos pueden producirse combinando uno o más compuestos, sales, éteres o solvatos de fórmula 1 o profármacos de los mismos con un portador farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración por un medio apropiado para la administración a un sujeto que necesite el tratamiento.

[0177] La invención se extiende además al uso de uno o más compuestos de fórmula 1, sales, ésteres, solvatos o profármacos de los mismos para el tratamiento de una o más enfermedades, trastornos o afecciones relacionados con la proteína cinasa como se define arriba. La invención se extiende de manera adicional al uso de uno o más compuestos de fórmula 1, sales, ésteres, solvatos o profármacos de los mismos para el tratamiento de una o más enfermedades, trastornos o afecciones relacionadas con GSK-3 como se define arriba.

[0178] Determinados compuestos de esta invención también tienen utilidad como materiales de partida para la preparación de compuestos que a su vez son útiles en diversas aplicaciones terapéuticas, por ejemplo, para la preparación de inhibidores adicionales de proteínas cinasas y especialmente para la preparación de inhibidores de GSK-3.

[0179] En los casos en que los compuestos de esta invención presentan enlaces dobles carbono-carbono, a menos que se especifique lo contrario, tanto los isómeros cis (Z) como trans (E) quedan abarcados en esta invención. Más generalmente, a menos que se especifique lo contrario, todos los isómeros estructurales de los compuestos de esta invención quedan abarcados en la invención.

[0180] Los compuestos de la invención pueden incluir aquellos que pueden existir en formas tautoméricas, como tautómeros ceto-enol. Se abarca en la invención cada forma tautomérica, tanto si la forma existe en equilibrio uno con otro como si el tautómero está bloqueado en una forma por la sustitución adecuada, como se entiende en la técnica.

[0181] El alcance de la invención como se describe y reivindica abarca las formas racémicas de los compuestos así como los enantiómeros individuales y mezclas no racémicas de los mismos. Los compuestos de la invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos, de forma que los compuestos pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Los compuestos pueden ser, por ejemplo, racematos o formas opcionalmente activas. Las formas opcionalmente activas pueden obtenerse mediante resolución de los racematos o mediante síntesis asimétrica. En un modo de realización preferido de la invención, los enantiómeros de la invención presentan rotación específica $[\alpha]$ que es + (positiva). Preferiblemente, los enantiómeros (+) están sustancialmente libres del enantiómero (-) correspondiente. De este modo, un enantiómero sustancialmente libre del enantiómero correspondiente se refiere a un compuesto que se aísla o separa mediante técnicas de separación o se prepara libre del enantiómero correspondiente. "Sustancialmente libre" significa que el compuesto está formado por una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En modos de realización preferidos, el compuesto se compone de al menos aproximadamente un 90% en peso de un enantiómero preferido. En otros modos de realización de la invención, el compuesto se compone de al menos aproximadamente un 99% en peso de un enantiómero preferido. Los enantiómeros preferidos pueden aislarse de mezclas racémicas mediante cualquier método conocido por aquellos expertos en la técnica, incluyendo la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC, en inglés) y la formación y cristalización de sales quirales o prepararse mediante métodos descritos en la presente invención. Véase, por ejemplo, Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981) ; Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33: 2725 (1977) ; Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw- Hill, N.Y., 1962) ; Wilen, S. H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, Ind. 1972) .

[0182] Cuando un grupo de sustituyentes se revela en la presente invención, se entiende que todos los miembros individuales de ese grupo y todos los subgrupos, incluyendo cualquier isómero, enantiómero y diastereómeros de los miembros del grupo se revelan por separado. Cuando se utiliza aquí un grupo Markush u otro tipo de agrupación, todos los miembros individuales del grupo y todas las combinaciones y subcombinaciones posibles del grupo quedarán incluidas individualmente en la revelación. Se han descrito en la presente invención varios grupos específicos de definiciones variables. Se pretende que todas las combinaciones y subcombinaciones de los grupos específicos de definiciones variables sean incluidas individualmente en la revelación. Cuando se describe aquí un compuesto de manera que no se especifica un isómero, enantiómero o diastereómero particular del compuesto, por ejemplo, en una fórmula o en un nombre químico, esa descripción incluirá cada isómero y enantiómero del compuesto descrito individualmente o en cualquier combinación.

[0183] Además, a menos que se especifique lo contrario, todas las variantes isotópicas de compuestos aquí revelados quedarán abarcados por la revelación. Por ejemplo, se entenderá que uno o más hidrógenos cualesquiera en una molécula revelada pueden sustituirse con deuterio o tritio. Las variantes isotópicas de compuestos de la presente invención que están enriquecidos en uno o más isótopos de manera que una distribución de isótopos en el compuesto es diferente de la distribución de isótopos de origen natural quedan abarcados en esta invención. Más específicamente, las variantes isotópicas incluyen aquellas que contienen variantes isotópicas de hidrógeno, carbono, nitrógeno y halógenos. Las variantes isotópicas de una molécula son útiles generalmente como estándares en ensayos para la molécula y en investigación química y biológica relacionada con la molécula o su uso. Las variantes isotópicas pueden ser útiles también en los ensayos de

diagnóstico y en usos terapéuticos. Los métodos para producir dichas variantes isotópicas son conocidas en la técnica. Los nombres específicos de compuestos serán de ejemplo, puesto que se sabe que aquellos con experiencia en la técnica pueden nombrar los mismos compuestos de manera diferente.

5 **[0184]** Muchas de las moléculas reveladas aquí contienen uno o más grupos ionizables [grupos de los que se puede extraer un protón (p.ej., -COOH) o añadirse (p.ej., aminas) o que puede ser cuaternizado (p.ej., aminas)]. Todas las formas iónicas posibles de dichas moléculas y sales de las mismas se incluirán individualmente en la revelación de la presente invención. Con respecto a las sales de los compuestos de la invención, aquellos con experiencia en la técnica pueden seleccionar entre una amplia variedad de contraiones disponibles aquellos que son apropiados para la preparación de sales de esta invención para una aplicación dada. En aplicaciones
10 específicas, la selección de un anión o catión dado para la preparación de una sal puede resultar en una solubilidad aumentada o disminuida de esa sal.

[0185] Cada formulación o combinación de componentes descritos o ejemplificados aquí puede usarse para poner en práctica la invención, a menos que se indique lo contrario.

15 **[0186]** Cuando se aporta un intervalo en la especificación, por ejemplo, un intervalo de temperatura, un intervalo de tiempo o un intervalo de concentración o composición, todos los intervalos intermedios y subintervalos, así como todos los valores individuales incluidos en los intervalos dados quedarán incluidos en la revelación. Se entenderá que cualquier subintervalo o valores individuales en un intervalo o subintervalo que se incluyen en la presente descripción pueden excluirse de las reivindicaciones de la presente invención.

20 **[0187]** Uno o más de los compuestos específicamente revelados en esta especificación pueden excluirse de cualquiera de los modos de realización de la invención. Uno o más de los trastornos, afecciones o enfermedades específicamente revelados en esta especificación puede excluirse de cualquiera de los modos de realización de la invención.

25 **[0188]** Todas las patentes y publicaciones mencionadas en la especificación son indicativas de los niveles de habilidad de los expertos en la técnica a la que pertenece la invención. Las referencias citadas en la presente invención quedan incorporadas mediante referencia aquí en su totalidad para indicar el estado de la técnica a partir de su publicación o fecha de presentación y se desea que esta información pueda utilizarse en la presente invención, si se necesita, para excluir modos de realización específicos que se encuentren en la técnica precedente. Por ejemplo, cuando se reivindica la composición de materia, debería entenderse que los compuestos conocidos y disponibles en la técnica antes de la invención del Solicitante, que incluye los
30 compuestos para los que se proporciona una revelación habilitante en las referencias aquí citadas, pueden excluirse de la composición de materia aquí reivindicada.

[0189] Según su uso aquí, "comprender" es sinónimo de "incluir", "contener" o "caracterizarse por" y es inclusivo o abierto y no excluye elementos o pasos de métodos adicionales no enumerados. Según el uso aquí realizado, "constar de" excluye cualquier elemento, paso o ingrediente no especificado en el elemento de reivindicación.
35 Según el uso aquí realizado, "constar esencialmente de" no excluye materiales o pasos que no afectan de manera material a las características novedosas y básicas de la reivindicación. El término "comprender" pretende ser más amplio que los términos "constar esencialmente de" y "constar de". Sin embargo, el término "comprender" según su uso en la presente invención en su sentido más amplio pretende abarcar los términos más restringidos "constar esencialmente de" y "constar de", de este modo, el término "comprender" puede ser reemplazado por "constar esencialmente de" para excluir pasos que no afecten materialmente a las características novedosas y básicas de las reivindicaciones y "comprender" puede reemplazarse con "constar de" para excluir elementos de reivindicación no citados.
40

45 **[0190]** La invención aquí descrita de manera ilustrativa puede practicarse de manera adecuada en ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones que no se revelan específicamente en la presente memoria.

[0191] Una persona con experiencia en la técnica apreciará que pueden emplearse materiales de partida, materiales biológicos, reactivos, métodos de síntesis, métodos de purificación, métodos analíticos, métodos de ensayo y métodos biológicos diferentes a los ejemplificados aquí de manera específica en la práctica de la invención sin recurrir a experimentación indebida. Todos los equivalentes funcionales conocidos en la técnica, de cualquiera de dichos materiales y métodos quedan incluidos en esta invención. Los términos y expresiones que
50 se han empleado, se utilizan como términos de descripción y no de limitación y no se pretende que en el uso de tales términos y expresiones se excluya equivalente alguno de las características mostradas y descritas o partes de las mismas, sino que se reconoce que son posibles diversas modificaciones dentro del alcance de la invención reivindicada. De este modo, debería entenderse que aunque la presente invención se ha revelado específicamente por los modos de realización preferidos y características opcionales, aquellos con experiencia en
55

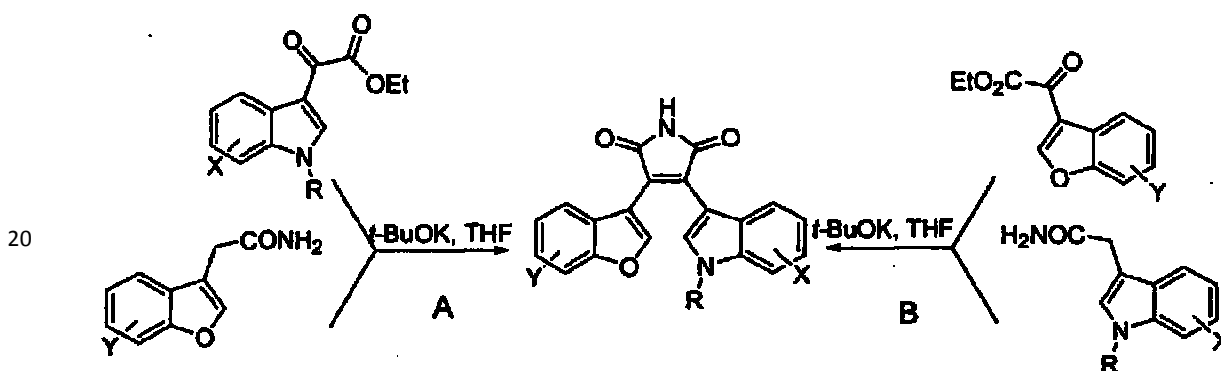
la técnica pueden recurrir a la modificación y variación de los conceptos aquí revelados, y que dichas modificaciones y variaciones se considerará que se encuentran dentro del alcance de esta invención según la definición de las reivindicaciones adjuntas.

5 [0192] Todas las referencias aquí citadas quedan incorporadas por la presente mediante referencia en la medida en que no haya contradicción con la revelación de esta especificación. Algunas referencias proporcionadas aquí quedan incorporadas mediante referencia para proporcionar detalles relativos a las fuentes de materiales de partida, materiales de partida adicionales, reactivos adicionales, métodos adicionales de síntesis de compuestos de la presente invención, métodos adicionales de análisis y evaluación de las funciones biológicas de los presentes compuestos, materiales biológicos adicionales, métodos para evaluar la función biológica de los compuestos de la presente invención y usos profilácticos y terapéuticos adicionales de los inhibidores de proteína cinasa, específicamente los inhibidores de la GSK-3 de esta invención.

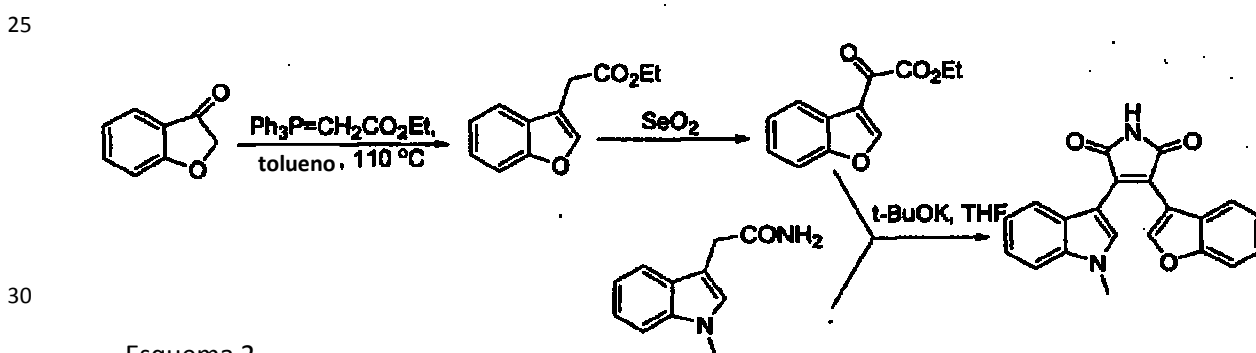
LOS EJEMPLOS

Ejemplo 1 Síntesis de 3-(benzofuran-3-il)-4-(indol-3-il)-maleimid

15 [0193] Los Esquemas 1-13 ilustran los métodos de síntesis empleados para preparar compuestos de esta invención. A continuación se proporcionan detalles adicionales de métodos de síntesis.



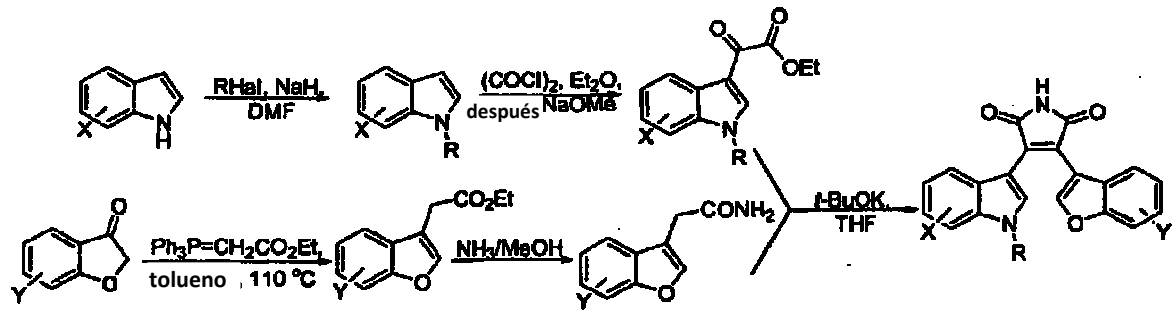
Esquema 1



Esquema 2

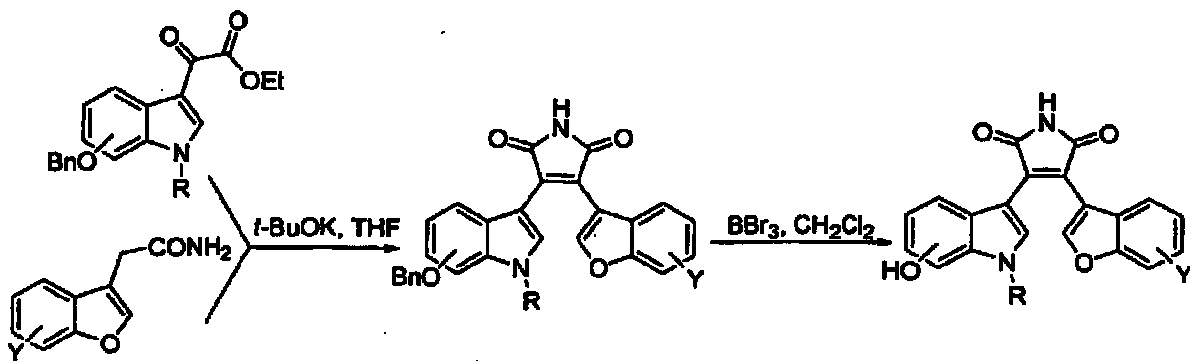
35

5



Esquema 3

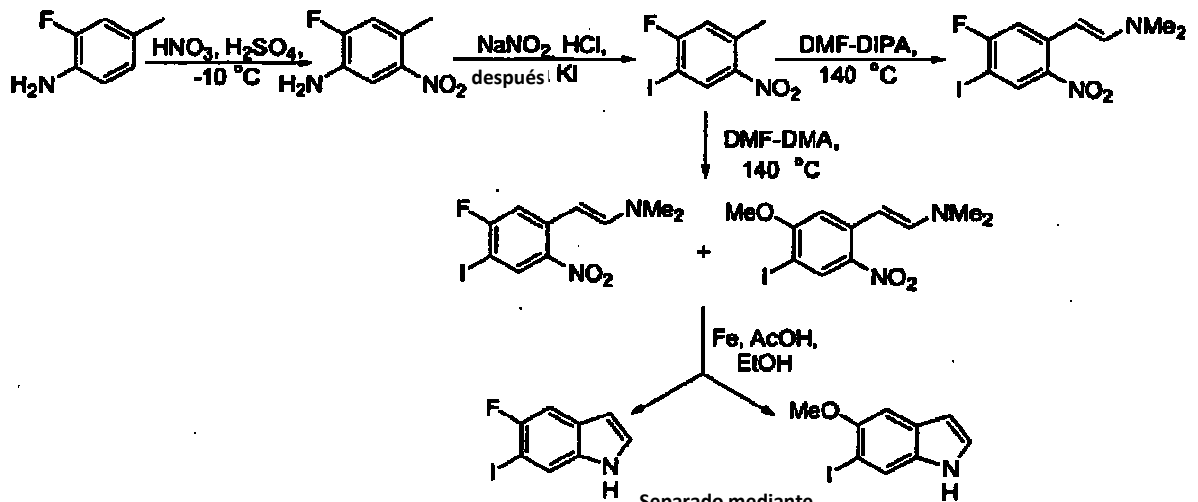
10



15

Esquema 4

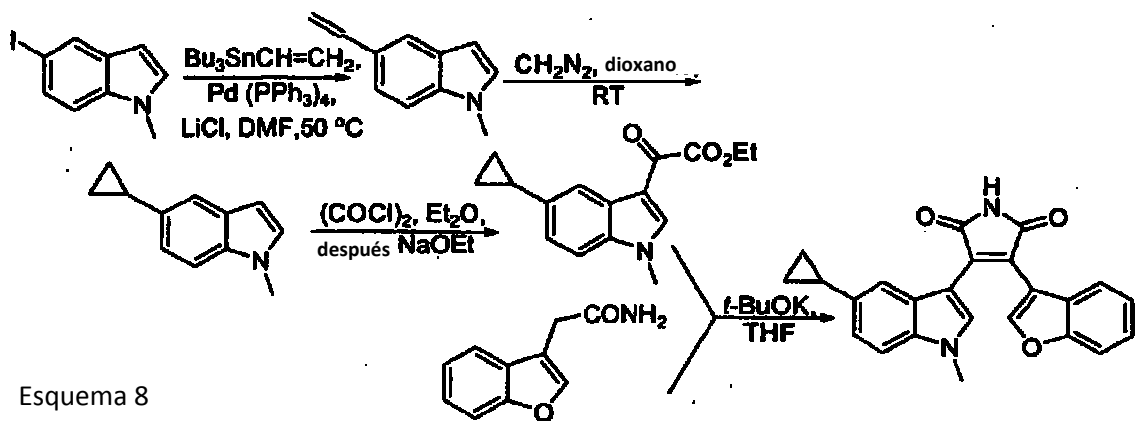
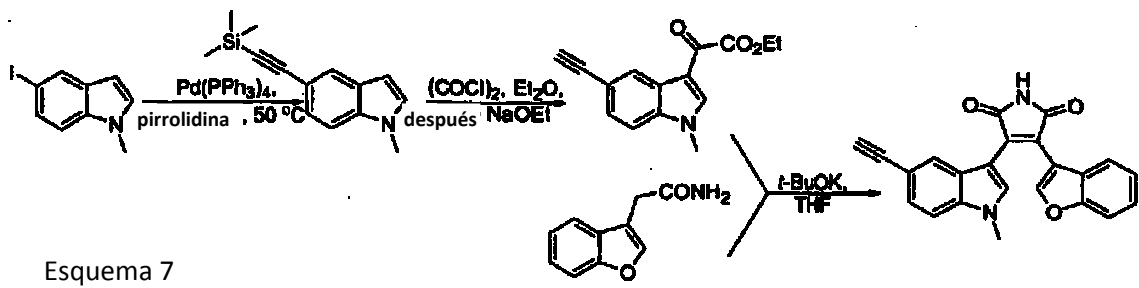
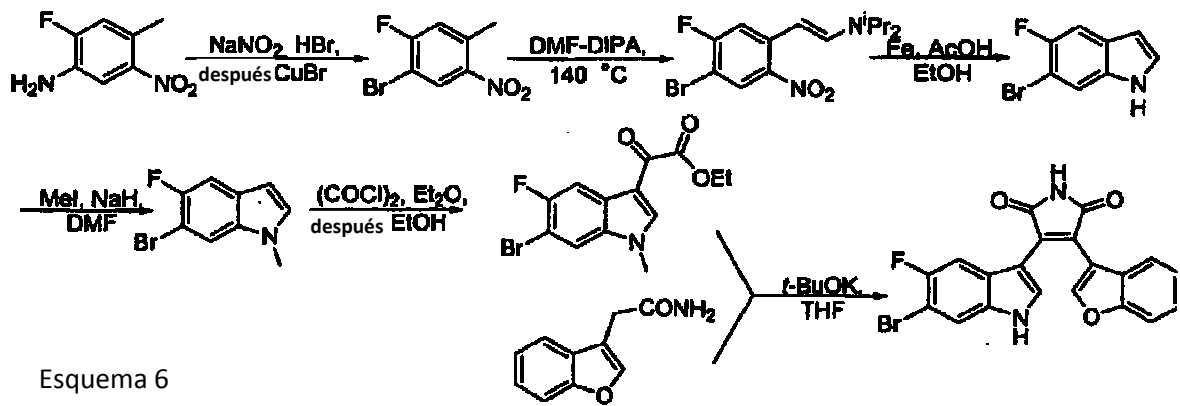
20



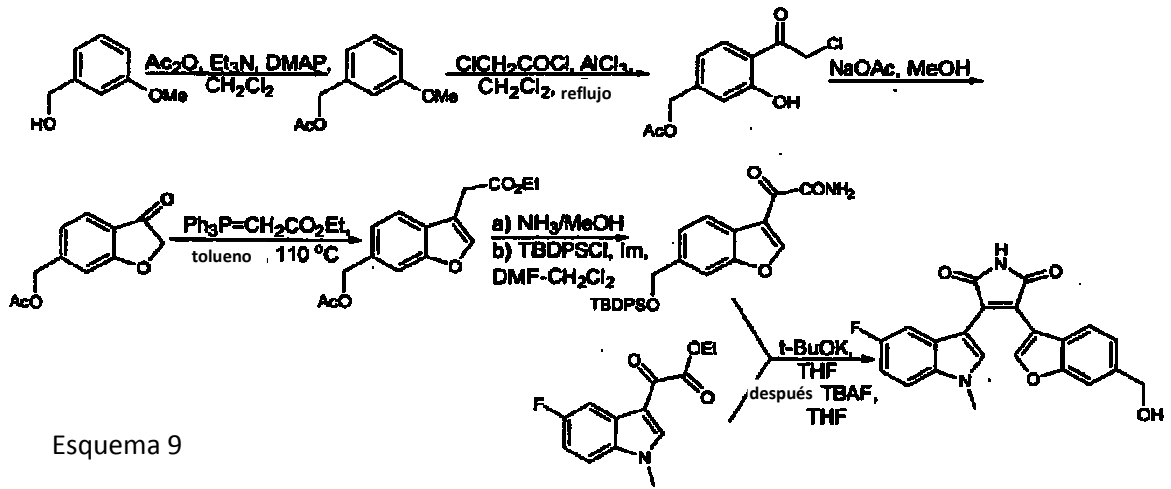
25

Esquema 5

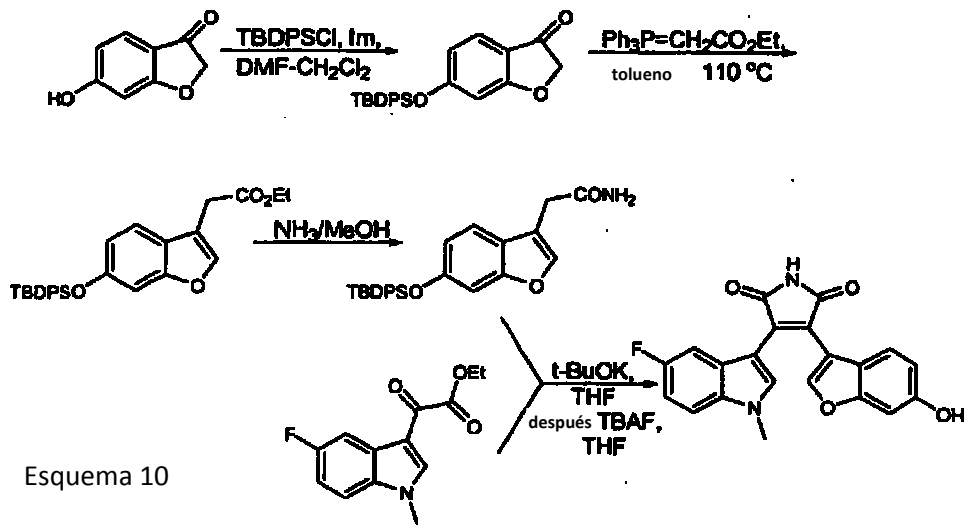
30



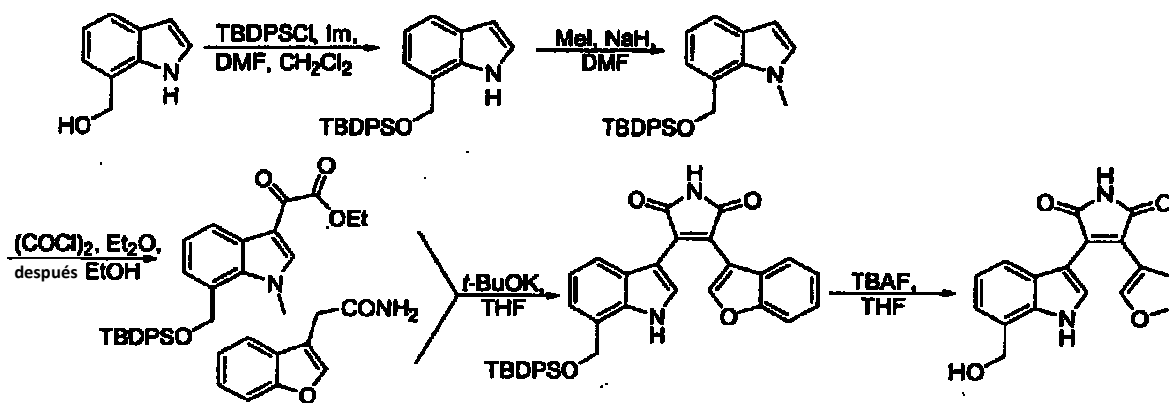
30



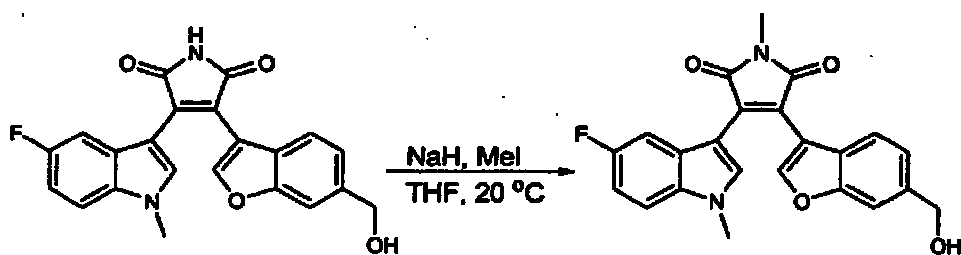
10



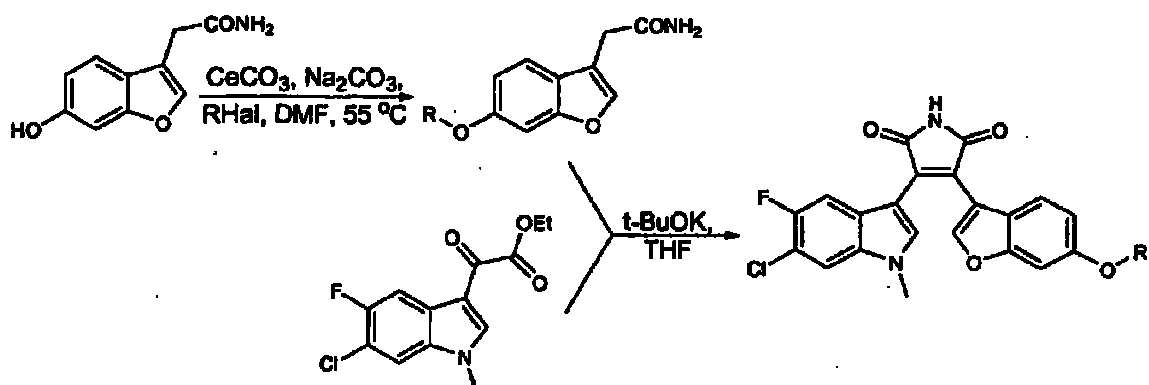
20



30



Esquema 12



Esquema 13

10 Procedimientos generales para la preparación de maleimidias:

[0194] Los siguientes métodos representan los procedimientos típicos para la síntesis de ligandos basados en 3-benzofuranil-4-indolilmaleimidias.

Método A: 3-Benzofuran-3-il-4-(5-bromo-1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (19). (Véase Esquema 1 y Esquema 3)

15 [0195] A una solución de 5-bromo-indol (3,30 g, 11,73 mmol) en DMF seca (15 mL) enfriada con un baño de hielo se añadió NaH (55% suspensión en aceite mineral, 1,02 g, 23,46 mmol), seguido por yoduro de metilo (2,50 g, 17,60 mmol) tras lo cual se deja que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente. Tras 6 h, la mezcla de reacción se vierte en agua helada; se añadió 1 N HCl para ajustar el pH a aproximadamente 4 y se extrajo la solución con acetato de etilo. Se lavó el extracto de acetato de etilo con agua y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró en vacío. Se filtró el residuo a través de gel de sílice (acetato de etilo: hexano; 1:4). El producto, 5-bromo-1-metil-1H-indol, se sometió a mayor reacción sin purificación adicional. A una solución de 5-bromo-1-metil-1H-indol en Et₂O (20 mL) enfriada a 0 °C se añadió solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en THF (17,0 mL, 34,0 mmol) gota a gota. A continuación se agitó durante 0,5 h a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación se enfrió a -60 °C y se añadió solución al 21% de NaOEt en EtOH (13,50 mL, 45,70 mmol), tras lo cual se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. La reacción se templó mediante adición de agua y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano; 1:3) para dar un producto (2,92 g, 86%).

20 [0196] **Ester etílico de ácido (5-bromo-1-metil-1H-indol-3-il)-oxo-acético.** ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1,43 (t, J=7,1 Hz, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,41 (q, J=7,1 Hz, 2H), 7,19 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, J=1,8, 8,6 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,52 (d, J=1,8 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) 14,0; 33,9; 62,1; 111,3; 112,2; 117,2; 125,1; 126,1; 127,0; 128,4; 135,9; 140,7; 162,6; 177,1.

25 [0197] **Éster etílico de ácido benzofuran-3-il-acético.** A una solución de benzofuran-3-ona (1,00 g, 7,45 mmol) en tolueno (25 mL) se añadió (carboximetileno)trifenil fosforano (3,92 g, 11,2 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano, después acetato de etilo: hexano; 1:3) para dar un producto (0,89 g, 58%). Los datos del espectro para este compuesto son idénticos a los que se indican en la literatura. (Deshpande, A.R.; Paradkar, M.V. *Syn. Commun.*, 1990, 20, 809).

35 [0198] **2-Benzofuran-3-il-acetamida.** El producto obtenido del paso previo se añadió a amoniaco líquido a

78 °C, el matraz de reacción se selló y se calentó durante 48 h a 50 °C. La mezcla de reacción se enfrió, se dejó evaporar el exceso de amoníaco y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano; 2: 3) para dar un producto (0,69 g, 90%). ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 3,49 (s, 2H), 7,00 (bs, 1H), 7,23- 7,31 (m, 2H), 7,55 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,60 (bs, 1H), 7,63 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H) ; ¹³C NMR (DMSO- d₆, 75 MHz) 30,7; 111,6; 115,4; 120,5; 122,8; 124,6; 128,3; 143,5; 154,9; 171,7.

[0199] A una suspensión de 2-benzofuran-3-il-acetamida (Y = H, 50 mg, 0,28 mmol) e indolil- 3- glioxilato (X = 5-Br, R =Me; 88 mg, 0,28 mmol) en THF seco (2,5 mL) a 0 °C se añadió gota a gota un solución 1,0 M de *tert*-BuOK en THF (1,1 mL), y se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se templó la mezcla de reacción con HCl 12 N y fue diluida con EtOAc. La solución orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó en vacío y purificó mediante TLC (cromatografía en capa fina) preparativa (acetato de etilo: hexano; 2: 3) para permitir el producto 3-benzofuran-3-il-4-(5-bromo-1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (19) (55 mg, 45%) como un sólido naranja. ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 3,87 (s, 3H), 6,87 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,94 (dt, J=0,8, 7,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=1,9, 6,6 Hz, 1 H), 7,25 (m, 1H), 7,45 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,5 Hz, 1H), 11,22 (s, 1H) ; ¹³C NMR (DMSO- d₆, 75 MHz) 33,6; 103,8; 111,7; 111,8; 112,8; 113,2; 121,8; 123,2; 124,9; 125,3; 125,7; 127,5; 135,9; 147,4; 154,7; 172,1; 172,4. FAB- HRMS calculado para C₂₁H₁₃BrN₂O₄ + Na⁺: 443,0002; hallado: 443,0001.

3-(5-Fluoro-benzofuran-3-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (2)

[0200] Se siguió el procedimiento general de Método A usando 5-fluoro-benzofuran-3-ona para la síntesis de 2-(5-fluoro-benzofuran-3-il)-acetamida. ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 6,52 (dd, J=2,5, 8,9 Hz, 1 H), 6,81 (t, J=7,4 Hz, 1H), 6,89 (dt, J=2,6, 8,9 Hz, 1 H), 6,59 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,89 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,16 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H) ; 3,88 (s, 3H), 6,21 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 6,62 (t, J=8,1 Hz, 1 H), 7,02- 7,08 (m, 2H), 7,34 (t, J=8,1 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,54- 7,59 (m, 2H), 8,45 (s, 1 H), 11,14 (s, 1H), 13,38 (s, 1 H) . ¹³C NMR (DMSO- d₆, 75 MHz) 33,2; 104,3; 110,6; 120,3; 120,9; 121,5; 122,2; 125,3; 126,4; 135,3; 137,1; 172,2; 172,4. FAB- HRMS calculado para C₂₀H₁₁FN₂O₃ + Na⁺: 369,0646; hallado: 369,0644.

3-(5-bromo-benzofuran-3-il)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (3).

[0201] Se siguió el procedimiento general de Método A usando 5-bromo-benzofuran-3-ona para la síntesis de 2-(5-bromo-benzofuran-3-il)-acetamida. ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 3,87 (s, 3H), 6,63 (t, J=7,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,21 (dd, J=1,9, 8,8 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,2 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 9,81 (s, 1H) ; ¹³C NMR (DMSO- d₆, 75 MHz) 32,6; 104,4; 110,1; 111,7; 112,9; 115,1; 120,2; 120,9; 122,2; 122,3; 125,0; 125,8; 127,4; 127,8; 133,1; 134,1; 137,2; 148,2; 153,5; 171,0; 171,3. FAB-HRMS calculado para C₂₁H₁₃BrN₂O₃ + Na⁺: 443,0002; hallado: 442,9998.

3-(7-Metoxi-benzofuran-3-il)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (4).

[0202] Se siguió el procedimiento general de Método A usando 7-metoxi-benzofuran-3-ona para la síntesis de 2-(7-metoxi-benzofuran-3-il)-acetamida. ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 3,88 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 6,47 (dd, J=3,8, 8,8 Hz, 1H), 6,75 (t, J=7,5 Hz, 1H), 6,85 (m, 2H), 7,09 (t, J=7,5 Hz, 1 H), 7,46 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 7,97 (s 1 H), 8,22 9s, 1H), 11,17 (s, 1H) ; ¹³C NMR (DMSO- d₆, 75 MHz) 333,4; 56,1; 104,2; 107,3; 110,9; 112,2; 114,0; 120,6; 121,1; 122,2; 122,5; 123,9; 125,9; 127,6; 133,1; 134,7; 137,1; 143,8; 145,3; 147,2. FAB- HRMS calculado para C₂₂H₁₆N₂O₄ + Na⁺: 395,1002; hallado: 395,1001.

3-Benzofuran-3-il-4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (5).

[0203] Se siguió el procedimiento general de Método A usando 2-benzofuran-3-il-acetamida y éster etílico de ácido (5-fluoro-1H- indol-3-il)-oxo-acético. ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 6,59 (dd, J=2,3, 10,4 Hz, 1 H), 6,83- 6,94 (m, 3H), 7,23 (t, J=7,4 hz, 1H), 7,41 (dd, J=4,7, 8,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 11,2 (s, 1 H), 11,97 (s, 1 H) ; ¹³C NMR (DMSO- d₆, 100 MHz) 105,42; 105,46; 105,8; 106,0; 220,5; 110,7; 111,6; 111,8; 113,5; 113,6; 121,9; 123,0; 123,2; 125,2; 125,7; 126,0; 126,1; 132,6; 133,1; 133,2; 147,5; 154,6; 156,2; 158,5; 172,2; 172,5. FAB- HRMS calculado para C₂₀H₁₁FN₂O₃ + Na⁺: 369,0646; hallado: 369,0641.

3-Benzofuran-3-il-4-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (6).

[0204] Se siguió el procedimiento general del Método A usando 2-benzofuran-3-il-acetamida y éster etílico de ácido (5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-oxo-acético. ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 3,88 (s, 3H), 6,51 (dd, J=2,3, 10,0 Hz, 1 H), 6,93 (m, 3H), 7,24 (t, J=7,1 hz, 1H), 7,48 (dd, J=4,5, 9,0 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,8 (s, 1 H), 11, 21 (s, 1 H) ; ¹³C NMR (DMSO- d₆, 100 MHz) 33,7; 104,2; 1104,3; 106,0; 106,3; 110,4; 110,7; 111,7 111,8; 112,1; 112,2; 121,9; 122,6; 123,2; 125,3; 125,8; 126,3; 126,4; 132,7; 133,9; 136,2; 147,5; 154,6; 156,4; 158,7; 172,1; 172,5. FAB- HRMS calculado para C₂₁H₁₃FN₂O₃ + Na⁺: 383,0802; hallado: 383,0802.

3-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-4-(6-hidroxi-metil-benzofuran-3-il)-pirrol-2,5-diona (7). Véase Esquema 9.

[0205] Éster de 3-metoxi-bencilo de ácido acético. A una solución de (3-metoxi-fenil)-metanol (14,15 g, 102,4 mmol) y trietilamina (32,8 mL, 235,6 mmol) en diclorometano seco (45 mL) se añadió dimetilaminopiridina (1,3 g, 10,2 mmol) y anhídrido acético (11,1 mL, 118,0 mmol) a 0 °C y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con solución 1N HCL. La solución orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó en vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano; 5: 95) para dar el éster de 3-metoxi-bencilo de ácido acético como un aceite ligeramente amarillo (17,84 g, 96%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 2,08 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 6,85 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,92 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,25 (t, J=8,0 Hz, 1H), ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 20,6; 54,8; 65,7; 113,30; 113,32; 120,0; 129,2; 137,1; 159,4; 170,4.

[0206] Éster de 4-(2-cloro-acetil)-3-hidroxi-bencilo de ácido acético. A una solución de éster de 3-metoxi-bencilo de ácido acético (4,85 g, 26,9 mmol) en diclorometano anhidro (38 mL) se añadió cloruro de cloroacetilo (6,4 mL, 80,7 mmol) gota a gota a 20 °C. Después, se añadió cloruro de aluminio (11,8 g, 88,8 mmol) en diversas porciones mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30 °C. La solución resultante se calentó a reflujo durante 16 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua helada (300 mL). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ diluido, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano; 1: 9 a 1:1) para dar el éster de 4-(2-cloro-acetil)-3-hidroxi-bencilo de ácido acético como aceite amarillo (1,31 g, 20%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 2,14 (s, 3H), 4,69 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,88 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 6,97 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,0 Hz, 1H), 11,67 (s, 1H), ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 20,8; 45,2; 64,8; 116,6; 117,1; 118,0; 129,9; 146,2; 162,9; 170,5; 196,2.

[0207] 3-oxo-2,3-dihidro-benzofuran-6-ilmetil éster de ácido acético. Una solución de éster de 4-(2-cloro-acetil)-3-hidroxi-bencilo de ácido acético (2,20 g, 9,07 mmol) y acetato de sodio (1,49 g, 18,13 mmol) en metanol anhidro (40 mL) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron en vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano; 2:8) para dar 3-oxo-2,3-dihidro-benzofuran-6-ilmetil éster de ácido acético como un sólido blanquecino (1,29 g, 59%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 2,17 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,06 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,0 Hz, 1H), 11,67 (s, 1H), ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 20,8; 65,3; 75,1; 112,3; 120,8; 121,2; 124,2; 146,9; 170,5; 174,2; 199,2.

[0208] Éster etílico de ácido (6-acetoximetil-benzofuran-3-il)-acético. A una solución de 3-oxo-2,3-dihidro-benzofuran-6-ilmetil éster de ácido acético (1,50 g, 7,27 mmol) en tolueno (260 mL) se añadió (carboximetileno)trifenil fosforano (12,67 g, 36,37 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano; 5: 95) para dar éster etílico de ácido (6-acetoximetil-benzofuran-3-il)-acético como un sólido blanquecino (1,15 g, 57%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3H), 2,11 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 4,19 (q, J=7,1 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 7,26 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 14,2; 21,0; 29,9; 61,1; 66,4; 111,6; 113,1; 119,8; 123,1; 127,7; 132,6; 143,5; 155,2; 170,5; 170,9.

[0209] 2-(6-Hidroxi-metil-benzofuran-3-il)-acetamida. Se añadió éster etílico de ácido (6-acetoximetil-benzofuran-3-il)-acético (0,80 g, 2,90 mmol) a amoníaco líquido a 78 °C, el matraz de reacción se selló y se calentó a 60 °C durante 6 días. Se enfrió la mezcla de reacción, se dejó evaporar el exceso de amoníaco y se lavó el residuo con hexano y se precipitó para dar la 2-(6-hidroxi-metil-benzofuran-3-il)-acetamida como un sólido blanquecino (0,54 g, 90%). ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 3,46 (s, 2H), 4,60 (d, J=5,6 Hz, 1 H), 5,25 (t, J=5,6 Hz, 1H), 6,98 (brs, 1H), 7,20 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,53 (brs, 1H), 7,56 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), ¹³C NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 30,8; 63,4; 109,4; 115,4; 120,0; 121,6; 127,0; 139,9; 143,4; 155,2; 171,7.

[0210] 2-[6-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-benzofuran-3-il]-acetamida. A una solución de 2-(6-hidroxi-metil-benzofuran-3-il)-acetamida (0,90 g, 4,39 mmol) en una mezcla de diclorometano (30 mL) y dimetilformamida (8 mL) se añadió imidazol (0,36 g, 5,26 mmol) y *terc*-butildifenilclorosilano (1,37 mL, 5,26 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 h a temperatura ambiente. La reacción se templó con metanol y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró en vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (metanol: diclorometano; 5: 95) para dar la 2-[6-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-benzofuran-3-il]-acetamida como un sólido blanquecino (1,61 g, 82%). ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 1,04 (s, 9H), 3,47 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 6,98 (brs, 1H), 7,22 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,40- 7,55 (m, 9H), 7,65 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H).

[0211] A una solución de la 2-[6-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-benzofuran-3-il]-acetamida (0,36 g, 0,81 mmol)

y éster etílico de ácido (5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-oxo-acético (0,20 g, 0,81 mmol) en THF seco (8 mL) se añadió un solución 1,0 M de *tert*-butóxido de potasio en THF (6,49 mL) a 0 °C. La reacción se agitó durante 30 min, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otros 30 min. Se templó la reacción con agua y se diluyó con EtOAc. La solución orgánica se lavó con salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en THF y se añadió una solución 1,0 M de TBAF (fluoruro de tetra-*n*-butilamonio) en THF (1,22 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h. La solución se templó con NH₄Cl y se agitó durante 5 min. El solvente se extrajo y se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó dos veces con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (metanol: diclorometano; 5: 95 a 1: 9) para dar la **3-(5-fluoro-1- metil- 1H- indol- 3- il)- 4- (6- hidroximetil- benzofuran- 3- il)- pirrol- 2, 5- diona** como un sólido naranja (0,23 g, 72%). ¹H NMR (DMSO- *d*₆, 400 MHz) 3,88 (s, 3H), 4,52 (d, J=5,7 Hz, 2H), 5,24 (t, J=5,7 Hz, 1 H), 6,53 (dd, J=2,3, 10,3 Hz, 1 H), 6,84 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 6,89 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 6,95 (dt, J=2,4, 9,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, J=4,5, 9,5 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 11,19 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO- *d*₆, 100 MHz) 33,7; 63,1; 104,27; 104,31; 103,1; 106,3; 109,4; 110,5; 110,8; 111,7; 112,2; 112,3; 121,5; 121,9; 122,9; 124,5; 126,4; 126,5; 132,6; 133,9; 136,2; 140,6; 147,4; 154,9; 156,5; 172,2; 172,5.

3-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-4-(6-metoximetil-benzofuran-3-il)-pirrol-2,5-diona (8). 2-(6-Metoximetil-benzofuran-3-il)-acetamida.

[0212] A una solución de 2-(6-hidroximetil-benzofuran-3-il)-acetamida (0,10 g, 0,49 mmol) en DMF (6 mL) se añadió hidruro de sodio (0,023 g, 0,053 mmol) y yoduro de metilo (0,033 mL, 0,053 mmol) a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente, se agitó durante 45 min y se templó con adición de agua. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con salmuera. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron en vacío. Se purificó el residuo mediante TLC preparativa (éter dietílico) para dar un producto (0,030 g, 28%) como un sólido blanco. ¹H NMR (DMSO- *d*₆, 400 MHz) 3,29 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 6,97 (brs, 1H), 7,21 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,53 (brs, 1 H), 7,59 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), ¹³C NMR (DMSO- *d*₆, 400 MHz) 30,7; 57,8; 74,1; 110,7; 115,4; 120,3; 122,7; 127,7; 135,3; 143,8; 155,0; 171,7.

3-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-4-(6-metoximetil-benzofuran-3-il)-pirrol-2,5-diona

[0213] Se siguió el procedimiento general. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 3,33 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,64 (dd, J=2,2, 9,8 Hz, 1H), 6,81-6,90 (m, 3H), 7,21 (dd, J=4,5, 8,9 Hz, 1 H), 7,39 (brs, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 33,7; 57,9; 74,4; 104,9; 107,0; 107,2; 110,4; 110,5; 110,8; 111,0; 111,3; 111,4; 121,8; 122,6; 123,3; 124,7; 126,6; 131,9; 133,6; 135,0; 135,5; 147,5; 155,1; 157,0; 170,5; 171,1.

3-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-4-(6-hidroxi-benzofuran-3-il)-pirrol-2,5-diona (9). 6-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-benzofuran-3-ona.

[0214] A una solución de 6-hidroxi-benzofuran-3-ona (1,01 g, 6,73 mmol) en diclorometano seco (18 mL) se añadió imidazol (0,458 g, 6,727 mmol) seguido de *tert*-butildifenilclorosilano (1,72 mL, 6,73 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche y se vertió en salmuera. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron en vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano; 1: 9) para dar la 6-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-benzofuran-3-ona como aceite ligeramente amarillo (1,34 g, 52%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1,21 (s, 9H), 4,54 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,55 (dd, J=1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,38- 7,50 (m, 7H), 7,67 (m, 4H) .

[0215] Éster etílico de ácido [6- (*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-benzofuran-3-il]-acético. Usando el procedimiento estándar se sometió a reflujo la mezcla hasta la terminación de la reacción (3 días) para dar el éster etílico de ácido [6- (*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-benzofuran-3-il]-acético como aceite amarillo con rendimiento de 45%. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 1,12 (s, 9H), 1,26 (t, J=7,2Hz, 3H), 3,61 (s, 2H), 4,18 (q, J=7,2Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,55 (dd, J=1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,38- 7,50 (m, 7H), 7,67 (m, 4H) .

[0216] 2-(6-Hidroxi-benzofuran-3-il)-acetamida. Usando el procedimiento estándar la 2-(6-hidroxi-benzofuran-3-il)-acetamida se obtuvo como un sólido blanquecino con rendimiento 88%. Durante la reacción se segmentó el grupo protector de sililo. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) 3,56 (s, 2H), 6,76 (dd, J=1,8, 8,0 Hz, 1 H), 6,86 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H).

[0217] 2-[6-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-benzofuran-3-il]-acetamida. A una solución de 2-(6-hidroxi-benzofuran-3-il)-acetamida (0,23 g, 1,20 mmol) en una mezcla de diclorometano seco (20 mL) y DMF (6 mL) se añadió imidazol (0,34 g, 5,05 mmol), seguido por *tert*-butildifenilclorosilano (1,31 mL, 5,05 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante dos días. La solución se templó con metanol y se agitó durante 10 min. El solvente se evaporó en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (metanol:

diclorometano; 5: 95) para dar la 2-[6-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-benzofuran-3-il]-acetamida como un sólido blanco (0,40 g, 78%). ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 1,06 (s, 9H), 3,38 (s, 2H), 6,74 (dd, J=1,8, 8,4 Hz, 1 H), 6,80 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,42- 7,54 (m, 7H), 7,64 (s, 1H), 7,70 (m, 4H), 7,80 (s, 1H).

5 **[0218] 3-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-4-(6- hidroxibenzofuran-3-il)-pirrol- 2,5-diona** Se siguió el procedimiento usado para sintetizar FG1-059 (7). ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 3,88 (s, 3H), 6,39 (dd, J=2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,54 (dd, J=2,2, 10,5 Hz, 1H), 6,61 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 6,92 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 6,95 (dt, J=2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J=4,5, 9,0 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,09 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 11,16 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO- d₆, 100 MHz) 33,8; 98,0; 104,3; 104,4; 106,2; 106,4; 110,5; 110,7; 111,7; 112,1; 112,2; 112,7; 117,8; 122,1; 123,1; 126,5; 126,6; 132,2; 133,9; 136,1; 145,9; 155,9; 156,1; 156,5; 158,8; 172,2; 172,6.

10 **3-(5-Fluoro-6-yodo-1-metil-1H-indol-3-il)-4-(7-metoxibenzofuran-3-il)-pirrol-2,5-diona.** (10) **2-Fluoro-4-metil-5-nitro-fenilamina.**

15 **[0219]** A un ácido sulfúrico concentrado (15,0 mL) se añadió 2-fluoro-4-metil-anilina (1,80 mL, 16,0 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó hasta que se formó una solución clara. A la solución obtenida se añadió ácido nítrico concentrado (68-70%) (5,14 mL) gota a gota mientras se mantiene la temperatura del baño a -10 °C. La mezcla se agitó a -10 °C durante 30 min y se vertió en agua helada. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con NaHCO₃, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano; 1: 9) para dar 2-fluoro-4-metil-5-nitro-anilina como un sólido amarillo (2,30 g, 85%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz,) : 2,50 (s, 3H), 3,92 (br. s, 2H), 6,93 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : 20,0; 20
113,0; 118,7; 124,9; 133,3; 153,3.

25 **[0220] 1-Fluoro-2-yodo-5-metil-4-nitro-benceno.** Se suspendió 2-fluoro-4-metil-5-nitro-anilina (1,30 g, 7,64 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (4 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió solución de nitrito de sodio (0,58 g, 8,40 mmol) en agua (2,6 mL) gota a gota mientras se mantenía la temperatura a 0-5 °C. Tras agitar durante 15 min, se filtró la mezcla a través de un algodón y se vertió lentamente en una solución de yoduro de potasio (4,44 g, 26,7 mmol) en agua (16 mL). Tras reposar durante la noche, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con NaOH 10% acuoso y Na₂S₂O₅ 5% acuoso sucesivamente, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano; 2: 98) para dar 1-yodo-2-fluoro-4-metil-5-nitro-benceno como un aceite incoloro (1,60 g, 74%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz,) : 2,61 (s, 3 H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,8 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz,) : 20,7; 119,1; 136,2; 30
137,3; 145,7; 163,9.

35 **[0221] [2-(5-Fluoro-4-yodo-2-nitro-fenil)-vinil]- dimetil-amina.** Una mezcla de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (0,30 mL, 2,31 mmol) y 1-yodo-2-fluoro-4-metil-5-nitro-benceno (0,50 g, 1,78 mmol) en DMF seco (3,0 mL) se agitó a 125 °C durante 3 h. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se lavó con hexano para dar [2-(4-yodo-5-fluoro-2-nitro-fenil)-vinil]-dimetil-amina como un sólido rojo oscuro (0,37 mg, 62%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 2,97 (s, 6 H), 5,92 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 6,2 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : 40,8; 108,9; 109,1; 137,0; 139,3; 146,0.

40 **[0222] 5- Fluoro- 6- yodo- 1H- indol.** Se disolvió la enamina (0,37 g, 1,10 mmol) en EtOH (8,0 mL). Se añadieron a esta solución Fe (0,73 g, 13,20 mmol) y ácido acético (8,0 mL) y se agitó la mezcla a 90 °C durante 2 h. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de celita y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo- hexano; 1: 9) para dar 5-fluoro-6-yodo-1H-indol como un sólido amarillo (0,10 g, 35%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 6,52 (m, 1 H), 7,24 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,0 Hz, 1 H), 8,14 (br. s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : 74,1; 102,9; 105,6; 120,6; 126,4; 128,6; 133,7; 156,0.

45 **[0223] 5- Fluoro- 6- yodo-1-metil-1H- indol.** A una solución de 6-yodo-5-fluoro-1H-indol (0,495 g, 1,890 mmol) en DMF seco (7,0 mL) se añadió hidruro de sodio (suspensión 55% en aceite) (0,124 g, 2,840 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y después se añadió yodometano (0,15 mL, 2,47 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y después se templó con hielo y se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc- hexano, 1: 9) para dar 5-fluoro-6-yodo-1-metil-1H-indol como un sólido incoloro (0,50 g, 96%).

50 **[0224] Ester metílico de ácido (5- fluoro-6-yodo- 1- metil- 1H- indol- 3- il)- oxo- acético.** A una solución de 5-fluoro-6-yodo-1-metil-indol (0,25 g, 0,91 mmol) en Et₂O (7,0 mL) enfriada a 0 °C se añadió solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en diclorometano (1,14 mL, 2,28 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 0,5 h a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió a -20 °C y se añadió

MeOH. Se templó la reacción con agua y se diluyó con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano; 1:3) para dar el producto (0,27 g, 82%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz,) : 3,85 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 7,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) : 34,6; 53,3; 108,6; 113,0; 120,5; 128,5; 135,3; 141,9; 158,9; 163,2; 176,8.

[0225] A una solución de éster metílico de ácido (5-fluoro-6-yodo-1-metil-1H-indol-3-il)-oxo-acético (0,200 g, 0,554 mmol) y 7-O-metil-bezofuran-3-acetamida (0,114 g, 0,554 mmol) en THF seco (5,0 mL) se añadió una solución 1,0 M de t-BuOK en THF (2,22 mL) gota a gota a 0 °C. Tras 1,5 h se diluyó la mezcla obtenida con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó sobre Mg MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano; 1:2) para dar el producto (0,15 g, 52%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz,) : 3,83 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 6,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,73 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H) . ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : 33,8; 56,1; 104,9; 107,0; 107,1; 111,5; 114,0; 119,7; 123,7; 123,9, 126,7; 126,9; 131,4; 134,8; 135,3; 144,5; 145,4; 147,3; 156,3; 170,3; 170,9. FAB- HRMS calculado para C₂₂H₁₄N₂O₄FI + Na⁺: 538,98748; hallado: 538,98659.

3-(6-Bromo-5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-4-(7-metoxi-benzofuran-3-il)-pirrol-2,5-diona (11). 1-Bromo-2-fluoro-4-metil-5-nitro-benceno.

[0226] Se suspendió 2-fluoro-4-metil-5-nitro-anilina (1,85 g, 10,90 mmol) en ácido hidrobromico concentrado (22 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió solución de nitrito de sodio (0,83 g, 12,00 mmol) en agua (3,6 mL) gota a gota mientras se mantenía la temperatura a 0-5 °C. Tras agitar durante 15 min, se filtró la mezcla a través un algodón y se vertió lentamente en una solución de óxido cuproso (2,60 g, 17,5 mmol) y ácido hidrobromico concentrado (20 mL) a 0 °C. Tras agitar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH 10% acuoso y Na₂S₂O₅ 5% acuoso sucesivamente, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano; 2: 98) para dar 1-bromo-2-fluoro-4-metil-5-nitro-benceno como un aceite incoloro (2,30 g, 91%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz,) : 2,59 (s, 3 H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 6,3 Hz, 1H) .

[0227] **[2-(4-Bromo-5-fluoro-2-nitro-fenil)-vinil]- dimetil-amina.** Se agitó una mezcla de N,N-dimetilformamida diisopropil acetal (1,32 mL, 6,31 mmol) y 1-bromo-2-fluoro-4-metil-5-nitro-benceno (1,23 g, 5,26 mmol) en DMF seco (15,0 mL) se agitó a 125 °C durante 3 h. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se lavó con hexano para dar [2-(4-bromo-5-fluoro-2-nitro-fenil)-vinil]-dimetil-amina como un sólido rojo oscuro (1,89 mg, 83%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 2,92 (s, 6 H), 5,88 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 6,9 Hz, 1H) .

[0228] **6- Bromo- 5- fluoro- 1H- indol.** Se disolvió la enamina (1,89 g, 4,38 mmol) en EtOH (35,0 mL). A esta solución se añadieron Fe (4,42 g, 79,0 mmol) y ácido acético (35,0 mL) y se agitó la mezcla a 90 °C durante la noche. La mezcla resultante se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo -hexano; 1: 9) para dar 6-bromo-5-fluoro-1H-indol como un sólido amarillo (0,83 g, 89%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz,) : 6,52 (m, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,38 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,18 (br. s, 1H) .

[0229] **6-Bromo-5-fluoro- 1-metil-1H-indol.** A una solución de 6-bromo-5-fluoro-1H-indol (0,92g, 4,28 mmol) en DMF seco (10 mL) se añadió hidruro de sodio como 60% en aceite (0,26 g, 6,41 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 30 min, y después se añadió yodometano (0,32 mL, 5,14 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y después se templó con hielo y se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc-hexano, 1: 9) para dar 6-bromo-5-fluoro-1-metil-1H-indol como un sólido incoloro (0,97 g, 99%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 3,66 (s, 3H), 6,43 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,05 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,4 Hz, 1H) .

[0230] **Ester etílico de ácido (6- bromo-5-fluoro- 1- metil- 1H- indol- 3- il)- oxo- acético.** A una solución de 6-bromo-5-fluoro-1-metil-indol (0,23 g, 1,00 mmol) en Et₂O (15,0 mL) enfiada a 0 °C se añadió una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en diclorometano (0,56 mL, 5,00 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 0,5 h a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió a -20 °C y se añadió EtOH seco (2 mL). Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano; 1:3) para dar el producto (0,21 g, 59%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz,) : 1,43 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,82 (s, 3 H), 4,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H) .

[0231] 3- (6- Bromo- 5- fluoro- 1- metil- 1H- indol- 3- il)- 4- (7- metoxi- benzofuran- 3- il)- pirrol- 2, 5- diona.

A una solución de éster etílico de ácido (6- bromo-5-fluoro- 1- metil- 1*H*- indol- 3- il)-oxo-acético (0,127 g, 0,387 mmol) y 7-*O*-metil-benzofuran-3-acetamida (0,095 g, 0,465 mmol) en THF seco (5,0 mL) se añadió una solución 1,0 M de *t*-BuOK en THF (1,55 mL) gota a gota a 0 °C. Tras 1,5 h, la mezcla obtenida se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Mg MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo- hexano; 1:2) para dar el producto (0,089 g, 49%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz,) : ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 3,83 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 6,39 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,71- 6,84 (m, 3H), 7,48 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1 H), 7,75 (s, 1H), 8,16 (s, 1 H) . ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 33,8; 56,1; 96,1; 104,3; 104,5; 105,0; 105,1; 107,1; 107,8; 108,0; 111,5; 113;966; 114,0; 123,5; 123,9; 125,8; 125,9; 126,6; 131,4; 133,9; 135,2; 144,5; 145,5; 147,3; 152,9; 155,2; 170,2; 170,8.

10 **3-Benzofuran-3-il-4-(6-cloro-5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (12).**

[0232] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 3,81 (s, 3H), 6,75- 6,80 (m, 2H), 6,87 (t, J=4,7 Hz, 1H), 7,20 (t, J=4,5 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,50 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1 H), 8,14 (s, 1H) . ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 28,8; 105,0; 105,1; 107,8; 108,0; 111,0; 111,2; 111,5; 116,4; 116,6; 121,7; 122,7; 123,9; 124,9; 125,0; 128,9; 130,9; 131,2; 133,3; 135,1; 147,1; 152,0; 154,3; 154,8; 171,5; 171,9.

15 **3-(6-Cloro-5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-4-(6-hidroximetil-benzofuran-3-il)-pirrol-2,5-diona (13).**

[0233] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 3,83 (s, 3H), 4,67 (s, 2H), 6,75 (d, J=10 Hz, 1H), 6,77 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 6,87 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1 H), 7,77 (s, 1H), 8,14 (s, 1H) . ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 33,7; 64,4; 104,9; 105,0; 107,7; 107,9; 109,9; 111,0; 111,2; 116,4; 116,6; 121,6; 121,8; 123,9; 124,3; 125,0; 125,1; 131,2; 133,3; 135,0; 138,6; 147,3; 151,9; 154,3; 155,1; 11771,4; 171,8.

20 **3-(6-Cloro-5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-4-(6-metoxi-benzofuran-3-il)-pirrol-2,5-diona (14).**

[0234] ¹H NMR (CD₃CN, 400 MHz) 4,33 (s, 3H), 4,39 (s, 3H), 7,07 (dd, J=1,2, 5,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J=6,5 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=1,2 Hz, 1 H), 8,12 (d, J=3,7 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 9,25 (s, 1 H) . ¹³C NMR (CD₃CN, 100 MHz) 33,4; 55,48; 95,7; 104,8; 107,2; 107,5; 111,5; 111,9; 112,0; 115,2; 115,4; 118,5; 122,2; 124,5; 125,3; 131,8; 133,7; 135,9; 146,4; 153,9; 156,0; 158,5; 171,1; 171,5.

25 **3-(6-Cloro-5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-3-il)-4-(7-metoxi-benzofuran-3-il)-pirrol-2,5-diona (15).**

[0235] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 3,82 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,38 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,71 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,80 (m, 2H), 7,31 (d, 1 H), 7,52 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,16 (s, 1H) . ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 33,8; 56,0; 105,0; 107,0; 107,9; 108,2; 111,0; 111,5; 114,0; 123,6; 123,9; 126,6; 131,3; 133,3; 135,1; 144,4; 145,4; 147,2; 170,1; 170,8.

30 **3-(6-Cloro-5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-4-(6-ciclobutilmetoxi-benzofuran-3-il)-pirrol-2,5-diona (16).**

[0236] ¹H NMR (CD₃CN, 400 MHz) 1,84- 1,88 (m, 4H), 1,95- 1,99 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,93 (d, J=7,1 Hz, 2H), 6,47 (dd, J=2,1, 8,8 Hz, 1H), 6,62 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J=10,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,7 (s, 1H) . ¹³C NMR (CD₃CN, 100 MHz) 18,1; 24,4; 33,2; 34,4; 72,3; 96,2; 107,0; 107,3; 111,4; 111,7; 112,3; 115,0; 115,2; 118,3; 122,0; 124,2; 125,1; 125,2; 131,5; 133,5; 135,7; 146,2; 153,7; 155,8; 157,8; 170,9; 171,3.

3-(6-Cloro-5-metoxi-1-metil-1*H*-indol-3-il)-4-(6-ciclopropilmetoxi-benzofuran-3-il)-pirrol-2,5-diona (17).

[0237] ¹H NMR (CD₃CN, 400 MHz) 0,32 (m, 2H), 0,60 (m, 2H), 1,21 (m, 1H), 3,80 (d, J=7,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,48 (dd, J=2,2, 8,7 Hz, 1H), 6,63 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,70 (d, J=10,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1 H), 8,08 (s, 1H), 8,70 (s, 1 H) . ¹³C NMR (CD₃CN, 100 MHz) 2,6; 10,0; 33,4; 73,1; 96,4; 99,6; 107,3; 107,5; 111,5; 111,9; 112,5; 122,2; 125,3; 134,0; 135,9; 146,4; 153,6; 156,0; 157,8; 158,9; 171,1; 171,8.

3-[6-(4-Clorofenil)-5-fluoro-1-metil-1*H*-indol-3-il]-4-(7-metoxi-benzofuran-3-il)-pirrol-2,5-diona (18).

[0238] Se disolvieron 3-(5-fluoro-6-yodo-1-metil-1*H*-indol-3-il)-4-(7-metoxi benzofuran-3-il)-pirrol-2,5-diona (0,020 g, 0,039 mmol), Pd (PPh₃)₄ (4,5 mg, 0,004 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (15,1 mg, 0,097 mmol) en dimetoxietano (DME) (4 mL) y la mezcla se desgasificó durante 1 min y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió una solución de K₂CO₃ (2 M, 0,049 mL, 0,098 mmol). La mezcla se desgasificó de nuevo durante 1 min y se agita a 85 °C durante la noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de 0,1 N HCl/ EtOAc (15 mL/ 15 mL). Tras la división, la capa orgánica se lavó con agua, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo- hexano; 1:1) para dar el producto como un sólido naranja (10 mg, 51%). Se purificó la muestra mediante HPLC para dar 3 mg de

compuesto final puro.

[0239] ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz,) : 3,89 (s, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 6,53 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,74 (d, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,90- 6,82 (m, 2 H), 7,26 (m, 1 H), 7,48- 7,39 (m, 4 H), 7,53 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz,) : 33,4; 55,7; 106,6; 113,9; 123,2; 126,4; 128,2; 130,1; 133,1; 135,2; 145,1; 146,8.

5

3-Benzofuran-3-il-4-[5-bromo-1-(3-hidroxi-propil)-1H-indol-3-il]-pirrol-2,5-diona (20).

[0240] ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 0,82 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 6,76 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,90 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,13 (s, 1 H), 7,19- 7,34 (m, 4H), 7,50 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,32 (m, 3H), 10,38 (s, 1H), 11,22 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO- d₆, 100 MHz) 33,5; 56,2; 104,5; 107,2; 110,9; 111,7; 114,1; 114,2; 123,4; 123,6; 124,6; 125,6; 126,8; 127,5; -131,9; 134,4; 135,5; 145,4; 147,0; 170,4; 170,9.

10

3-Benzofuran-3-il-4-[5-bromo-1-(3-hidroxi-propil)-1H-indol-3-il]-pirrol-2,5-diona (21).

[0241] ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 1,18 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 4,03 (q, J=7,0 Hz, 1H), 4,28 (m, 2H), 6,75 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 6,90 (t, J=7,5 Hz, 1 H), 7,19- 7,34 (m, 3H), 7,50 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 11,22 (s, 1 H). ¹³C NMR (CD₃CN, 100 MHz) 32,4; 43,2; 57,9; 104,2; 111,2; 111,6; 112,1; 112,9; 121,7; 122,6; 123,7; 124,1; 124,8; 125,2; 127,7; 132,3; 134,0; 135,1; 147,0; 154,8; 171,0; 171,3.

15

3-(5-Bromo-1-metil-1H-indol-3-il)-4-(6-hidroximetil-benzofuran-3-il)-pirrol-2,5-diona (22) :

[0242] ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 3,86 (s, 3H), 4,52 (d, J=5,6 Hz, 2H), 5,26 (t, J=6,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,1 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J=1,6, 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 11,20 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO- d₆, 100 MHz) 33,7; 63,0; 103,9; 109,4; 111,6; 113,0; 113,3; 121,4; 121,8; 123,5; 123,8; 124,3; 125,0; 127,6; 132,4; 135,7; 135,9; 140,6; 147,4; 155,1; 172,2; 172,5.

20

3-(5-Bromo-1-metil-1H-indol-3-il)-4-(6-prop-2-iniloxi-benzofuran-3-il)-pirrol-2,5-diona (23)

[0243] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 3,83 (s, 3H), 4,67 (s, 1 H), 5,42 (d, J=3,9 Hz, 1 H), 6,53- 6,69 (m, 3H), 6,81 (t, J=4,5 Hz, 1 H), 7,22- 7,12 (m, 6H), 7,71 (s, 1H), 8,08 (s, 1H).

25

3-(6-Aliloxi-benzofuran-3-il)-4-(5-bromo-1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (24)

[0244] ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 3,84 (s, 3H), 4,99 (s, 2H), 6,59 (dd, J=1,8, 8,7 Hz, 1H), 6,69 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J=1,5, 8,5 Hz, 1H), 7,31- 7,34 (m, 2H), 7,44 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,17 (s, 1 H), 11,20 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO- d₆, 100 MHz) 33,6; 69,0; 97,2; 103,8; 111,8; 112,8; 112,9; 113,2; 118,0; 118,9; 122,1; 123,4; 123,8; 124,9; 127,5; 132,2; 133,8; 135,7; 135,9; 146,6; 155,8; 157,0; 172,1; 172,4.

30

3-(5-Bromo-1-metil-1H-indol-3-il)-4-[6-(4-metoxi-benciloxi)-benzofuran-3-il]-pirrol-2,5-diona (25).

[0245] ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 3,75 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,99 (s, 2H), 6,61 (dd J=2,0, 8,7 Hz, 1 H), 6,70 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J=1,5, 8,6 Hz, 1H), 7,31- 7,36 (m, 3H), 7,45 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,94 (1s, 1H), 8,17 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO- d₆, 100 MHz) 33,6; 55,4; 60,2; 69,8; 97,4; 103,8; 111,6; 112,1; 112,9; 113,0; 113,2; 114,1; 118,9; 122,0; 123,4; 123,8; 124,9; 127,5; 129,0; 129,6; 130,0; 130,2; 131,5; 132,2; 135,7; 135,9; 146,6; 155,8; 157,2; 159,4; 172,1; 172,4.

35

3-(5,7-Dibromo-1-metil-1H-indol-3-il)-4-(7-metoxi-benzofuran-3-il)-pirrol-2,5-diona (26).

[0246] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 4,00 (s, 3H), 4,17 (s, 3H), 6,30 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,82 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,12 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,93 (s, 1 H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 37,8; 56,2; 104,2; 104,5; 107,2; 111,5; 113,6; 113,9; 123,7; 123,8; 125,0; 126,5; 129,8; 130,0; 130,7; 132,2; 136,8; 144,5; 145,5; 147,3; 170,0; 170,5.

40

3-(5-Cloro-1-metil-1H-indol-3-il)-4-(5-fluoro-benzofuran-3-il)-pirrol-2,5-diona (27).

[0247] Se siguió el procedimiento general de Método A usando 5-fluoro-benzofuran-3-ona para la síntesis de 2-(5-fluoro-benzofuran-3-il)-acetamida. ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 3,89 (s, 3H), 6,61 (dd, J=2,5, 9,0 Hz, 1 H), 6,80 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,53 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,68 (dd, J=4,2, 9,0 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 11,24 (s, 1 H); ¹³C NMR (DMSO- d₆, 75 MHz) 33,6; 103,7; 107,3; 107,6; 112,1; 112,6; 113,0; 113,1; 113,2;

45

120,5; 122,4; 122,6; 125,3; 126,8; 126,9; 132,7; 135,7; 136,1; 149,3; 151,0. FAB- HRMS calculado para $C_{21}H_{12}ClFN_4O_4 + Na^+$: 417,0413; hallado: 417,0411. **3-Benzofuran-3-il-4-(5-yodo-1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (28)**.

5 **[0248]** 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 3,87 (s, 3H), 6,88 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,94 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,25 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 11,20 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) 33,5; 103,5; 111,8; 113,2; 121,8; 122,9; 123,2; 125,3; 125,8; 128,1; 129,6; 130,2; 130,3; 132,7; 135,0; 136,2; 147,3; 154,7; 172,1; 172,4.

3-(5-Fluoro-benzofuran-3-il)-4-(5-yodo-1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (29).

10 **[0249]** 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 3,87 (s, 3H), 6,65 (dd, $J=2,5, 9,0$ Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,68 (dd, $J=4,0, 9,0$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 11,18 (s, 1H). Pureza HPLC: 99%. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) 22,4; 84,7; 103,3; 107,2; 112,2; 112,3; 112,9; 112,0; 112,3; 122,4; 127,1; 127,9; 130,1; 130,4; 132,9; 135,5; 136,2; 149,2; 151,1; 172,0; 172,3.

3-Benzofuran-3-il-4-(5-benciloxi-1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (31)

15 **[0250]** (Véase Esquema 4). 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 3,88 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 5,76 (s, 1H), 6,22 (d, $J=2,3$ hz, 1H), 6,75 (dd, $J=2,3, 8,7$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,28-1,38 (m, 5H), 7,65 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 11,16 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) 33,6; 69,2; 104,0; 104,5; 111,8; 112,4; 113,2; 120,8; 122,2; 123,4; 125,3; 126,1; 126,6; 127,6; 128,1; 128,7; 132,4; 133,6; 135,4; 137,2; 147,1; 153,3; 154,6; 172,4; 172,7. FAB- HRMS calculado para $C_{28}H_{20}N_2O_4 + Na^+$: 471,1315; hallado: 471,1311.

3-Benzofuran-3-il-4-(5-hidroxi-1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (30) (Véase Esquema 4)

20 **[0251]** A una solución de 3-benzofuran-3-il-4-(5-benciloxi-1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (31) (22 mg, 0,044 mmol) en 2 ml de diclorometano seco se añadió gota a gota tribromuro de boro (44 mg, 0,178 mmol) a $-10^\circ C$. Tras 45 min, la reacción se templó con $NaHCO_3$ saturado y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo: hexano; 2: 3) para dar un producto (11 mg, 68%). 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 3,81 (s, 3H), 6,21 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J=2,2, 8,5$ Hz, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,60 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 11,12 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) 14,5; 103,6; 106,1; 111,2; 111,8; 111,9; 112,5; 121,1; 122,2; 123,0; 125,0; 126,1; 127,0; 131,6; 133,2; 134,9; 147,3; 152,1; 154,6; 172,4; 172,7. FAB- HRMS calculado para $C_{21}H_{14}N_2O_4 + Na^+$: 381,0846; hallado: 381,0844.

25

3-Benzofuran-3-il-4-[5-benciloxi-1-(3-hidroxi-propil)-1H-indol-3-il]-pirrol-2,5-diona (32).

30 **[0252]** 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 1,89 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,31 (m, 2H), 4,65 (t, $J=5,0$ Hz, 1H, OH), 6,29 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J=2,2, 9,0$ Hz, 1H), 7,00 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J=7,0$ hz, 1H), 7,22-7,30 (m, 4H), 7,41 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 11,17 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) 33,2; 43,5; 57,9; 69,3; 104,2; 104,6; 111,7; 111,8; 112,3; 113,2; 121,2; 122,1; 123,3; 125,3; 126,3; 126,4; 127,7; 128,1; 128,7; 131,6; 133,5; 134,4; 137,3; 147,2; 153,3; 154,6; 172,3; 172,6. FAB- HRMS calculado para $C_{30}H_{24}N_4O_5 + Na^+$: 515,1577; hallado: 515,1574.

35

3-(4-Benzofuran-3-il-2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (33)

40 **[0253]** Se siguió el procedimiento general de Método A. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 3,90 (s, 3H), 6,74 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,89 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,22 (dt, $J=0,8, 7,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J=1,2, 8,8$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 11,28 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) 33,3; 102,1; 104,7; 111,0; 111,6; 112,0; 119,9; 121,5; 122,9; 124,3; 124,7; 125,0; 125,1; 125,4; 126,2; 131,4; 136,2; 138,3; 147,5; 154,3; 171,6; 171,9.

3-[4-(6-Hidroximetil-benzofuran-3-il)-2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1-metil-1H-indol-5-carbonitrilo (34)

45 **[0254]** Se siguió el procedimiento utilizado para sintetizar (7). 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) 3,91 (s, 3H), 4,51 (d, $J=5,7$ Hz, 2H), 5,25 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,47 (dd, $J=1,2, 8,5$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,68 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 11,27 (s, 1H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) 30,1; 62,8; 102,0; 111,5; 113,3; 115,9; 116,6; 117,0; 119,9; 120,1; 122,9; 123,2; 127,7; 129,4; 130,5; 130,8; 135,4; 144,2; 144,4; 145,0; 154,9; 169,0; 169,9.

50 **1-Ciclopropilmetil-3-[4-(5,6-difluoro-benzofuran-3-il)-2,5-dioxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1H-indol-5-carbonitrilo. (35)**

[0255] 1- Ciclopropilmetil- 1H- indol- 5- carbonitrilo. A una solución de 5-ciano-indol (0,15 mg, 1,05 mmol) en DMF seco (3,5 mL) se añadió hidruro de sodio (55% en aceite) (69 mg, 1,58 mmol) en una porción a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se añadió (bromometil)-ciclopropano (0,133 mL, 1,37 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó durante 30 min. Tras la finalización controlada mediante TLC, la mezcla de reacción se templó con hielo y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc: hexano; 1: 9) para dar el producto como un sólido incoloro (180 mg, 87%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz,) : 0,40 (m, 1H), 0,68 (m, 1H), 0,89 (m, 1H), 4,02 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 3,2 Hz, 7,98 (s, 1H), 7,36 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 1H), 7,42 (d, J = 3,4 Hz, 2H) . ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz,) : 4,14; 11,1; 50,9; 102,2; 110,2; 120,9; 124,3; 126,5; 128,2; 129,8; 137,6.

[0256] Éster metílico de ácido (5- ciano- 1- ciclopropilmetil- 1H- indol- 3- il)- oxo- acético. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz,) : 0,48 (m, 1H), 0,80 (m, 2H), 1,36 (m, 1 H), 3,98 (s, 3H), 4,08 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,77 (s, 1H) . ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) : 4,50; 10,6; 52,0; 52,9; 106,8; 110,4; 111,1; 113,1; 119,7; 127,0; 127,1; 128,0; 138,3; 140,6; 162,6; 176,7.

[0257] 1- Ciclopropilmetil- 3- [4- (5, 6- difluoro- benzofuran- 3- il)- 2, 5- dioxo- 2, 5- dihidro- 1H- pirrol- 3- il]- 1H- indol- 5- carbonitrilo. ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) : 0,29 (m, 2H), 0,43 (m, 2H), 1,19 (m, 1 H), 4,18 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 6,59 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,96 (m, 1 H), 8,01 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 11,3 (s, 1H) . ¹³C NMR (DMSO- d₆, 100 MHz,) : 3,88; 11,7; 50,6; 102,7; 105,1; 112,7; 124,4; 125,2; 125,7; 127,0; 132,5; 135,6; 138,1; 150,0; 171,7; 172,1. FAB- HRMS calculado para C₂₅H₁₅N₃O₃F₂ + Na⁺: 466,09740; hallado: 466,09720.

3-Benzofuran-3-il-4-(5-etinil-1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona 36) (Esquema 7)

[0258] 1- Metil- 5- trimetilsilaniletinil- 1H- indol. A una solución de 5-yodo-1-metil-1H-indol (200 mg, 0,778 mmol) en pirrolidina (5 mL) se añadió etinil-trimetil-silano (92 mg, 0,932 mmol), seguido por *tetrakis*- trifenilfosfina paladio (61 mg, 0,233 mmol) tras lo cual se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó en vacío para obtener un residuo, que fue purificado mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano; 5: 95) para dar un producto (150 g, 84%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 0,25 (s, 9H), 3,76 (s, 3H), 6,44 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J=3,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=1,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J=1,4 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 0,18; 32,8; 90,9; 101,2; 107,0; 109,0; 113,6; 125,3; 125,4; 128,1; 129,6; 136,4.

[0259] Éster etílico de ácido (5- etinil- 1- metil- 1H- indol- 3- il)- oxo- acético. A una solución de 1- metil- 5- trimetilsilaniletinil- 1H- indol (115 mg, 0,505 mmol) en Et₂O (5 mL) enfriada a 0°C se añadió una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en THF (0,40 mL, 0,80 mmol) gota a gota. A continuación la reacción se agitó durante 0,5 h a 0°C y se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación, se enfrió a -60°C y se añadió una solución al 21% de NaOEt en EtOH (0,75 mL, 2,02 mmol), tras lo cual la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se templó mediante adición de agua y se diluyó con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano; 1:5) para dar un producto (105 mg, 81%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1,43 (t, J=7,0 Hz, 3H), 3,07 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,42 (q, J=7,0 Hz, 2H), 7,06 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=1,4, 8,3 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,60 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 14,0; 33,8; 62,1; 76,2; 84,2; 109,9; 117,1; 126,8; 127,0; 128,0; 137,0; 140,9; 162,7; 177,2.

[0260] A una suspensión de 2-benzofuran-3-il-acetamida (Y = H, 28 mg, 0,164 mmol) y éster etílico de ácido (5-etinil-1-metil-1H- indol- 3- il)- oxo- acético (35 mg, 0,137 mmol) en THF seco (2,5 mL) a 0°C se añadió gota a gota un solución 1,0 M de *terc*- BuOK en THF (0,54 mL) y se dejó que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se templó con HCl 12 N y se diluyó con EtOAc. La solución orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó en vacío y purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo: hexano; 2: 3) para dar el producto (23 mg, 45%) como un sólido naranja. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 3,84 (s, 3H), 6,80 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,85 (t, J=7,5 Hz, 1 H), 7,18- 7,49 (m, 4H), 7,50 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,16 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 33,5; 105,2; 109,6; 111,4; 111,5; 114,3; 121,9; 122,6; 124,9; 125,0; 126,3; 126,5; 134,4; 136,7; 147,2; 155,0; 170,4; 170,9. FAB- HRMS calculado para C₂₃H₁₄N₂O₃ + Na⁺: 389,0896; hallado: 389,0895.

3-Benzofuran-3-il-4-(5-ciclopropil-1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (37). (Véase Esquema 8).

[0261] 1- Metil- 5- vinil- 1H- indol. A una solución de 1- metil- 5- trimetilsilaniletinil- 1H- indol (0,50 g, 1,95 mmol) en DMF (10 mL) se añadió cloruro de litio (0,32 mg, 7,59 mmol), bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,225 g, 0,195 mmol) y tributilvinilestano (0,80 g, 2,52 mmol). La suspensión resultante se calentó a 80°C durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de almohadilla de celita lavándose con acetato

de etilo, los solventes orgánicos se evaporaron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano; 5: 95) para dar un producto (290 mg, 94%). ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 3,77 (s, 1H), 5,10 (d, J=3,9 Hz, 1H), 5,70 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,40 (d, J=2,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, J=11,0, 17,3 Hz, 1H), 7,30- 7,41 (m, 3H), 7,58 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO- d₆, 100 MHz) 32,9; 101,1; 110,2; 111,0; 119,2; 119,5; 128,5; 128,8; 130,6; 136,7; 138,3.

[0262] 5- Ciclopropil- 1- metil- 1H- indol. A una solución de 1-metil-5-vinil-1H-indol (290 mg, 1,84 mmol) en dioxano (5 mL) se enfrió a 0 °C y se añadió solución de CH₂N₂ en éter dietílico. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Los solventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano; 5: 95) para dar un producto (305 mg, 96%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 0,68 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 3,71 (s, 1H), 6,37 (d, J=2,9 Hz, 1H), 6,97 (m, 2H), 7,18 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 8,5; 13,6; 17,5; 32,8; 100,3; 108,9; 117,5; 120,4; 128,6; 128,9; 134,4; 135,3.

[0263] Éster etílico de ácido (5- ciclopropil- 1- metil- 1H- indol- 3- il)- oxo- acético. A una solución de 5-ciclopropil-1-metil-1H- indol (290 mg, 1,69 mmol) en Et₂O (5 mL) enfriada a 0 °C se añadió una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en THF (0,14 mL, 2,71 mmol) gota a gota. A continuación la reacción se agitó durante 0,5 h a 0 °C y se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación, se enfrió a -60 °C y se añadió una solución al 21% de NaOEt en EtOH (2,6 mL, 6,77 mmol), tras lo cual se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente. La reacción se templó mediante adición de agua y se diluyó con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano; 1: 5) para dar un producto (200 mg, 43%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 0,78 (m, 2H), 1,00 (m, 2H), 1,45 (t, J=7,1 Hz, 1H), 2,07 (m, 1H), 3,86 (s, 1H), 4,43 (q, J=7,1 Hz, 2H), 7,13 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,29 (s, 1H).

[0264] A una suspensión de 2-benzofuran-3-il-acetamida (Y = H, 32 mg, 0,184 mmol) y éster etílico de ácido (5-ciclopropil-1-metil-1H- indol- 3- il)- oxo- acético (50 mg, 0,184 mmol) en THF seco (2,5 mL) a 0°C se añadió gota a gota un solución 1,0 M de *tert*- BuOK en THF (0,73 mL), y se dejó que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se templó con HCl 12 N y se diluyó con EtOAc. La solución orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó en vacío y purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo: hexano; 2: 3) para dar el producto (25 mg, 35%) como un sólido naranja. ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz)- 0,21 (m, 2H), 0,54 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,22 (s, 1H), 6,91- 7,00 (m, 3H), 7,22 (t, J=7,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 11,13 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO- d₆, 100 MHz) 8,8; 15,0; 33,5; 103,9; 110,3; 111,7; 112,3; 116,2; 122,0; 122,7; 123,2; 125,2; 126,0; 126,4; 133,4; 135,1; 135,7; 146,9; 154,6; 172,4; 172,7; FAB- HRMS calculado para C₂₄H₁₈N₂O₃ + Na⁺: 405,1209; hallado: 405,1214.

3-(5-Ciclopropiletinil-1-metil-1H-indol-3-il)-4-(5-fluoro-benzofuran-3-il)-pirrol-2,5-diona (38). 5-Ciclopropiletinil-1-metil-1H-indol.

[0265] Una mezcla del 5-yodo-1-metil-indol (0,40 g, 1,56 mmol), PdCl₂ (PPh₃)₂ (0,109 g, 0,156 mmol), CuI (0,059 g, 0,311 mmol), y PPh₃ (0,082 g, 0,311 mmol) en diisopropilamina (6,0 mL) se desgasificó durante 1 min y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió ciclopropilacetileno (0,16 mL, 3,11 mmol). La mezcla se desgasificó durante 1 min y se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de 0,1 N HCl/ EtOAc (15 mL/ 15 mL). Tras la división, la capa orgánica se lavó con agua, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo- hexano; 1: 19) para dar el producto (0,27 g, 89%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz,) : 7,67 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,46 (m, 1H), 0,86- 0,79 (m, 4H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz,) : 0,28; 8,5; 32,8; 77,1; 90,5; 101,0; 109,0; 114,4; 124,6; 125,3; 128,3; 129,5; 136,0.

[0266] Éster etílico de ácido (5- ciclopropiletinil- 1- metil- 1H- indol- 3- il)- oxo- acético. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz,) : 0,92- 0,84 (m, 4H), 1,53- 1,43 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 4,41 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,30 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz,) : 0,22; 8,55; 14,1; 33,8; 62,1; 76,3; 92,5; 109,7; 112,7; 119,1; 126,2; 126,9; 127,7; 136,4; 140,7; 162,9; 177,2.

[0267] 3- (5- Ciclopropiletinil- 1- metil- 1H- indol- 3- il)- 4- (5- fluorobenzofuran- 3- il)- pirrol- 2, 5- diona. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz,) : 0,67 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 1,34 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 6,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,97- 6,93 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46- 7,43 (m, 1H), 7,53 (br. s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,10 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz,) : 0,05; 8,48; 33,6; 75,9; 91,5; 104,6; 107,6; 111,9; 112,1; 112,8; 116,4; 122,6; 125,5; 125,6; 126,4; 126,5; 132,4; 134,5; 136,2; 148,7; 151,2; 158,8; 170,7; 171,1. FAB- HRMS calculado para C₂₆H₁₆N₂O₃F: 423,11504; hallado: 423,11473.

3-Benzofuran-3-il-4-(1-metil-5-morfolin-4-il-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (39).

[0268] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 2,42 (m, 4H), 3/62 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 6,21 (s, 1H), 6,82 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,98 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,16- 7,23 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,48 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J=3,4 Hz, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 33,6; 50,6; 66,8; 104,5; 108,7; 110,2; 111,3; 112,3; 115,1; 120,9; 122,2; 123,0; 124,8; 126,2; 132,4; 133,3; 134,4; 146,4; 146,5; 154,8; 170,7; 171,2.

3-(5-Fluoro-benzofuran-3-il)-4-(5-metil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-il)-pirrol-2,5-diona (40).

[0269] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 3,79 (s, 3H), 5,80 (m, 2H), 6,29 (s, 1 H), 6,59 (dd J=2,4, 9,0 Hz, 1H), 6,74 (s, 1 H), 6,91 (td, J=2,5, 9,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, J=4,1, 8,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,13 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 33,8; 60,4; 90,7; 100,1; 100,8; 105,0; 107,7; 107,9; 112,0; 112,1; 112,5; 112,8; 120,0; 121,8; 126,3; 126,5; 132,2; 132,3; 132,6; 143,7; 145,4; 148,6; 151,0; 157,5; 159,9; 170,8; 171,3.

3-Benzofuran-3-il-4-(5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (41).

[0270] ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 3,00 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,14 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,66 (dd, J=2,3, 8,8 Hz, 1H), 6,99 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,26 (dt, J=1,1, 7,3 Hz, 1 H), 7,40 (d, J=8,5, 1H), 7,62 (d, J=8,5, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,20 (s, 1H), 11,15 (s, 1 H); ¹³C NMR (DMSO- d₆, 100 MHz) 33,6; 54,4; 102,8; 104,0; 111,7; 112,4; 112,8; 120,8; 122,0; 123,3; 125,3; 126,2; 126,6; 132,1; 133,6; 135,1; 147,0; 154,2; 154,5; 172,4; 172,7. FAB- HRMS calculado para C₂₂H₁₆N₂O₄ + Na⁺: 395,1002; hallado: 395,0996.

3-Benzofuran-3-il-4-(6-cloro-5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (42).

[0271] ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 3,11 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,30 (s, 1 H), 6,93 (t, J=4,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J=4,7 Hz, 1H), 7,22 (t, J=5,2 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,01 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO- d₆, 100 MHz) 33,6; 55,3; 104,0; 104,6; 111,1; 111,3; 112,0; 118,9; 121,9; 123,0; 124,8; 125,0; 125,8; 131,5; 132,5; 134,4; 146,5; 149,7; 154,7; 171,7; 172,1.

3-Benzofuran-3-il-4-(6-yodo-5-metoxi-1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (43).

[0272] **Reacción de 2- fluoro- 1- yodo- 4- metil- 5- nitro- benceno con N, N- dimetilformamida dimetil acetal.** (Véase Esquema 5) Una mezcla de N,N-dimetilformamida dimetil acetal (1,70 mL, 12,74 mmol) y 2-fluoro- 1- yodo- 4- metil- 5- nitro- benceno (2,78 g, 9,80 mmol) en DMF seco (10,0 mL) se agitó a 125 °C durante 3 h. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se lavó con hexano para dar una mezcla de dos productos: [2- (5-fluoro- 4- yodo- 2- nitro- fenil)- vinil]- y [2- (4- yodo- 5- metoxi- 2- nitro- fenil)- vinil]- dimetil- aminas (1,16 g), que se usaron directamente en el siguiente paso.

[0273] La mezcla de enaminas (1,16 g, 3,50 mmol) se disolvió en EtOH (30,0 mL). A esta solución se añadió Fe (2,33 g, 41,6 mmol) y ácido acético (30,0 mL) y se agitó la mezcla a 90 °C durante 2 h. La mezcla resultante se filtró a través de celita y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo-hexano; 5: 95) para dar 5- fluoro- 6- yodo- 1H- indol (0,23 g, 24%) y 6- yodo- 5- metoxi- 1- metil- 1H- indol (0,16 g, 16%).

[0274] **5- fluoro- 6- yodo- 1H- indol.** ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz,) : 6,52 (m, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 8,20 (br. s, 1 H) .

[0275] **6- Yodo- 5- metoxi- 1H- indol.** ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz,) : 3,91 (s, 3H), 6,48 (s, 1 H), 7: 11- 7,14 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 8,21 (br. s, 1H) .

[0276] **3- Benzofuran- 3- il- 4- (6- yodo- 5- metoxi- 1- metil- 1H- indol- 3- il)- pirrol- 2, 5- diona** ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 3,09 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,29 (s, 1 H), 6,96 (t, J=4,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J=4,7 Hz, 1 H), 7,21 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,00 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO- d₆, 75 MHz) 33,7; 55,4; 81,0; 102,4; 103,9; 111,8; 112,2; 121,1; 121,5; 121,9; 123,4; 125,4; 126,4; 133,2; 133,4; 135,6; 147,2; 151,9; 154,5; 172,2; 172,5.

3-Benzofuran-3-il-4-(5-benciloxi-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (44).

[0277] ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 4,18 (s, 2H), 6,26 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,68 (dd, J=2,3, 8,8 Hz, 1H), 7,04 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,29 (m, 5H), 7,64 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,98 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 11,85 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO- d₆, 100 MHz) 69,3; 104,2; 105,1; 111,7; 112,3; 113,2; 122,1; 123,3; 125,3; 125,7; 126,5; 127,7; 128,1; 128,7; 131,6; 134,0; 137,3; 147,2; 153,1; 154,6; 172,4; 172,7. FAB- HRMS calculado para C₂₇H₁₈N₂O₄ + Na⁺: 457,1159; hallado: 457,1156.

3-Benzofuran-3-il-4-(6-hidroxi-1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (45).

[0278] Se siguió el mismo procedimiento usando 3- benzofuran- 3- il- 4- (6- benciloxi- 1- metil- 1H- indol- 3- il)-pirrol- 2, 5- diona (47) . ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 3,76 (s, 3H), 6,19 (dd, J=2,0, 8,6 Hz, 1H), 6,53 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 6,72 (s, J=2,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J=4,0 Hz, 1 H), 7,23 (m, 1H), 7,60 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,21 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 11,09 (s, 1 H) ; ¹³C NMR (DMSO- d₆, 100 MHz) 33,3; 96,0; 104,5; 110,8; 111,7; 112,0; 118,8; 121,2; 121,8; 122,2; 123,1; 125,1; 126,1; 133,2; 133,6; 138,4; 147,1; 154,1; 154,5; 172,3; 172,6. FAB- HRMS calculado para C₂₁H₁₄N₂O₄ + Na⁺: 381,0846; hallado: 381,0841.

3-(5-Fluoro-benzofuran-3-il)-4-(6-hidroxi-1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (46).

[0279] Se siguió el procedimiento general de Método A usando 5-fluoro-benzofuran-3-ona para la síntesis de 2-(5-fluoro-benzofuran-3-il)-acetamida.

[0280] El mismo procedimiento se siguió como se ha descrito usando 3- (6- benciloxi- 1- metil- 1H- indol- 3- il)- 4- (5- fluoro- benzofuran- 3- il)- pirrol- 2, 5- diona (1p) . ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 3,78 (s, 3H), 6,23 (dd, J=1,9, 8,6 Hz, 1H), 6,51 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 6,67 (dd, J=2,5, 9,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J=1,9 Hz, 1 H), 7,09 (dt, J=2,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, J=4,1, 9,0 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 11,13 (s, 1 H) ; ¹³C NMR (DMSO- d₆, 100 MHz) 33,3; 96,1; 104,3; 107,6; 107,8; 110,9; 112,3; 112,7; 112,9; 113,0; 118,7; 120,7; 121,7; 127,2; 127,3; 128,3; 128,5; 133,4; 133,7; 138,5; 149,0; 150,9; 154,2; 157,3; 159,6; 172,2; 172,5. FAB- HRMS calculado para C₂₁H₁₃N₂O₄F₁ + Na⁺: 399,0751; hallado: 399,0749.

3-Benzofuran-3-il-4-(6-benciloxi-1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5. diona (47).

[0281] ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 3,83 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 6,43 (dd, J=2,0, 8,9 Hz, 1H), 6,68 (d, J=8,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J=4,0 Hz, 1 H), 7,13 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,24 (m, 1H), 7,26- 7,59 (m, 5H), 7,61 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,87 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 11,15 (s, 1 H) ; ¹³C NMR (DMSO- d₆, 100 MHz) 33,4; 69,9; 95,5; 104,4; 110,8; 111,8; 111,9; 120,0; 121,8; 121,9; 122,1; 123,2; 125,2; 126,0; 128,2; 128,8; 133,1; 134,0; 138,1; 147,3; 154,5; 155,4; 172,3; 172,6. FAB- HRMS calculado para C₂₈H₂₀N₂O₄ + Na⁺: 471,1315; hallado: 471,1312.

3-(6-Benciloxi-1-metil-1H-indol-3-il)-4-(5-fluoro-benzofuran-3-il)-pirrol-2,5-diona (48).

[0282] Se siguió el procedimiento general de Método A usando 5-fluoro-benzofuran-3-ona para la síntesis de 2-(5- fluoro- benzofuran- 3- il)- acetamida. ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 3,84 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 6,54 (dd, J=2,2, 8,8 Hz, 1H), 6,64 (dd, J=2,6, 9,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,8 HZ, 1H), 6,85 (d, J=2,6 Hz, 1 H), 6,95 (dt, J=2,6, 9,0 Hz, 1H), 7,33-7,43 (m, 8H), 7,47 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 11,15 (s 1H) ; ¹³C NMR (DMSO- d₆, 100 MHz) 33,1; 70,1; 94,5; 104,4; 107,4; 107,6; 110,6; 111,6; 111,7; 112,1; 112,4; 119,7; 121,2; 121,9; 127,1; 127,5; 128,1; 132,2; 133,0; 136,5; 137,6; 148,1; 150,6; 155,5; 170,1; 170,6. FAB- HRMS calculado para C₂₈H₁₉FN₂O₄ + Na⁺: 489,1221; hallado: 429,1221.

3-(7-Metoxi-benzofuran-3-il)-4-(1-metil-6-trifluorometil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (49).

[0283] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 3,94 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 6,43 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 6,71 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 6,81 (t, J=8,0 Hz, 1 H) < 7,12 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,14 (s, 1H) . ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 33,6; 56,0; 105,0; 106,9; 107,2; 107,3; 111,7; 114,1; 117,5; 122,1; 123,6; 124,2; 124,6; 124,9; 126,7; 128,3; 131,5; 135,7; 135,9; 144,4; 145,4; 147,2; 170,3; 170,9.

3-Benzofuran-3-il-4-(7-hidroximetil-1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (50). (Esquema 11)

[0284] 7- (terc- Butildifenil- silaniloximetil)- 1H- indol. A una solución de (1H- indol- 7- il)- metanol (0,95 g,6,45 mmol) en diclorometano (36 mL) se añadió imidazol (0,75 g, 10,97 mmol) y terc-butildifenilclorosilano (2,81 mL, 10,97 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de agitó durante 4 días. La reacción se templó mediante adición de metanol. Se añadió agua tras 5 min y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó en vacío, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano; 2:98) para dar el producto (2,40 g, 96%) como un aceite ligeramente amarillo.

[0285] 7- (terc- Butildifenil- silaniloximetil)-1-metil-1H- indol. Se siguió el procedimiento general.

[0286] Éster etílico de ácido [7- (terc- Butildifenil- silaniloximetil)- 1- metil- 1H- indol- 3- il]- oxo- acético: Se siguió el procedimiento general.

[0287] 3- Benzofuran- 3- il- 4- (7- hidroximetil- 1- metil- 1H- indol- 3- il)- pirrol- 2, 5- diona. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1,77 (t, J=6,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,98 (d, J=6,0 Hz, 2H), 6,72 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,86- 6,95 (m, 2H), 6,98 (t, J=7,2 Hz, 2H), 7,19 (dt, J=1,4, 7,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J=8,3 Hz, 1H), 7,56 (brs, 1 H), 7,72 (s, 1H), 8,09 (s,

1H), ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 36,7; 63,5; 104,9; 111,4; 111,8; 120,5; 122,3; 122,6; 122,7; 123,5; 124,2; 124,8; 125,1; 125,3; 127,6; 132,0; 135,0; 135,4; 147,2; 154,9; 170,7; 171,2.

3-(6-Hidroximetil-benzofuran-3-il)-4-(7-hidroximetil-1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (51).

5 **[0288]** ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 4,18 (s, 3H), 4,52 (d, J=5,6 Hz, 2H), 4,84 (d, J=5,6 Hz, 2H), 5,25 (t, J=6,0 Hz, 1H), 5,36 (t, J=6,0 Hz, 1H), 6,66 (t, J=7,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,97 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 11,18 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO- d₆, 100 MHz) 36,6; 61,4; 63,1; 104,1; 109,4; 111,9; 120,2; 120,9; 121,6; 122,0; 122,9; 124,2; 124,6; 126,6; 127,3; 132,8; 135,2; 135,9; 140,4; 147,3; 154,9; 172,3; 172,6.

10 **3-Benzofuran-3-il-4-(7-metoximetil-1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (52). 7-Metoximetil-1-metil-1H-indol.**

15 **[0289]** A una solución de (1H- indol- 7- il)- metanol (0,50 g, 3,40 mmol) en DMF seco (6 mL) enfriada a 0 °C se añadió NaH (0,41 g, 10,19 mmol, suspensión 55% en aceite mineral), seguido por yoduro de metilo (0,50 mL, 8,15 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo la solución con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó sobre Na₂SO₄ anhidro concentrado en vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano; 1: 9) para dar el producto (0,53 g, 89%) como aceite ligeramente amarillo.

[0290] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 3,36 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,77 (s, 2H), 6,46 (d, J=4,0 Hz, 1H), 6,95- 7,08 (m, 3H), 7,59 (dd, J=2,0, 8,0 Hz, 1 H), ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 35,4; 56,7; 72,7; 100,7; 118,4; 120,2; 121,5; 124,7; 129,9; 130,2; 134,6.

20 **[0291] Éster etílico de ácido (7- metoximetil- 1- metil- 1H- indol- 3- il)- oxo- acético** Se siguió el procedimiento general.

25 **[0292] 3- Benzofuran- 3- il- 4- (7- metoximetil- 1- metil- 1H- indol- 3- il)- pirrol- 2, 5- diona** Se siguió el procedimiento general. ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 3,26 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,73 (s, 2H), 6,63 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 6,83 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 6,86- 6,93 (m, 2H), 6,96 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,20 (dt, J=1,4, 7,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 11,19 (brs, 1 H), ¹³C NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 35,9; 56,8; 71,6; 103,8; 111,4; 111,6; 119,6; 121,3; 121,7; 121,9; 122,7; 122,8; 124,8; 125,4; 125,5; 127,1; 132,3; 134,9; 135,6; 147,1; 154,2; 171,9; 172,2.

3-Benzofuran-3-il-4-(7-hidroxil-1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (53).

30 **[0293]** Se siguió el mismo procedimiento descrito para (30) usando 3- benzofuran- 3- il- 4- (7- benciloxi- 1- metil- 1H- indol- 3- il)- pirrol- 2, 5- diona (6-ing-56). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 4,09 (s, 3H), 6,19 (dd, J=1,1, 7,5 Hz, 1H), 6,4 (m, 2H), 6,98 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,59 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,20 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 36,7; 103,9; 107,4; 111,3; 111,6; 112,0; 121,0; 121,5; 121,8; 122,8; 124,7; 125,7; 128,1; 132,7; 134,8; 145,0; 146,9; 154,1172,0; 172,3. FAB- HRMS calculado para C₂₁H₁₄N₂O₄ + Na⁺: 381,0846; hallado: 381,0844.

35 **3-Benzofuran-3-il-4-(7-benciloxi-1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (54)**

40 **[0294]** ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 4,09 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 6,52 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,60 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 6,65 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 6,92 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,19 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,33- 7,48 (m, 6H), 7,53 (bs, 1H), 7,64 (s, 1H), 8,05 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 37,7; 70,5; 104,7; 104,8; 111,3; 111,8; 114,8; 122,3; 122,7; 124,6; 125,5; 126,7; 127,5; 128,0; 128,3; 128,6; 132,3; 134,7; 136,7; 146,8; 147,0; 154,8; 170,7; 171,2. FAB- HRMS calculado para C₂₈H₂₀N₂O₄ + Na⁺: 471,1315; hallado: 471,1312.

3-(5,6-Difluoro-benzofuran-3-il)-4-(1-metil-1H-benzo[g]indol-3-il)-pirrol-2,5-diona (55)

45 **[0295]** ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 4,41 (s, 3H), 6,66 (dd, J=7,8, 10,2 Hz, 1 H), 6,96 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,44 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,56 (t, J=7,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1 H), 7,82 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,47 (d, J=8,4 Hz, 1 H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 39,4; 100,4; 100,6; 105,1; 108,9; 109,2; 111,9; 119,9; 120,4; 120,9; 122,3; 122,9; 123,1; 123,5; 124,2; 125,9; 129,2; 130,7; 131,4; 132,5; 133,2; 148,6; 170,4; 170,9.

3-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-4-(6-hidroximetil-benzofuran-3-il)-1-metil-pirrol-2,5-diona (56). (Véase Esquema 12)

[0296] A una solución de 3- (5- fluoro- 1- metil- 1H- indol- 3- il)- 4- (6- hidroximetil- benzofuran- 3- il)- pirrol- 2,5-

diona (0,035g, 0,090 mmol) en THF seco se añadió hidruro de sodio (0,005 g, 0,011 mmol, 55% en aceite mineral) y yoduro de metilo (0,006 mL, 0,090 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se templó con agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporó en vacío y se purificó mediante TLC preparativa (metanol: diclorometano; 5: 95) para dar el producto (0,012 g, 34%) como un sólido naranja. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 3,19 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,71 (s, 2H), 6,62 (dd, J=2,3, 10,0 Hz, 1H), 6,83- 6,90 (m, 3H), 7,21 (dd, J=4,3, 8,9 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 23,9; 33,4; 64,8; 104,7; 106,5; 106,8; 109,6; 110,0; 110,1; 110,6; 110,8; 111,3; 121,4; 121,7; 122,1; 124,5; 126,1; 126,2; 130,8; 133,2; 134,4; 137,8; 147,0; 154,8; 156,6; 158,9; 170,9; 171,3. **Método B: 3- Benzofuran-3- il- 4- (1- metil- 1H- indol- 3- il)- pirrol- 2, 5- diona (1) .**

Éster etílico de ácido benzofuran-3-il-acético (Véase, Esquema 1 y Esquema 2)

[0297] A una solución de benzofuran-3-ona (1,00 g, 7,45 mmol) en tolueno (25 mL) se añadió (carboximetileno) trifenil fosforano (3,92 g, 11,2 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (hexano, después acetato de etilo: hexano; 1: 3) para dar un producto (0,89 g, 58%). Los datos del espectro para este compuesto son idénticos a los indicados en la literatura para éster etílico de ácido benzofuran- 3- il- acético (Deshpande, A.R.; Paradkar, M.V. *Syn.Comm.*, 1990, 20, 809).

[0298] **Éster etílico de ácido benzofuran-3-il-oxo-acético.** A una solución de éster etílico de ácido benzofuran-3-il-acético (0,79 g, 3,86 mmol) en dioxano (10 mL) se añadió dióxido de selenio (0,85 g, 7,73 mmol). Tras someterse a reflujo durante 8 h, se filtró la mezcla y el filtrado se evaporó en vacío para obtener un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano; 1: 4) para dar un producto (0,65 g, 77%). ¹H NMR (DMSO- d₆, 400 MHz) 1,35 (t, J=7,1 Hz, 3H), 4,39 (q, J=7,1 Hz, 2H), 7,43- 7,51 (m, 2H), 7,77 (dd, J=1,1, 6,9 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=1,1, 6,1 Hz, 1H), 9,15 (s, 1H) .

[0299] A una suspensión de 2- (1- metil- 1H- indol- 3- il)- acetamida (54 mg, 0,28 mmol) disponible en el mercado y éster etílico de ácido benzofuran-3-il-oxo-acético (63 mg, 0,28 mmol) en THF seco (2,5 mL) a 0°C se añadió gota a gota una solución 1,0 M de *tert*- BuOK en THF (1,15 mL), y se dejó que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se templó con HCl 12 N y se diluyó con EtOAc. La solución orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó en vacío y purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo: hexano; 2: 3) para dar el producto 3- benzofuran- 3- il- 4- (1- metil- 1H- indol- 3- il)- pirrol- 2, 5- diona (1) (44 mg, 44%) como un sólido naranja.

[0300] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 3,89 (s, 3H), 6,17 (t, J=7,3 Hz, 1 H), 6,82 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,90 (d, J=4,1 Hz, 2H), 7,08 (t, J=7,1 Hz, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,47 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1H), 8,27 (s, 1 H), 11,19 (s, 1H) ; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) 106,2; 107,7; 107,9; 111,5; 111,92; 111, 96; 112,0; 112,5; 112,8; 121,1; 121,2; 123,3; 123,7; 125,0; 126,2; 126,4; 129,3; 132,4; 135,8; 148,8; 151,0; 157,5; 159,9; 170,4; 170,8. FAB- HRMS calculado para C₂₁H₁₄N₂O₃ + Na⁺: 365,0896; hallado: 365,0895.

Síntesis de compuestos adicionales de esta invención

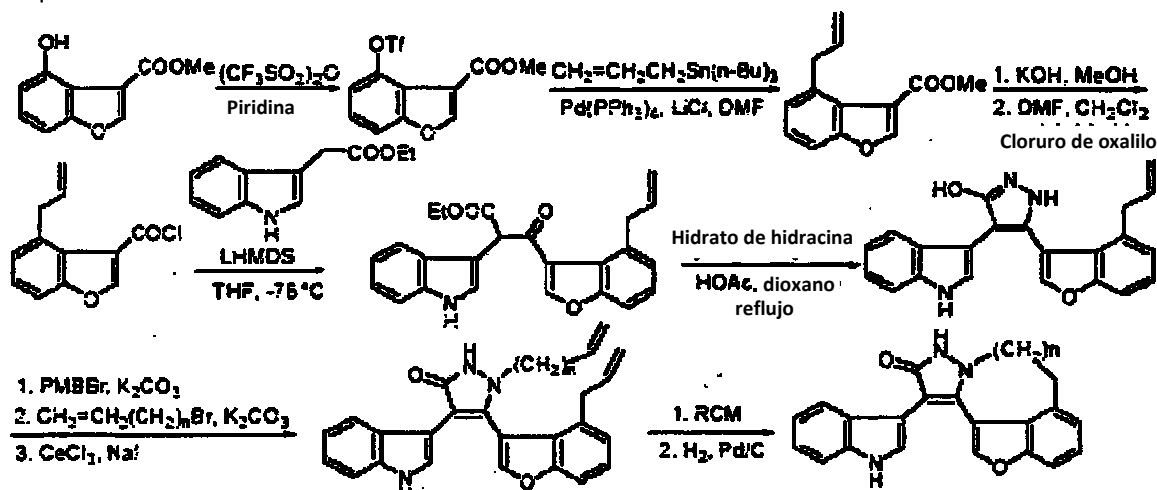
[0301] Los compuestos de las fórmulas 3a y b se preparan mediante reducción de los compuestos correspondientes de la fórmula 2. Por ejemplo, puede usarse una reducción en dos pasos que emplea hidruro de aluminio y litio e hidrógeno sobre Pd/C. Véase, por ejemplo, Harris, W., Hill, C. H., Keech, E., Malsher, P. *Oxidative Cyclisations with Palladium Acetate. A Short Synthesis of Staurosporine Aglycone*. *Tetrahedron Lett.*, 34, 8361-8364, (1993). La reducción de un compuesto de la fórmula 2 resultará en una mezcla de los compuestos correspondientes de fórmula 3a y 3b. Los productos de la reducción regioisoméricos se separarán usando métodos convencionales.

[0302] Determinados compuestos de fórmulas 4a y 4b se preparan mediante O-alkilación de los productos de reducción de la fórmula 2 (aquellos de la fórmula 3a y 3b, respectivamente) bajo condiciones básicas. Véase: Bossio, R., Marcaccini, S., Pepino, R., Torroba, T. *Studies on isocyanides and related compounds. A facile synthesis of 1- substituted 3- cyano- 2- methoxy- 3- phenylpyrroles*. *Heterocycles*, 50, 463- 467, (1999). Por ejemplo, puede usarse O-alkilación con diazometano para obtener compuestos de la fórmula 4a y b donde R⁴ es un grupo metilo.

[0303] Determinados compuestos de las fórmulas 6a y 6b pueden sintetizarse mediante métodos ilustrados en el Esquema 15. Este esquema de reacción hace uso de una reacción de metátesis de cierre de anillo para producir el compuesto diana. Por ejemplo, el benzofurano 4-alilado se reacciona con un éster de ácido indol-3-acético. Tras la formación del anillo pirazol, se introduce un sustituyente insaturado de manera terminal en el anillo de nitrógeno, como se muestra. La metátesis de cierre de anillo (RMC, en inglés) seguida por reducción de doble

enlace da el producto deseado con un enlazador alquenileno entre dos anillos como se indica. Los compuestos de la fórmula 6b se prepararán mediante un esquema análogo en el que se emplea el indol 4-alilado. Véase: Seganish, W. M., DeShong, P. *Preparation and palladium-catalyzed cross-coupling of aryl triethylammonium bis (catechol) silicates with aryl triflates*. *J Org Chem*, 69, 1137- 1143, (2004) ; Chen, Q. Y., He, Y., Yang, Z. Y. *Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of phenyl fluoroalkanesulfonates with allyltributyltin*. *Youji Huaxue*, 6, 474- 476, (1987); Patel, M. V., Bell, R., Majest, S., Henry, R., Kolasa, T. *Synthesis of 4, 5- Diaryl- 1H- pyrazole-3- ol Derivatives as Potential COX- 2 Inhibitors*. *J. Org. Chem.*, 69, 7058- 7065, (2004) ; y Felpin, F. X., Lebreton, J. *Recent Advances in the Total Synthesis of Piperidine and Pyrrolidine Natural Alkaloids with Ring- Closing Metathesis as a Key Step*. *Euro. J. Org. Chem.*, 3693- 3712, (2003).

Esquema15



Ejemplo 2: Ensayos de cinasa

[0304] Los ensayos de cinasa se llevaron a cabo esencialmente como se ha descrito por Welsh y colaboradores. (Welsh G. I., Patel J. C., Proud C.G. *Anal. Biochem.* 1997, 244, 16.) La actividad de la GSK-3 se midió como la capacidad de transferir $[\gamma^{32}\text{P}]$ desde $[\gamma^{32}\text{P}]$ - ATP al sustrato peptídico glucógeno sintasa cebado (RRRPASVPPSPSLSRHSSHQRR, donde S es la fosfoserina cebada designada). La capacidad de His6- GSK-3 β humana recombinante (His6- GSK- 3 β /pET29b, 4- 53 nM, o 21 nM, EMD Biosciences) para fosforilar el sustrato peptídico pGSM (RRRPASVPPSPSLSRHSSHQRR con la fosfoserina de cebado subrayada, 10 μM concentración final) se sometió a ensayo en presencia de 10 μM ATP (actividad específica 1,3 μCi de $[\gamma^{32}\text{P}]$ ATP/nM) . Tras la incubación durante 30 minutos a 30 °C, se observaron 25 μl de las muestras sobre filtros P81 Whatman de 2,5 cm, se secaron durante 5 min e inmediatamente fueron transferidos a un vaso que contenía ácido fosfórico al 0,75%. Los filtros se secaron y contaron en 3 mL de mezcla ScintiSafe (FisherScientific, Hanover Park, IL) en un contador de centelleo Beckman LS6000IC (Beckman Coulter, Fullerton, CA).

Tabla 2: Inhibición de GSK-3 β por maleimidias sustituidas*.

Compuesto	CI ₅₀ (nM)	K _i (nM)	CLogP
1	35,0 ± 9,0	23,3	4,56
2	670 ± 40	446	4,21
3	550 ± 20	366	5,45
4	180 ± 15	120	4,64
5	360 ± 40	240	4,21
6	26,0 ± 6,0	17,3	4,76
7	0,72 ± 0,17	0,48	3,84
9	10,8 ± 3,0	7,2	4,28
10	360 ± 20	240	6,01
11	59,7 ± 6,57	39,8	5,73
12	67,4 ± 15,7	44,9	5,40

	Compuesto	CI ₅₀ (nM)	K _i (nM)	CLogP
	13	0,67 ± 0,19	0,45	4,49
	15	47,9 ± 9,8	31,9	5,48
	18	3523 ± 330	2349	7,25
	19	7,0 ± 3,0	4,6	5,45
	20	1,6 ± 0,3	1,1	5,53
5	21	1,61 ± 0,09	1,1	4,97
	23	13,4 ± 0,4	8,9	5,74
	24	40,7 ± 10,2	27,1	5,79
	25	1644 ± 669	1096	7,32
	26	63 ± 18	42	6,24
	27	42 ± 8	28	5,40
	28	15,5 ± 3,5	10,3	5,73
	29	106,9 ± 3,5	71,3	5,93
10	30	690 ± 100	460	4,08
	31	500 ± 60	333	6,35
	32	220 ± 30	146	5,86
	35	40 ± 5,5	30,7	5,79
	36	9,6 ± 4	6,4	4,83
	37	235 ± 15	156	5,90
	38	22,6 ± 1,2	15,0	6,37
	39	142,5 ± 10,7	94,9	4,35
	40	224 ± 15	149	4,82
15	41	125 ± 35	83	4,64
	42	263,5 ± 45,1	175,7	5,28
	43	339 ± 33	226	5,81
	44	1650 ± 200	1100	5,80
	45	15 ± 3	10,0	3,79
	46	14 ± 3	9,3	4,28
	47	900 ± 80	600	6,35
20	48	160 ± 35	107	6,06
	49	688 ± 141	459	5,60
	50	4,67 ± 0,91	3,11	3,64
	53	55 ± 8	36	3,79
	54	220 ± 45	146	6,35
	55	346,7 ± 5,8	231,1	6,14

*La concentración del inhibidor que produce una inhibición del 50% de la enzima (CI₅₀) se determinó experimentalmente y se usó para calcular la constante de equilibrio de disociación aparente K_i, usando la ecuación de Chen-Prusoff mostrada aquí en su forma simplificada: $K_i = CI_{50} / (S/K_m)$, donde S es la concentración del sustrato (ATP) usada en los ensayos (10 μM) y K_m es la constante de Michaelis del sustrato para la enzima (20 μM para ATP). Los coeficientes de partición (ClogP) se calcularon según el programa basado en fragmentos KOWWIN 1.63 (Syracuse Research Corp. 1995).

35 Ejemplo 3: Selectividad de cinasas

[0305] El inhibidor 19 muestra una potencia excelente frente a GSK- 3β. Este compuesto se probó frente a un panel de 20 cinasas (Novartis Inc., Suiza); los resultados se resumen en la Tabla 3 (obsérvese para comparación con la Tabla 2 que CI₅₀ se enumeran en micromolar en la Tabla 3 y nanomolar en la Tabla 2.) El compuesto 19 (5- ING-135) muestra una mejora muy significativa en la selectividad frente a todas las cinasas no diana.

[0306]

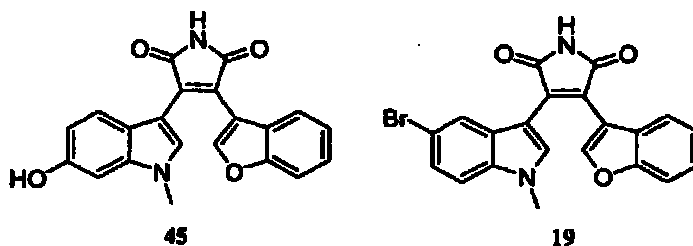


Tabla 3.

Cinasa	45 CI_{50} (μM)	19 CI_{50} (μM)	Cinasa	45 CI_{50} (μM)	19 CI_{50} (μM)	19 K_i (nM)
HER-1	6,3	>10	Axl	>10	>10	
KDR	2,2	>10	FAK	>10	>10	
Flt-3	>10	>10	c-Abl	>10	>10	
IGF-1R	>10	>10	c-Abl-T315I	>10	>10	
Tek	>10	>10	PKA	>10	>10	
c-src	4,5	>10	CDK2/A	>10	3,98	189
c-Met	>10	>10	PKB	>10	>10	
Ret	5,0	>10	PDK1	0,73	>10	
JAK-2	>10	>10	b-Raf-V599E	>10	>10	
EphB4	>10	>10	PKC α		61,4	
JNK1		>10	GSK3 β		0,200	33
			Novartis			
FGFR-3-K650E	7,0	>10	GSK3 β UIC		0,007 (10 μM ATP)	4,6 \pm 2,0

Se muestran ejemplos adicionales de selectividad en la Tabla 4.

Tabla 4

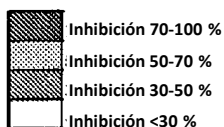
5

Cinasa	9-ING-33		6-ING-80		TKU-5-36		9-ING-12		9-ING-66	
	10 μM	1 μM	10 μM	1 μM	10 μM	1 μM	10 μM	1 μM	10 μM	1 μM
CDK2	68	73	64	63	35	9	58	62	68	22
GSK3 β	65	59	67	59	65	60	65	62	67	64
PDK1	-1	7	27	14	6	-1	63	66	45	12
PKC β 2	62	8	74	24	15	2	63	62	25	3

10

donde: 9-ING-33 es el compuesto 20, 6-ING-80 es el compuesto 36; TKU-5-36 es el compuesto 10; 9-ING-12 es el compuesto 21; y 9-ING-66 es el compuesto 23

15



Ejemplo 4: Ensayo en modelo animal de hiperactividad

[0307] Los modelos de hiperactividad se utilizan a menudo para imitar la manía asociada al trastorno bipolar. Se ha confirmado que la combinación de clordiazepóxido (CDP) y anfetaminas (AMPH, en inglés) produce un aumento en la actividad locomotora que es mayor que el aumento producido por la anfetamina sola y esta hiperactividad puede bloquearse mediante los estabilizadores del estado de ánimo putativos litio y lamotrigina (Hanania, T.; Dillon, G. M.; Malekiani, S. A.; Manzano, M. L.; Leahy, E., *Soc. Neurosci. Abstr.* 2005.) También se ha mostrado que los pacientes que padecen manía aguda presentan déficits en la regulación sensoriomotora (Perry, W.; Minassian, A.; Feifel, D.; Braff, D. L., *Biol Psychiatry* 2001, 50, 418-424). La inhibición prepulso se usa como un ensayo de la regulación sensoriomotora en ratones y se ha demostrado que LiCl, lamotrigina y valproato también mejoran la regulación sensoriomotora en ratones (Hanania, T.; Dillon, G. M.; Malekiani, S. A.; Manzano, M. L.; Leahy, E., *Soc. Neurosci. Abstr.* 2005; Brody, S. A.; Geyer, M. A.; Large, C. H., *Psychopharmacology* 2003, 169, 240-246.)

[0308] Determinados ligandos basados en benzofurano de esta invención se estudiaron en un modelo de ratón novedoso de manía que recientemente ha sido validado con diversos estabilizadores del estado de ánimo clínicamente efectivos. En este estudio, ratones C57BL/6J macho de 6 semanas de edad (recibido en la colonia solo de machos dos semanas antes del comienzo del tratamiento y alojados en grupos de 4 por caja) fueron pretratados con 5-ING-135 (compuesto 19, Tabla 1) (50 mg/kg) durante 5 min. A continuación se inyectó a los ratones anfetamina (4mg/kg) o anfetamina (4 mg/kg) y clordiazepóxido (2,5mg/kg) y se controló la actividad locomotora durante 60 min. El campo abierto es una caja cuadrada rodeada por un conjunto de haces infrarrojos y se registró su comportamiento automáticamente durante 60 minutos en la cámara de prueba de campo abierto (27,3 cm x 27,3 cm x 20,3 cm H con conjunto de infrarrojos (IR), modelo ENV 510, MED Associates). Tras este periodo los animales fueron devueltos a sus cajas y a continuación a la colonia principal.

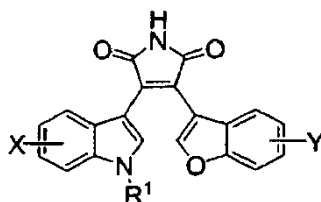
[0309] La Figura 1A es un gráfico que ilustra la inhibición de hiperactividad inducida por CDP y anfetamina en ratones C57BL/6J por el inhibidor de GSK-3 β 19 (5-ING-135) evaluado por la actividad locomotora que se mide por la distancia total de 0 a 60 minutos. Los tratamientos de control son los indicados. La Figura 1B presenta datos de actividad locomotora similares de los ratones tratados medida en cm a intervalos de 5 minutos durante 60 minutos.

[0310] El pretratamiento con 5-ING-135 (19) inhibió la hiperactividad producida por la combinación de anfetamina/clordiazepóxido, con efectos mínimos sobre la actividad de referencia. Estos resultados indican que los inhibidores de GSK-3 tienen un perfil similar a los estabilizadores del estado de ánimo conocidos como valproato (a 400 mg/kg) en el modelo de manía anfetamina/clordiazepóxido. Además, los compuestos 36 y 46 presentaron inhibición de la hiperactividad producida por la combinación de anfetamina/clordiazepóxido en ensayos similares.

Ejemplo 5: Ensayos de antiproliferación.

[0311] Las líneas celulares de cáncer pancreático BxPc-3, HupT3, MiaPaCa-2, Panc 04.03 y SU86.86 se obtuvieron de ATCC (Rockville, MD) y se cultivaron en medio (DMEM o RPMI) que contenía suero de ternera fetal 10% y L-glutamina. Las células de cáncer pancreático se colocaron en duplicado en 6 pocillos de una placa de microtitulación de 96 pocillos a 2,5-4 x 10³ células por pocillo. Cuatro horas después de colocarse en las placas, se trataron los pocillos individuales con diluyente (DMSO) o concentraciones variantes de compuestos comerciales, AR-A014418 y SB216763, o los inhibidores de GSK indicados de esta invención desde una concentración de 1 nM a 50 microM. Se midió la citotoxicidad en el momento "0" y 72 h después de tratamiento usando el ensayo colorimétrico MTS según las sugerencias del fabricante (Promega, Madison, WI). Las CI50 se calcularon usando XLfit (IDBS Limited, Guildford, UK). La Tabla X proporciona datos ilustrativos de determinados compuestos de esta invención.

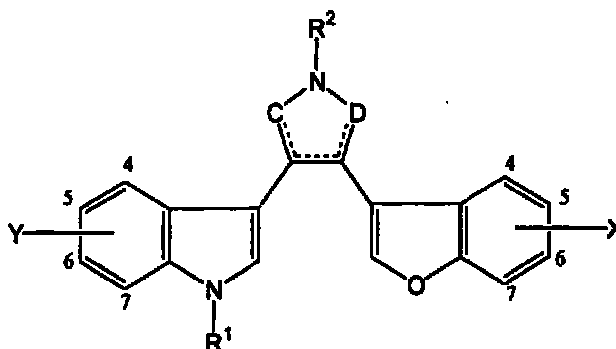
Tabla 6: Resultados de ejemplo de ensayos antiproliferación.



Compuesto	X	Y	R ¹	MIAPaCa-2 Cl ₅₀ (μM)	BXPC-3 Cl ₅₀ (μM)	HupT3 Cl ₅₀ (μM)
AR-A014418				25		
SB216763				25		
5-ING-111	H	H	CH ₃	3		
5-ING-134	5-F	H	H	21		
5-ING-135	5-Br	H	CH ₃	30		
6-ING-80	5-C≡CH	H	CH ₃	>50		
6-ING-29-1	5-OBn	H	H	21		
6-ING-41	6-OBn	5-F	CH ₃	80		
9-ING-21	5-I	5-F	CH ₃	28	42	42
9-ING-49	5-I	H	CH ₃	8	33	>50
9-ING-41	5,6(-OCH ₂ O-)	5-F	CH ₃	5	1	0.6
9-ING-46	1- <i>H</i> -benzo[g]	5,6-di-F	CH ₃	17	7	6
9-ING-40	6-CF ₃	7-OMe	CH ₃	8	6	6
9-ING-50	5,7-di-Br	7-OMe	CH ₃	2	0.9	2
TKU-5-21	5-ciclopropil etinil	5-F	CH ₃	34	>50	>50
TKU-5-36	5-F, 6-I	7-OMe	CH ₃	0.6	0.9	0.6
TKU-5-39	5-CN	5,6-di-F	1-ciclopropil metil	14	>50	>50
9-ING-83	5-OMe, 6-Cl	H	CH ₃	>50		
9-ING-86	5-F, 6-Cl	H	CH ₃	<1		
9-ING-87	5-F, 6-Cl	7-OMe	CH ₃	<1		

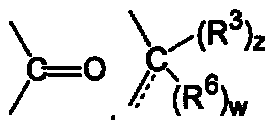
Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula:



10 y sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

C y D se seleccionan entre:



donde w y z son 1 o 0, y w y z no son ambas 0;

donde las líneas punteadas en el anillo central arriba y en el grupo indican uniones sencillas o dobles según proceda para satisfacer la valencia;

20 R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterocíclico, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alcoxilalquilo, ariloxilalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, tioalquilo, tioalcoxi, éter y tioéter;

R^2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo y aminoalquilo,

25 R^3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcoxilalquilo, ariloxilalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, tioalquilo, tioalcoxi, éter y tioéter;

R^6 toma cualquier valor de R^3 o $-OR^4$, donde R^4 se selecciona entre hidrógeno, y alquilo y

30 X e Y representan uno, dos, tres o cuatro sustituyentes no hidrógeno en el anillo indicado, donde cada sustituyente X e Y, independientemente de cualquier otro sustituyente X o Y, se selecciona entre halógeno, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterocíclico, heteroarilo, $-OR'$, $-N(R)_2$, $-N(R)_3^+$, $-CO-N(R)_2$, $-NHCO-R$, $-NR'-CO-R$, $-NR-CO-N(R)_2$, $-CS-N(R)_2$, $-NHCSR$, $-NR'-CS-R$, $-NR-CS-N(R)_2$, amidina, $-COH$, $-CO-R'$, $-CO_2H$, $-CO_2^-$, $-CO_2R'$, $-CS-R$, $-OCO-R$, $-SO_2N(R)_2$, $-NR-SO_2R$, $-SO_2-R$, $-SO-R$, $-SH$ y $-SR$; y X e Y también pueden ser hidrógenos excepto que cuando R^1 es metilo y R^2 es hidrógeno o metilo al menos uno de los sustituyentes X o Y es un sustituyente no hidrógeno;

35 donde R, independientemente de otra R, se selecciona entre grupos H, alquilo, alqueno, alquino, arilo y arilalquilo y R' se selecciona entre grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo y arilalquilo;

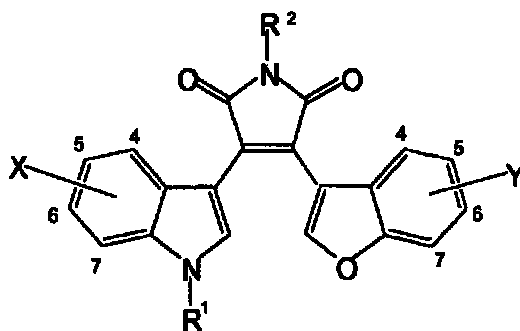
donde dos X o dos Y, orto sustituidas una respecto a la otra en el anillo indicado, forman juntas de manera opcional un anillo carbono de 5 a 8 miembros entre los puntos de unión de las X e Y, cuyo anillo contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos;

40 donde uno de R^3 , o R^4 junto con una de X o Y sustituida en la posición 4 en el anillo indicado, opcionalmente forman juntos un anillo carbono, cuyo anillo contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos;

donde los grupos heterocíclicos tienen uno o más anillos saturados o insaturados, tienen 3-20 átomos de carbono y 1-6 heteroátomos seleccionados entre O, S o N; y donde los grupos heteroarilo tienen al menos un anillo aromático en el que uno o más de los carbonos de anillo están sustituidos con un heteroátomo seleccionado entre O, S o N, tienen 6-30 átomos de carbono y opcionalmente tienen uno o más anillos aromáticos de carbono.

45

2. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



5

y sales, ésteres y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos donde la numeración de anillo de los sustituyentes X e Y en los anillos indolilo y benzofuranilo son como se indica.

10 **3.** Un compuesto según la reivindicación 2 donde R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo, arilo, heterocíclico, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y alcoxilalquilo y R^2 es hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1-3 átomos de carbono.

15 **4.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3 donde R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C1-C6, alqueno C1-C6, fenilo, bencilo, alquinilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, hidroxialquilo C1-C6, alquinilo C1-C6 y alcoxilalquilo C1-C6 y R^2 es hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1-3 átomos de carbono.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 donde al menos uno de los sustituyentes X y uno de los sustituyentes Y son sustituyentes no hidrógeno o donde al menos dos de los sustituyentes X son sustituyentes no hidrógeno.

20 **6.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde los sustituyentes X se seleccionan entre hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo, alquinilo, alquinilalquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, alquilarilo, alquilariloxi, alcoxilalquilo haloarilo, heterocíclico, OR^1 , $-SO_2N(R)_2$, $-NR-SO_2R$, $-SO_2R$, -SH, -SR, 5- Br, 5- F, hidrógeno en cualquier posición de anillo, 5-halo, 5-hidroxi, 5-ciano, 5-fenilo, 5- bencilo, 5- benciloxi, 5- alquilo, 5- cicloalquilo, 5- alcoxi, 5- alquinilo, 5- alquinilalquilo, 5- haloalquilo, 5- morfina, 6- alqueno, 6- alquinilo, 6- halo, 6- hidroxi, 6- benciloxi, 6-haloalquilo, 6- alcoxilalquilo, 6- tioalcoxi, 6- hidroxialquilo, 25 6- fenilo, 7- alqueno, 7- hidroxialquilo, ácido 7- alquilcarboxílico, 7- alquiloalquilo, 6- alquilsulfonamida, 6- fluoroalquilsulfonamida, 5- para-halofenilo, 5- para- halobencilamino, 5- amidina, 6- alcoxycarbonilo, 6- heteroarilo, y 6- haloarilureilo, y donde X e Y no definidas son hidrógenos.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 donde dos sustituyentes X que están orto sustituidos uno respecto al otro forman juntos:

- 30 (1) un anillo carbono de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno u oxígeno en el anillo;
 (2) un anillo benceno de 6 miembros fusionado al anillo indol; o
 (3) un anillo carbono de 5 o 6 miembros que tiene uno o dos átomos de oxígeno en el anillo, y donde X e Y no definidas son hidrógenos.

35

8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 donde los sustituyentes X son:

- (1) seleccionados entre hidrógeno en cualquier posición del anillo, un 6-furanilo, 6-tiofenilo y 6-pirrolilo, donde X e Y no definidas son hidrógenos; o
 (2) seleccionados entre hidrógeno en cualquier posición del anillo, un 5-halo en combinación con un 6-halo, un 5-halo en combinación con un 6-para-halofenilo, y un 5-alcoxi en combinación con un 6-halo, y donde X e Y no definidas son hidrógenos.

40

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 donde:

- (1) al menos uno de los sustituyentes X es un 5-Br o un 5-F y X e Y no definidas son hidrógenos;
 (2) al menos uno de los sustituyentes X es un grupo alcoxi, hidroxialquilo o un grupo alcoxilalquilo y X e Y no definidas son hidrógenos; o
 (3) donde al menos uno de los sustituyentes Y es un sustituyente no hidrógeno o donde al menos dos de los sustituyentes Y son sustituyentes no hidrógeno.

45

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9 donde los sustituyentes Y se seleccionan entre hidrógeno, halógeno, -OH, -CN, alquilo, alcoxi, hidroxialquilo, cicloalcoxi, alcoxi amino-sustituido, alcoxi halo-sustituido, alqueno, alquino, arilo, benciloxi, 5-halo, 6-halo, 6-hidroxialquilo, 6-alcoxi, 6-alcoxialquilo, 6-hidroxi, 6-cicloalcoxi, alquilo 6- cicloalquilo-sustituido, 6-alquino, 6-benciloxi, benciloxi 6-para-alcoxi-sustituido, alcoxi 6-halo-sustituido, alquilo 6-alquilamino-sustituido y 7-alcoxi, y donde X e Y no definidas son hidrógenos.

11. Un compuesto según la reivindicación 2 donde:

(1) R¹ es alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo, R² es hidrógeno o alquilo que tiene 1-3 átomos de carbono, X se selecciona entre 5-Br, 5-F, 5-I y 7-hidroxialquilo con el resto de X siendo hidrógenos e Y se selecciona entre hidrógenos en todas las posiciones, o Y es 6-hidroxialquilo, o Y es 6-OH y 7-alcoxi, donde X e Y no definidas son hidrógenos;

(2) R¹ es metilo, R² es hidrógeno, X se selecciona entre 5-Br, 5-F, 5-I, 5-F combinado con 6- Cl, 5-C≡CH, 5- C≡CH-ciclopropilo, 6- OH, 7- hidroximetil y combinaciones de los mismos siendo el resto de X hidrógenos e Y se selecciona entre hidrógeno en todas las posiciones, o Y se selecciona entre 5-F, 6-hidroximetil, 6- OH, 6- CH₂- C≡CH, 7- metoxi y combinaciones de los mismos, y donde X e Y no definidas son hidrógenos; o

(3) R¹ es metilo, R² es hidrógeno y X e Y son seleccionadas entre el grupo formado por:

a. X es 5-F y las X no definidas son hidrógenos, y todas las Y son hidrógeno;

b. X es 5-F y las X no definidas son hidrógenos; Y es 6-CH₂-OH y las Y no definidas son hidrógenos;

c. X es 5-F y las X no definidas son hidrógenos; Y es 6-OH y las Y no definidas son hidrógenos;

d. dos X son 5-F y 6-Cl, las X no definidas son hidrógenos; Y es 6-CH₂-OH y las Y no definidas son hidrógenos;

e. X es 5-Br y las X no definidas son hidrógenos, y todas las Y son hidrógenos;

f. X es 5-Br y las X no definidas son hidrógenos; Y es 6-OCH₃ y el resto de Y son hidrógenos;

g. X es 5-Br y las X no definidas son hidrógenos; Y es 6-CH₂-OH y el resto de Y son hidrógenos;

h. X es 5-Br y las X no definidas son hidrógenos; Y es 6- CH₂- C≡CH y el resto de Y son hidrógenos;

i. X es 5-I y las X no definidas son hidrógenos, y todas las Y son hidrógenos;

j. X es 5-C≡CH y el resto de X son hidrógenos, y todas las Y son hidrógenos;

k. X es 5- C≡C- ciclopropil, Y es 5-F y el resto de X e Y son hidrógenos;

l. X es 6-OH y X e Y no definidas son hidrógenos,

m. X es 6-OH, Y es 5-F y el resto de X e Y son hidrógenos; y

n. X es 7-CH₂-OH y el resto de X e Y son hidrógenos.

12. Un compuesto según la reivindicación 2 seleccionado entre compuestos donde R² es H y

todos los sustituyentes X son H, Y es 5-F, otros sustituyentes Y son H y R¹ es H;

todos los sustituyentes X son H, Y es 5-Br otros sustituyentes Y son H, y R¹ es CH₃;

todos los sustituyentes X son H, Y es 7- OCH₃ otros sustituyentes Y son H, y R¹ es CH₃;

X es 5-F, otros sustituyentes X son H, todos los sustituyentes Y son H, y R¹ es H;

X es 5-F, otros sustituyentes X son H, todos los sustituyentes Y son H, y R¹ es CH₃;

X es 5-Br, otros sustituyentes X son H, todos los sustituyentes Y son H, y R¹ es CH₃.

X es 5-Cl, otros sustituyentes X son H, Y es 5-F, otros sustituyentes Y son H, y R¹ es CH₃;

X es 5- OCH₃, otros sustituyentes X son H, todos los sustituyentes Y son H, y R¹ es CH₃;

X es 5-OBn, otros sustituyentes X son H, todos los sustituyentes Y son H, y R¹ es H;

X es 5-OBn, otros sustituyentes X son H, todos los sustituyentes Y son H, y R¹ es CH₃;

X es 5-OBn, otros sustituyentes X son H, todos los sustituyentes Y son H, y R¹ es (CH₂)₃OH;

X es 5-OH, otros sustituyentes X son H, todos los sustituyentes Y son H, y R¹ es CH₃;

X es 6-OBn, otros sustituyentes X son H, todos los sustituyentes Y son H, y R¹ es CH₃;

X es 6-OH, otros sustituyentes X son H, todos los sustituyentes Y son H, y R¹ es CH₃;

X es 6-OBn, otros sustituyentes X son H, Y es 5-F, otros sustituyentes Y son H, y R¹ es CH₃;

X es 6-OH, otros sustituyentes X son H, Y es 5-F, otros sustituyentes Y son H, y R¹ es CH₃;

X es 7-OBn, otros sustituyentes X son H, todos los sustituyentes Y son H, y R¹ es CH₃;

X es 7-OH, otros sustituyentes X son H, todos los sustituyentes Y son H, y R¹ es CH₃;

X es 5-C≡CH, otros sustituyentes X son H, todos los sustituyentes Y son H, y R¹ es CH₃;

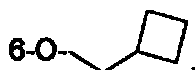
X es 5-ciclopropano, otros sustituyentes X son H, todos los sustituyentes Y son H, y R¹ es CH₃;

X es 5-F, otros sustituyentes X son H, todos los sustituyentes Y son H, y R¹ es CH₃;

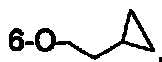
X es 5-Br, otros sustituyentes X son H, todos los sustituyentes Y son H, y R¹ es CH₃;

X es 5-Cl, otros sustituyentes X son H, Y es 5-F, otros sustituyentes Y son H, y R¹ es CH₃;

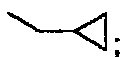
- X es 5- OCH₃, otros sustituyentes X son H, todos los sustituyentes Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 6-OH, otros sustituyentes X son H, todos los sustituyentes Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 6-OH, otros sustituyentes X son H, Y es 5-F, otros sustituyentes Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 7-OH, otros sustituyentes X son H, todos los sustituyentes Y son H, y R¹ es CH₃;
 5 X es 5- C≡CH, otros sustituyentes X son H, todos los sustituyentes Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 5-F, otras X son H, Y es 6- CH₂OH, otras Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 5-F, otras X son H, Y es 6- CH₂OCH₃, otras Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 5-F, otras X son H, Y es 6-OH, otras Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 5-F, 6-I, otras X son H, Y es 7-OCH₃, otras Y son H, y R¹ es CH₃;
 10 X es 5-F, 6-Br, otras X son H, Y es 7-OCH₃, otras Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 5- F, 6- Cl, otras X son H, todas las Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 5-F, 6-Cl, otras X son H, Y es 6- CH₂OH, otras Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 5-F, y 6-Cl, otras X son H, Y es 6-OCH₃, otras Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 5-F, y 6-Cl, otras X son H, Y es 7-OCH₃, otras Y son H, y R¹ es CH₃;
 15 X es 5-F, y 6-Cl, otras X son H, Y es



- 20 otras Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 5-F, y 6-Cl, otras X son H, Y es



- otras Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 5-F, y 6- *p*- Cl- Ph, otras X son H, Y es 7-OCH₃, otras Y son H, y R¹ es CH₃;
 25 X es 5-Br, otras X son H, Y es 7-OCH₃, otras Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 5-Br, otras X son H, todas las Y son H, y R¹ es (CH₂)₃OH;
 X es 5-Br, otras X son H, Y es 6-CH₂OH, otras Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 5-Br, otras X son H, Y es 6-O-CH₂-C≡CH, otras Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 5-Br, otras X son H, Y es 6-O-CH₂-CH=CH₂, otras Y son H, y R¹ es CH₃;
 30 X es 5-Br, otras X son H, Y es 6- O- (*p*- CH₃O)-Bn, otras Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 5-, 7-di-Br, otras X son H, Y es 6-OCH₃, otras Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 5-Cl, otras X son H, Y es 5-F, otras Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 5-I, otras X son H, todas las Y son H y R¹ es CH₃;
 X es 5-I, otras X son H, Y es 5-F, otras Y son H, y R¹ es CH₃;
 35 X es 5-CN, otras X son H, todas las Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 5-CN, otras X son H, Y es 6-CH₂OH, otras Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 5-CN, otras X son H, Y es 5, 6-di-F, otras Y son H, y R¹ es



- 40 X es



- 45 otras X son H, Y es 5-F, otras Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 5-morfolina, otras X son H, todas las Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 5,6-metilendioxi, otras X son H, Y es 5-F, otras Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 5-OCH₃, otras X son H, Y es 6-Cl, H, y R¹ es CH₃;
 X es 5- OCH₃, y 6-I, otras X son H, todas las Y son H, y R¹ es CH₃;
 50 X es 6- CF₃, otras X son H, Y es 7-OCH₃, otras Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 7-CH₂OH, otras X son H, todas las Y son H y R¹ es CH₃;
 X es 7-CH₂OH, otras X son H, Y es 6-CH₂OH, otras Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 7-CH₂OMe, otras X son H, todas las Y son H, y R¹ es CH₃;
 X es 1H- benzo [g], otras X son H, Y es 5-,6-di-F, otras Y son H, y R¹ es CH₃; y
 55 X es 5-F, otras X son H, Y es 6- CH₂OH, otras Y son H, y R¹ es CH₃.

13. Un compuesto según la reivindicación 2 donde:

X es 5-F y otras X son H, todas las Y son H, R¹ es CH₃ y R² es H;
 X es 5-F y otras X son H; Y es 6-OH y otras Y son H, R¹ es CH₃ y R² es H;
 X es 5-Br y otras X son H, todas las Y son H, R¹ es CH₃ y R² es H;
 X es 5-Br y otras X son H, Y es 6-OCH₂-C≡CH y otras Y son H, R¹ es CH₃ y R² es H;
 X es 5-I y otras X son H, todas las Y son H, R¹ es CH₃ y R² es H;
 X es 5-C≡CH y otras X son H, todas las Y son H, R¹ es CH₃ y R² es H;
 X es 6-OH y otras X son H, todas las Y son H, R¹ es CH₃ y R² es H;
 X es 6-OH y otras X son H; Y es 5-F y otras Y son H, R¹ es CH₃ y R² es H;
 X es 5-F y otras X son H; Y es 6-CH₂OH y otras Y son H, R¹ es CH₃ y R² es H;
 X es 5-F, 6-Cl y otras X son H; Y es 6-CH₂OH y otras Y son H, R¹ es CH₃ y R² es H;
 X es 5-Br, y otras X son H, Y es 7-OCH₃ y otras Y son H, R¹ es CH₃ and R² es H;
 X es 5-Br, y otras X son H, todas las Y son H, R¹ es (CH₂)₃OH y R² es H;
 X es 7-CH₂OH y otras X son H, todas las Y son H, R¹ es CH₃ y R² es H; o
 X es



y otras X son H; Y es 5-F y otras Y son H, R¹ es CH₃ y R² es H.

20 **14.** Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

25 **15.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección relacionada con GSK-3, donde la enfermedad, trastorno o afección relacionada con GSK-3 es una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, incluyendo enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, demencia frontoparietal, degeneración corticobasal o enfermedad de Pick; síndrome de X frágil, síndrome de Down, retraso mental; autismo; una enfermedad de la neurona motora incluyendo esclerosis lateral
 30 traumatismo craneal o espinal, accidente cerebrovascular, isquemia, especialmente isquemia cerebral, epilepsia; trastorno bipolar; depresión; psicosis maníaco-depresiva; trastornos del estado de ánimo; manía; trastorno de ansiedad; esquizofrenia; inmunodeficiencia; osteoporosis; pérdida ósea; fracturas; leucopenia; enfermedades asociadas a la proliferación celular anormal, que incluyen cáncer, especialmente cáncer colorrectal, alergias y asma; neuropatías periféricas; obesidad; hipertensión esencial; aterosclerosis; enfermedades cardiovasculares; síndrome de ovario poliquístico; síndrome X; o infecciones víricas, bacterianas, fúngicas o priónicas.

35 **16.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección relacionada con GSK-3, donde la enfermedad, trastorno o afección relacionada con GSK-3 es una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, que incluye enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson, una enfermedad de la neurona motora, que incluye esclerosis lateral amiotrófica, una
 40 enfermedad o trastorno neurotraumático, que incluye traumatismo craneal o espinal, esclerosis múltiple, síndrome de X frágil, síndrome de Down, retraso mental o autismo.