

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 324**

51 Int. Cl.:

C07D 403/06	(2006.01) C07D 209/12	(2006.01)
A61K 31/497	(2006.01) C07D 209/14	(2006.01)
A61P 1/16	(2006.01) C07D 403/14	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01) C07D 417/14	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01) C07D 487/04	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	
C07D 401/04	(2006.01)	
C07D 403/04	(2006.01)	
C07D 417/06	(2006.01)	
C07D 209/08	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.08.2014 PCT/KR2014/007758**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.02.2015 WO15026170**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2014 E 14837897 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019 EP 3037418**

54 Título: **Compuesto de indol como inhibidor de necrosis**

30 Prioridad:

22.08.2013 KR 20130099960

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

08.04.2020

73 Titular/es:

**LG CHEM, LTD. (100.0%)
128, Yeoui-daero, Yeongdeungpo-gu
Seoul 07336, KR**

72 Inventor/es:

**PARK, HEUI SUL;
KOO, SUN YOUNG;
KIM, HYOUNG JIN;
LEE, SUNG BAE;
KWAK, HYO SHIN;
ARTEMOV, VASILY y
KIM, SOON HA**

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 753 324 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

Compuesto de indol como inhibidor de necrosis

5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a un compuesto de indol de fórmula (1), una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, y a una composición para su uso en la prevención o tratamiento de necrosis y enfermedades asociadas a necrosis y un procedimiento de preparación de una composición para su uso en la prevención o tratamiento de necrosis celular y enfermedades asociadas a necrosis.

TÉCNICA ANTERIOR

La mayoría de las investigaciones asociadas con la muerte celular se han centrado en la apoptosis de las células, también conocido como muerte celular programada (PCD). Con el descubrimiento de la enzima caspasa, varias empresas farmacéuticas han promovido el desarrollo de fármacos que utilizan inhibidores de caspasa durante los últimos 10 años. Sin embargo, el estado actual es que no se ha aprobado ningún fármaco por la FDA. Esto es debido a que la apoptosis de las células es una muerte celular que se produce en circunstancias fisiológicas, y una muerte celular de este tipo se puede deber al mecanismo de defensa para mantener la homeostasis en el cuerpo. Por el contrario, la necrosis es una muerte celular que se produce principalmente en circunstancias patológicas, y en la mayoría de los casos se caracteriza por una respuesta inflamatoria concomitante. La necrosis se ha conocido como una muerte celular incontrolada durante mucho tiempo, pero de acuerdo con una investigación reciente (Proskuryakov SY *et al.*, 2002, Biochemistry) las enfermedades típicas provocadas por necrosis incluyen enfermedades isquémicas (por ejemplo, infarto de miocardio, apoplejía, infarto renal), neurodegenerativas e inflamatorias. Puesto que se cree que la necrosis es una muerte celular accidental incontrolada en circunstancias patológicas, rara vez se han llevado a cabo investigaciones sobre el mecanismo funcional, dianas moleculares, sistemas de transducción de señales, etc. de la misma. Por lo tanto, surge una necesidad imperiosa de descubrir y desarrollar sustancias inhibitoras de necrosis para el tratamiento de enfermedades isquémicas, neurodegenerativas e inflamatorias que están provocadas por necrosis, y para dilucidar las causas patológicas y biológicas de la necrosis.

Los derivados de indol de acuerdo con la presente invención tienen estructuras muy útiles desde un punto de vista médico, y muchas publicaciones han informado de los resultados de investigación con referencia a estas estructuras. Entre los resultados de investigación, los siguientes son los más representativos: La publicación internacional n.º WO 2006/112549 informó de algunos derivados de indol que tienen actividad para la glucocinasa, la publicación internacional n.º WO 95/07276 informó de derivados de indol útiles como agentes antitumorales y como inhibidores frente a la producción del sistema cardiovascular, y la publicación internacional n.º WO 2004/018428 informó de derivados de indol útiles como antibióticos. La publicación coreana n.º KR 2009 0075638 describe derivados de indol, que están sustituidos con un resto cíclico en la posición adyacente al nitrógeno del indol, para ser útiles en la prevención o tratamiento de necrosis celular y enfermedades relacionadas. La publicación coreana n.º KR 2009 0018594 describe derivados de indol similares para su uso en la protección de células, tejido u órganos animales de lesión por reperusión después de trasplante.

DIVULGACIÓN DE LA INVENCION**45 PROBLEMA TÉCNICO**

En consecuencia, los autores de la presente invención han estudiado ampliamente bajo los antecedentes técnicos mencionados anteriormente desarrollar nuevos compuestos que presenten un efecto de prevención o tratamiento y mejora de necrosis celular y enfermedades asociadas a necrosis, y son útiles en particular para la prevención o tratamiento de hepatopatías. Como resultado de esto, se confirmó que los derivados de indol de fórmula (1) como se explica a continuación muestran un efecto superior para la prevención y tratamiento de necrosis celular y enfermedades asociadas a necrosis, con lo que completaron la presente invención.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto de indol novedoso de fórmula (1), una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

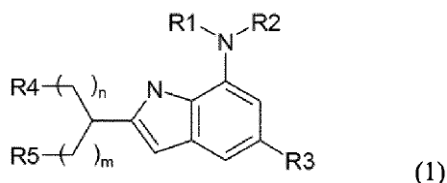
Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición para su uso en la prevención o tratamiento de necrosis celular y enfermedades asociadas a necrosis, en particular, para hepatoprotección, mejora funcional hepática y prevención o tratamiento de hepatopatías agudas/crónicas, que comprende como ingrediente activo el compuesto de fórmula (1), una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo conjuntamente con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Todavía otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar una composición para su uso en la prevención o tratamiento de necrosis celular y enfermedades asociadas a necrosis, en particular, para su uso en hepatoprotección, mejora funcional hepática y prevención o tratamiento de hepatopatías

agudas/crónicas.

SOLUCIÓN AL PROBLEMA

- 5 Para lograr los objetivos anteriores, la presente invención proporciona un compuesto de indol de la siguiente fórmula (1) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo:



10 en la que

m indica un número de 1 a 3,

n indica un número de 0 a 2,

15 R1 representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃-C₆ o -(CH₂)_n-heterociclilo, en el que heterociclilo es un anillo de 4 a 8 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S,

20 R2 representa alquilo C₁-C₆ o -(CH₂)_n-A-R6, en el que A representa cicloalquilo C₄-C₈, o representa heterociclilo o heteroarilo de 4 a 8 miembros de los que cada uno tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o representa arilo de 6 a 10 miembros, R6 representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, nitrilo, nitro, -C(O)-R7 o -SO₂R7, y R7 representa alquilo C₁-C₆ o alilo, o representa arilo de 6 a 10 miembros, o representa heterociclilo o heteroarilo de 4 a 8 miembros de los que cada uno tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N y S, y está opcionalmente sustituido con oxo,

25 R3 representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -O-R7, -NH-R7 o -(CH₂)_n-R7,

30 R4 representa hidrógeno o XR₈R₉, en el que X representa CH o N, R₈ y R₉ independientemente entre sí representan hidrógeno o Z-R₁₀, Z representa -(CH₂)_n-, -C(O)-, -C(O)(CH₂)_n- o -(CH₂)_nC(O)-, R₁₀ representa hidrógeno, amino, cicloalquilo C₃-C₆ o -(NH)_rC(=NH)NH₂, o representa heteroarilo o heterociclilo de 4 a 8 miembros de los que cada uno tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y r indica un número de 0 o 1,

35 R5 representa hidroxilo o arilo de 6 a 10 miembros, o representa -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 9 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente contiene oxo,

y

40 donde alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heterociclo y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos, y los sustituyentes son uno o más seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, nitrilo, amino, (alquil C₁-C₆)amino, di(alquil C₁-C₆)amino, carboxi, alquilo C₁-C₆, halogeno-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, aril-alcoxi C₁-C₆ y oxo.

45 En las definiciones anteriores para el compuesto de fórmula (1), el término "alquilo" quiere decir un radical hidrocarburo alifático. El alquilo puede ser un alquilo saturado que no comprende un resto alquenilo o alquinilo, o un alquilo insaturado que comprende al menos un resto alquenilo o alquinilo. "Alquenilo" quiere decir un grupo que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y "alquinilo" quiere decir un grupo que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El alquilo puede ser de cadena ramificada o lineal cuando se usa solo o en combinación tal como alcoxi.

50 El grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono a menos que se defina de otro modo. El grupo alquilo puede ser un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. De otro modo, el grupo alquilo puede ser un alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos típicos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, etenilo, propenilo, butenilo, etc. Por ejemplo, alquilo C₁-C₄ tiene de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena de alquilo, y se selecciona del grupo que

55 consiste en metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo.

El término "alcoxi" quiere decir un alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono a menos que se defina de otro modo.

60 El término "cicloalquilo" quiere decir un ciclo de 3 a 10 miembros alifático saturado a menos que se defina de otro

modo. Los ejemplos típicos de los mismos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

El término "arilo" incluye al menos un anillo que tiene un sistema de electrones π covalente, por ejemplo, grupos monocíclicos o policíclicos fusionados (es decir, ciclos que comparten los pares de átomos de carbono adyacentes). En la presente memoria descriptiva, arilo quiere decir un anillo aromático, monocíclico o multicíclico, de 4 a 10 miembros, preferentemente de 6 a 10 miembros, que incluye fenilo, naftilo, etc., a menos que se defina de otro modo.

El término "heteroarilo" quiere decir un ciclo aromático de 3 a 10 miembros, preferentemente de 4 a 8 miembros, más preferentemente de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y se puede fusionar con benzo o cicloalquilo C_3-C_8 , a menos que se defina de otro modo. El heteroarilo monocíclico incluye, pero no se limita a, tiazol, oxazol, tiofeno, furano, pirrol, imidazol, isoxazol, isotiazol, pirazol, triazol, triacina, tiadiazol, tetrazol, oxadiazol, piridina, piridacina, pirimidina, piracina y similares. El heteroarilo bicíclico incluye, pero no se limita a, indol, indolina, benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, benzotiadiazol, benzotriazol, quinolina, isoquinolina, purina, puropiridina y similares.

El término "heterociclo" quiere decir un ciclo de 3 a 10 miembros, preferentemente de 4 a 8 miembros, más preferentemente de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, se puede fusionar con benzo o cicloalquilo C_3-C_8 , y está saturado o contiene 1 o 2 dobles enlaces, a menos que se defina de otro modo. El heterociclo incluye, pero no se limita a, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, pirazolina, pirazolidina, pirano, piperidina, morfolina, tiomorfolina, piperacina, hidrofurano y similares.

Se puede entender que otros términos y abreviaturas en la presente memoria descriptiva tienen el significado usado convencionalmente en este campo por un experto en la técnica, a menos que se defina de otro modo.

De acuerdo con un modo de realización preferente de la presente invención, en el compuesto de fórmula (1):

m indica un número de 1 a 3,

n indica un número de 0 a 2,

R1 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_3-C_6 o $-(CH_2)_n$ -heterociclilo, en el que heterociclilo es un anillo de 4 a 8 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S,

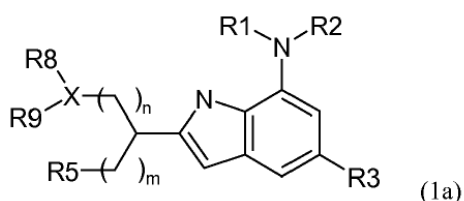
R2 representa alquilo C_1-C_6 o $-(CH_2)_n$ -A-R6, donde A representa cicloalquilo C_4-C_6 , o representa heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros de los que cada uno tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o representa arilo de 6 a 10 miembros, R6 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , halógeno, hidroxilo, $-C(O)-R7$ o $-SO_2R7$, y R7 representa alquilo C_1-C_6 , o representa arilo de 6 a 10 miembros, o representa heterociclilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros de los que cada uno tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N y S, y está opcionalmente sustituido con oxo,

R3 representa hidrógeno, halógeno, $-O-R7$, $-NH-R7$ o $-(CH_2)_n-R7$,

R4 representa hidrógeno o XR8R9, en el que X representa CH o N, R8 y R9 independientemente entre sí representan hidrógeno o Z-R10, Z representa $-(CH_2)_n-$, $-C(O)-$, $-C(O)(CH_2)_n-$ o $-(CH_2)_nC(O)-$, R10 representa hidrógeno, amino, cicloalquilo C_3-C_6 o $-(NH)_rC(=NH)NH_2$, o representa heteroarilo o heterociclilo de 4 a 8 miembros de los que cada uno tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y está opcionalmente sustituido con amino, y r indica un número de 0 o 1,

R5 representa hidroxilo o arilo de 6 a 10 miembros, o representa $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 9 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente contiene oxo y está opcionalmente sustituido con halógeno-alquilo C_1-C_6 .

En el compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención, cuando R4 es XR8R9, la fórmula (1) puede representar la siguiente fórmula (1a):



en la que X, m, n, R1, R2, R3, R5, R8 y R9 son iguales a como se define anteriormente.

El sustituyente R1 representa más preferentemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o representa heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y representa lo más preferentemente hidrógeno, isopentilo o tetrahidropirano.

El sustituyente R2 representa más preferentemente alquilo C₁-C₆ o -(CH₂)_n-A-R6, en el que n indica un número de 0 a 2, A representa cicloalquilo C₄-C₆, o representa heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O, o representa fenilo, R6 representa hidrógeno, -C(O)-R7 o -SO₂R7, R7 representa alquilo C₁-C₃. R2 representa lo más preferentemente isopentilo, ciclopentilo, bencilo, tetrahidropirano, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 1-acetil-piperidina, tetrahidropiran-2-ilmetilo o piperidin-4-ilmetilo.

El sustituyente R3 representa más preferentemente hidrógeno, halógeno o -(CH₂)_n-R7, en el que n indica un número de 0 a 2, R7 representa alquilo C₁-C₆, o representa heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y S, y está opcionalmente sustituido con oxo. R3 representa lo más preferentemente hidrógeno, metilo, cloro o 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilmetilo.

El sustituyente R5 representa más preferentemente hidroxilo, arilo de 6 a 10 miembros, o -(CH₂)_n-heterociclilo de 4 a 9 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente contiene oxo y está opcionalmente sustituido con halógeno-alquilo C₁-C₃, en el que n indica un número de 0 a 2. R5 representa lo más preferentemente hidroxilo, 1,1-dioxotiomorfolina, 2-oxopiperacina, 3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piracin-1-ilo, morfolina o fenilo.

El sustituyente R8 representa más preferentemente hidrógeno o Z-R10, en el que Z representa -(CH₂)_n-, -C(O)-, -C(O)(CH₂)_n- o -(CH₂)_nC(O)-, n indica un número de 0 a 2, R10 representa hidrógeno, amino, cicloalquilo C₄-C₆ o -(NH)₂C(=NH)NH₂, o representa heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros de los que cada uno tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N y S, y está opcionalmente sustituido con amino, r indica un número de 0 o 1. R8 representa lo más preferentemente hidrógeno, ciclohexil-etilo, 2-amino-piridin-3-ilmetilo, pirrolidina, 3-amino-triazol-5-carbonilo, aminometil-carbonilo, NH₂(NH=)C-, NH₂(NH=)C-NH-CH₂-C(O)-, 2-amino-tiazol-4-ilmetilo, ciclopentilmetilo, NH₂(NH=)C-NH-C(O)-CH₂- o acetilo.

Los compuestos típicos del compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención incluyen los siguientes:

4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-ilmetil)-piperacin-2-ona;

4-{2-[5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-etil}-piperacin-2-ona;

4-{2-[7-(1-acetil-piperidin-4-ilamino)-5-cloro-1H-indol-2-il]-etil}-piperacin-2-ona;

(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-metanol;

2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-etanol;

4-{5-metil-7-[(piperidin-4-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-ilmetil}-piperacin-2-ona;

[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-ilmetil)-5-metil-1H-indol-7-il]-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amina;

ciclopentil-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-ilmetil)-5-metil-1H-indol-7-il]-amina;

4-[5-metil-7-(tetrahidropiran-4-ilmetilamino)-1H-indol-2-ilmetil]-piperacin-2-ona;

{5-cloro-2-[2-(3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piracin-1-il)-etil]-1H-indol-7-il}-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-amina;

{5-cloro-2-[2-(3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piracin-1-il)-etil]-1H-indol-7-il}-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-amina;

{5-cloro-2-[2-(3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piracin-1-il)-etil]-1H-indol-7-il}-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-amina;

1-(4-{5-cloro-2-[2-(3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piracin-1-il)-etil]-1H-indol-7-il}-piperidin-1-il)-etanona;

4-[2-(7-bencilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-etil]-piperacin-2-ona;

4-(2-{5-cloro-7-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-il}-etil)-piperacin-2-ona;

4-(2-{5-cloro-7-[(tetrahidropiran-2-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-il}-etil)-piperacin-2-ona;

4-{5-cloro-7-[(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-ilmetil}-piperacin-2-ona;

{5-cloro-2-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-etil]-1H-indol-7-il}-(tetrahidropiran-4-il)-amina;

{5-cloro-2-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-etil]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina;

{5-cloro-2-[2-(3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piracin-1-il)-etil]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina;

{5-cloro-2-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-etil]-1H-indol-7-il}-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amina;

4-(2-{5-cloro-7-[(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-il}-etil)-piperacin-2-ona;

{5-cloro-2-[2-(3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piracin-1-il)-etil]-1H-indol-7-il}-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amina;

[5-cloro-2-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol-7-il}-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amina;

ciclopentil-(5-metil-2-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-7-il)-amina;

[2-((R)-1-amino-2-fenil-etil)-5-metil-1H-indol-7-il]-ciclopentil-amina;

{2-[(R)-1-(2-ciclohexil-etilamino)-2-fenil-etil]-5-metil-1H-indol-7-il}-ciclopentilamina;

bencil-{5-cloro-2-[(R)-2-fenil-1-(pirrolidin-3-ilamino)-etil]-1H-indol-7-il}-amina;

2-amino-N-[(R)-1-(7-bencilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-2-feniletal]-acetamida;

N-[(R)-1-(7-bencilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-2-fenil-etil]-guanidina;

{2-[(R)-1-(ciclohexilmetil-amino)-2-fenil-etil]-5-metil-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina;

(2-{(S)-1-[(2-amino-piridin-3-ilmetil)-amino]-2-fenil-etil}-5-cloro-1H-indol-7-il)-(3-metil-butil)-amina;

[(S)-1-(7-bencilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-2-fenil-etil]-amida del ácido 3-amino-4H-[1,2,4]triazol-4-carboxílico;

2-amino-N-{(S)-1-[5-cloro-7-(3-metil-butilamino)-1H-indol-2-il]-2-fenil-etil}-acetamida;

N-[(R)-1-(7-bencilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-2-fenil-etil]-2-guanidino-acetamida; y

(S)-2-amino-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-etanol.

El compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención también puede formar una sal farmacéuticamente aceptable. Dicha "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sal de adición de ácido no tóxica que contiene anión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, etc.; una sal con ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido salicílico, etc.; o una sal con ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenosulfónico, etc. El compuesto de fórmula (1) también puede formar una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal con metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, etc.; una sal con aminoácidos tales como lisina, arginina, guanidina, etc.; o una sal orgánica con diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, dietanolamina, colina, trietilamina, etc. El compuesto de fórmula (1) de la presente invención se puede convertir en sus sales de acuerdo con cualquiera de los procedimientos convencionales, y la formación de sal se podría llevar a cabo fácilmente por un experto en la técnica en base a la estructura de fórmula (1) sin explicaciones adicionales al respecto.

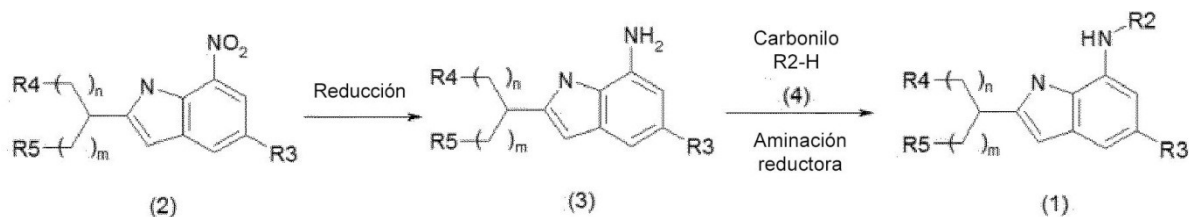
Por otra parte, el compuesto de fórmula (1) de la presente invención puede tener un centro(s) de carbono(s) asimétrico(s) en la estructura, y por tanto puede existir en forma de un isómero R o S, un racemato, una mezcla de diastereómeros o un diastereómero individual. Todos dichos isómeros también se incluyen en el alcance de la presente invención.

La presente invención también proporciona procesos para preparar el compuesto de fórmula (1). A continuación en

el presente documento, los procesos para preparar el compuesto de fórmula (1) se ilustran por esquemas de reacción ejemplares con el propósito de una mejor comprensión. Sin embargo, un experto en el campo al que pertenece la presente invención podría preparar el compuesto de fórmula (1) por medio de diversas rutas de acuerdo con sus estructuras, y se debe interpretar que dichos procesos entran dentro del alcance de la presente invención. En otras palabras, el compuesto de fórmula (1) se puede preparar combinando opcionalmente diversos procedimientos sintéticos que se describen en la presente memoria descriptiva o se divulgan en las técnicas anteriores. Los procesos para preparar el compuesto de fórmula (1) cubren incluso dichos procesos, y no se limitan a los explicados a continuación.

En primer lugar, el compuesto de fórmula (1) se puede preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 1 reduciendo el grupo nitro del compuesto (2) para preparar el compuesto de amina (3), y llevando a cabo una amination reductora en el grupo amina formado con el compuesto (4).

[Esquema de reacción 1]



En el esquema de reacción 1 anterior,

n, m, R2, R3, R4 y R5 son iguales a como se define anteriormente.

El compuesto (3) se puede preparar reduciendo el compuesto (2). La reducción se puede llevar a cabo por el uso de un catalizador ácido y un metal, o un catalizador metálico en presencia de gas hidrógeno.

Un ácido usado en la reducción usando un catalizador ácido y un metal es, por ejemplo, ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.; ácido carboxílico orgánico tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, etc.; o sal de ácido de amina tal como cloruro de amonio, etc., y preferentemente ácido clorhídrico, ácido acético o cloruro de amonio. Un ácido se usa convencionalmente en una cantidad de 0,01 - 10 equivalentes en base a 1 equivalente del compuesto (2), y preferentemente 0,1 - 5 equivalentes. Un metal usado en la reducción es, por ejemplo, hierro, cinc, litio, sodio o estaño (normalmente, cloruro de estaño), y preferentemente hierro, cinc o cloruro de estaño. Un metal se usa convencionalmente en una cantidad de 1 - 20 equivalentes en base a 1 equivalente del compuesto (2), y preferentemente 1 - 10 equivalentes. La reacción que usa un metal en presencia de un catalizador ácido se puede llevar a cabo en un disolvente inerte. Un disolvente inerte es, por ejemplo, alcohol alquílico tal como metanol, etanol, etc.; éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, etc., o éster alquílico tal como acetato de etilo, etc., y preferentemente metanol, etanol, tetrahidrofurano o acetato de etilo. La temperatura de reacción es convencionalmente -10 - 200 °C, y preferentemente 25 - 120 °C. El tiempo de reacción es convencionalmente 10 minutos - 60 horas, y preferentemente 10 minutos - 12 horas.

Un catalizador metálico usado en la reacción que usa un catalizador metálico en presencia de gas hidrógeno es, por ejemplo, paladio, níquel, platino, rutenio, rodio, etc., y preferentemente paladio o níquel. Se usa convencionalmente un catalizador metálico en una cantidad de 0,001 - 2 equivalentes en base a 1 equivalente del compuesto (2), y preferentemente 0,01 - 1 equivalente. La presión de gas hidrógeno es convencionalmente 1 - 10 atm, y preferentemente 1 - 3 atm. Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo, alcohol alquílico tal como metanol, etanol, etc.; éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, etc.; o acetato de alquilo tal como acetato de metilo, acetato de etilo, etc., y preferentemente metanol, etanol o acetato de etilo. La temperatura de la reacción usando un catalizador metálico es convencionalmente -10 - 200 °C, y preferentemente 25 - 50 °C. El tiempo de reacción es convencionalmente 10 minutos - 60 horas, y preferentemente 10 minutos - 12 horas.

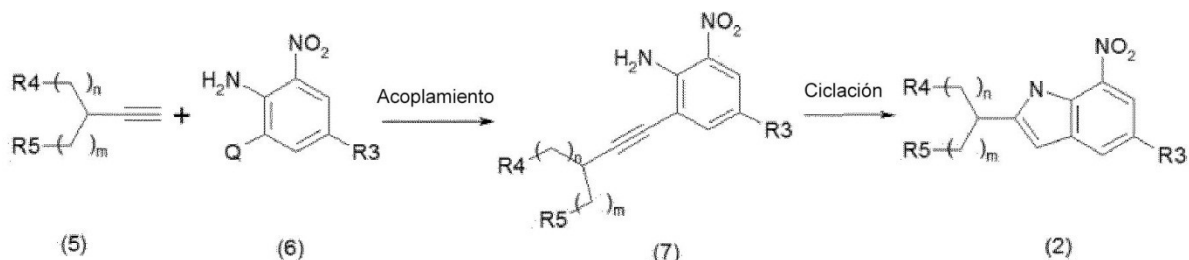
El compuesto (1) se puede preparar por medio de amination reductora sobre el grupo amina del compuesto (3).

La amination reductora se puede llevar a cabo por medio de la reacción con aldehído o cetona usando un agente reductor, y se puede usar un catalizador ácido si es necesario. La cantidad de aldehído o cetona es convencionalmente 1 - 10 equivalentes en base a 1 equivalente del compuesto (3), y preferentemente 1 - 3 equivalentes. Un agente reductor usado en la reacción puede ser borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio (NaBH₃CN), triacetoxiborohidruro de sodio (NaBH[OAc]₃), etc. Un agente reductor se usa convencionalmente en una cantidad de 1 - 10 equivalentes en base a 1 equivalente del compuesto (3), y preferentemente 1 - 3 equivalentes. Un catalizador ácido usado en la reacción es, por ejemplo, ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.; ácido carboxílico orgánico tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, etc.; o sal de ácido de amina tal como cloruro de amonio, etc., y preferentemente ácido clorhídrico o ácido acético. Un ácido se

usa convencionalmente en una cantidad de 0,1 - 10 equivalentes en base a 1 equivalente del compuesto (3), y preferentemente 1 - 5 equivalentes. Esta reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo, éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, etc.; o cloroalcano tal como diclorometano, cloroformo, dicloroetano, etc., y preferentemente dicloroetano o cloroformo. La temperatura de la reacción es convencionalmente -10 - 100 °C, y preferentemente -10 - 50 °C. El tiempo de reacción es convencionalmente 10 minutos - 60 horas, y preferentemente 10 minutos - 12 horas.

El compuesto (2) se puede preparar acoplando el compuesto de acetileno (5) con el compuesto (6) para obtener el compuesto (7) y ciclando el compuesto obtenido (7) como el siguiente esquema de reacción 2.

[Esquema de reacción 2]



En el esquema de reacción 2 anterior,

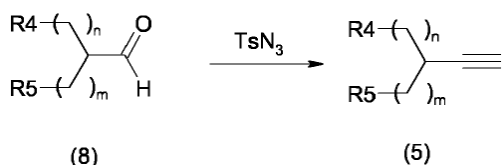
n , m , $R3$, $R4$ y $R5$ son iguales a como se define anteriormente, y

Q representa yodo o bromo.

La preparación del compuesto de acetileno (7) se puede llevar a cabo añadiendo una base en presencia de un catalizador metálico, donde $Pd(II)$, $Cu(I)$, etc., se usan como catalizador metálico, y Et_3N , $Et_2N(iPr)$, DBU , N -metil-morfolina, metil-pirrolidina, K_2CO_3 , etc., se usan como base.

El compuesto de acetileno (5) está disponible comercialmente o se puede sintetizar a partir de aldehído de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 3.

[Esquema de reacción 3]

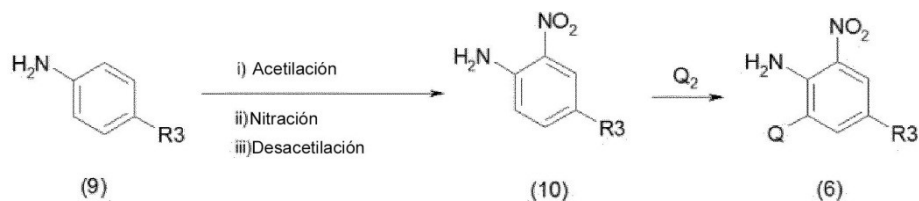


En el esquema de reacción 3 anterior,

n , m , $R4$ y $R5$ son iguales a como se define anteriormente.

El compuesto (6) se puede sintetizar a partir del compuesto de anilina disponible comercialmente (9) de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 4.

[Esquema de reacción 4]



En el esquema de reacción 4 anterior,

$R3$ es igual a como se define anteriormente, y

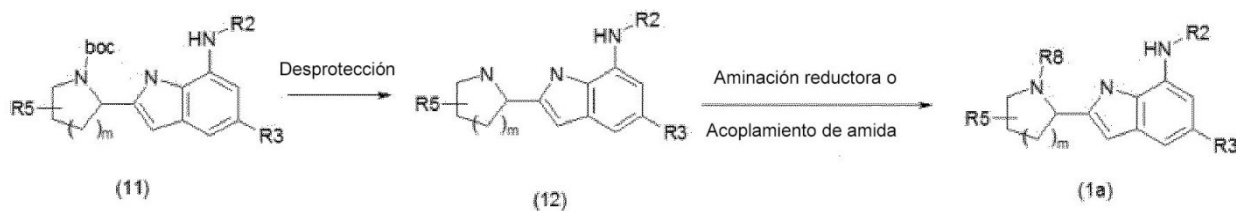
Q representa yodo o bromo.

El material halogenante para preparar el compuesto (6) se puede seleccionar de yodo, bromo, monobromuro de yodo y monoclورو de yodo, que se puede usar junto con un ion de plata tal como nitrato de plata (AgNO_3), carbonato de plata (Ag_2CO_3), sulfato de plata (Ag_2SO_4), etc.

Se usan reacciones de acetilación y nitración convencionales para obtener el compuesto (10) a partir del compuesto (9). La reacción de nitración se puede llevar a cabo usando ácido nítrico sin diluir a una temperatura baja (-15 a 0°C), o en diversos disolventes tales como dicloroetano o diclorometano se pueden usar juntos.

El compuesto en el que R4 y R5 juntos forman un anillo se puede sintetizar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 5.

[Esquema de reacción 5]



En el esquema de reacción 5 anterior,

m, R2, R3, R5 y R8 son iguales a como se define anteriormente.

El compuesto (11) se puede sintetizar de acuerdo con el esquema de reacción 2, y la aminación reductora se puede llevar a cabo de la misma manera que en el esquema de reacción 1.

Los ejemplos de agentes de acoplamiento conocidos usados en el acoplamiento de amida incluyen, pero no se limitan a, una mezcla de carboimida tal como diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), 1,1'-dicarbonildiimidazol (CDI), etc., con 1-hidroxi-benzotriazol (HOBT) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), o cloruro de ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (BOP-Cl), difenilfosforilacida (DPPA), N-[dimetilamino-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridin-1-il-metilen]-N-metilo-metano-aminio (HATU), etc. Se usa convencionalmente un agente de acoplamiento en una cantidad de 1 - 10 equivalentes en base a 1 equivalente del compuesto (12), y preferentemente 1 - 3 equivalentes. HOBT o HOAT se usa convencionalmente en una cantidad de 1 - 10 equivalentes en base a 1 equivalente del compuesto (12), y preferentemente 1 - 3 equivalentes. Cuando se usa la sal de ácido clorhídrico de amina en la reacción de acoplamiento, se debe retirar un ácido por el uso de una base. La base usada en este momento es una base orgánica tal como trietilamina o diisopropiletilamina. La base se usa convencionalmente en una cantidad de 1 - 10 equivalentes en base a 1 equivalente del compuesto (12), y preferentemente 1 - 3 equivalentes. La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, éter dietílico o N,N-dimetilformamida. La temperatura de la reacción es convencionalmente -10 - 200°C , y preferentemente 25 - 120°C . El tiempo de reacción es convencionalmente 10 minutos - 60 horas, y preferentemente 10 minutos - 12 horas.

Los compuestos con procedimientos de preparación que no se explican específicamente en la presente memoria descriptiva son conocidos *per se*, o son los que se pueden preparar a partir de un compuesto conocido de acuerdo con un proceso conocido o un proceso similar al mismo.

En los procesos de acuerdo con la presente invención, las mezclas se separan convencionalmente por cromatografía en columna. En el caso de un producto final, se puede separar después de la finalización de la reacción por recristalización o HPLC normal o de fase inversa (Waters, Delta Pack, 300×50 mm, D.I., C18 $5\ \mu\text{m}$, 100A). Cuando el producto se purifica por recristalización o HPLC, el compuesto se puede obtener en forma de una sal con ácido trifluoroacético. Cuando es deseable una sal de ácido clorhídrico, se puede usar resina de intercambio iónico.

Como se explica anteriormente, los compuestos de acuerdo con la presente invención, materiales de partida, intermedios, etc. para la preparación de los mismos se pueden obtener por diversos procesos, y dichos procesos para preparar el compuesto de fórmula (1) se deben interpretar dentro del alcance de la presente invención.

La presente invención proporciona además una composición para su uso en la prevención o tratamiento de necrosis y enfermedades asociadas, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (1), una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo conjuntamente con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La necrosis y enfermedades asociadas que se pueden tratar y/o

- prevenir de acuerdo con la presente invención incluyen hepatopatía aguda/crónica (por ejemplo, hepatitis, fibrosis hepática, hepatocirrosis), enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, demencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington), cardiopatía isquémica, lesión por reperfusión, apoplejía isquémica o lesión isquémica, pancreatitis, septicemia bacteriana/vírica, diabetes mellitus o complicaciones diabéticas, vasculopatía diabética (en particular, estas diabetes están provocadas por sustancias destructoras de células pancreáticas y mediadas por virus, hiperglucemia, ácido graso, dieta, toxina, estreptozotocina y similares), procolitis necrosante, fibrosis quística, artritis reumatoide, artritis degenerativa, nefropatía, infección bacteriana, infección vírica (por ejemplo, VIH), esclerosis múltiple, leucemia, linfoma, síndrome de dificultad respiratoria neonatal, asfixia, tuberculosis, endometriosis, angiastenia, psoriasis, eritema pernio, complicaciones del tratamiento con esteroides, gangrena, úlceras por presión, hemoglobinuria, quemaduras, hipertermia, enfermedad de Crohn, celiaquía, síndrome compartimental, lesión de la médula espinal, glomerulonefritis, distrofia muscular, metabolopatía hereditaria, enfermedad micoplasmal, carbunco, enfermedad de Andersen, mitocondriopatía congénita, fenilcetonuria, infarto placentario, sífilis, necrosis aséptica, etc. Además, la necrosis y enfermedades asociadas provocadas por fármacos y sustancias tóxicas se seleccionan del grupo que consiste en la necrosis asociada con alcoholismo, la exposición a y/o administración y/o autoadministración de cocaína, fármacos (por ejemplo, paracetamol), antibióticos, agente antineoplásicos, adriamicina, puromicina, bleomicina, AINE, ciclosporina, toxinas químicas (por ejemplo, tetracloruro de carbono, cianuro, metanol, etilenglicol), gas tóxico, productos agroquímicos, metales pesados (por ejemplo, plomo, mercurio, cadmio) o lesiones debidas a la exposición a radioactividad/UV y necrosis asociada a las mismas.
- 5 Específicamente, la composición de acuerdo con la presente invención presenta no solo los efectos para hepatoprotección y mejora funcional hepática, sino que también muestra los efectos profilácticos y terapéuticos sobre hepatopatías crónicas tales como esteatosis hepática, fibrosis hepática, hepatocirrosis, etc. y hepatopatía aguda/crónica tal como hepatitis, etc. provocada por virus o fármacos. En consecuencia, las complicaciones de la hepatopatía incluyendo, pero sin limitarse a, hipertensión portal también se pueden prevenir o tratar. Más en particular, la composición médica de acuerdo con la presente invención también es eficaz para el tratamiento o prevención de hepatopatías seleccionadas de trasplante de hígado, esteatosis hepática alcohólica o no alcohólica, fibrosis hepática, hepatocirrosis y hepatitis provocada por virus o fármacos, y es eficaz para hepatopatía aguda/crónica alcohólica.
- 10 Además, la composición de acuerdo con la presente invención es eficaz para el tratamiento o prevención de esteatosis hepática inducida por ácidos grasos o hepatopatía aguda/crónica derivada de esteatosis hepática.
- 15 Como se usa en el presente documento, "tratamiento" quiere decir la interrupción o retraso del progreso de la enfermedad cuando se aplica a un sujeto que muestra la aparición de síntomas de enfermedad, y "prevención" quiere decir la interrupción o retraso del signo de la aparición de enfermedad cuando se aplica a un sujeto que no muestra, pero que está en riesgo de, la aparición de síntomas de enfermedad.
- 20 La "composición farmacéutica" mencionada anteriormente puede comprender vehículos, diluyentes, excipientes o sus combinaciones farmacéuticamente aceptables, si es necesario, conjuntamente con los compuestos de la presente invención. Una composición farmacéutica facilita la administración del compuesto en un organismo vivo. Existen varias técnicas para administrar el compuesto, e incluyen, pero no se limitan a, administración oral, inyectable, en aerosol, parenteral y tópica.
- 25 Como se usa en el presente documento, "vehículo" quiere decir una sustancia que facilita la incorporación del compuesto en las células o tejidos. Por ejemplo, el dimetilsulfóxido (DMSO) es un vehículo típico que se usa para facilitar la introducción de diversos compuestos orgánicos en las células o tejidos de organismos vivos.
- 30 Como se usa en el presente documento, "diluyente" se define como una sustancia que se diluye en agua que disuelve el compuesto, así como estabiliza la forma biológicamente activa del compuesto objeto. Las sales disueltas en solución tampón se utilizan como diluyentes en la técnica. Una solución tampón usada típicamente es la solución salina tamponada con fosfato que imita la forma de sal de la solución humana. Los diluyentes tampón raramente alteran las actividades biológicas del compuesto, ya que las sales tampón pueden controlar el pH de solución a concentración baja.
- 35 Como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" quiere decir la propiedad que no perjudica las actividades biológicas y propiedades físicas del compuesto.
- 40 El compuesto de la presente invención se puede formular como diversas formas de dosificación farmacéutica de acuerdo con el propósito deseado. Para la preparación de la composición farmacéutica de la presente invención, el ingrediente activo, específicamente, el compuesto de fórmula (1), una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo se mezcla con diversos vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden seleccionar de acuerdo con la formulación que se va a preparar. Por ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención se puede formular como preparación inyectable, preparación oral, etc., de acuerdo con el propósito deseado.
- 45 El compuesto de la presente invención se puede formular por los procedimientos conocidos en la técnica, que utilizan vehículos y excipientes farmacéuticos conocidos en la técnica, y se puede incorporar en recipientes de forma

de dosis unitaria o forma de dosis múltiples. La forma de la preparación puede ser soluciones, suspensiones o emulsiones en medios aceitosos o acuosos, y contener agentes dispersantes, agentes de suspensión o estabilizantes típicos. Además, por ejemplo, puede ser una forma de polvo seco que se destina a reconstruirse disolviéndolo en agua estéril sin pirógenos antes de su uso. El compuesto de la presente invención también se puede formular en formas de supositorio utilizando una base de supositorio típica tal como manteca de cacao u otros glicéridos. Como formas de dosificación sólidas para administración oral, se pueden preparar cápsulas, comprimidos, pastillas, polvo y gránulos, y las cápsulas y comprimidos son especialmente útiles. Preferentemente, se preparan comprimidos y pastillas como formas con recubrimiento entérico. Las formas de dosificación sólidas se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención conjuntamente con vehículos tales como uno o más diluyentes inertes tales como sacarosa, lactosa, almidón, etc., lubricantes tales como estearato de magnesio, disgregantes, aglutinantes, etc.

Si es necesario, el compuesto de la presente invención o la composición farmacéutica que contiene el mismo también se puede administrar en combinación con otros agentes activos incluyendo agentes citoprotectores con diversos mecanismos de acción de diferentes tipos, en especial los agentes existentes utilizados para hepatoprotección, mejora funcional hepática y prevención o tratamiento de hepatopatía, promotores de regeneración de hepatocitos, adyuvantes funcionales hepáticos, agentes antiviricos, inmunosupresores, inhibidores de fibrosis, etc.

El compuesto de la presente invención o la composición farmacéutica que contiene el mismo se puede coadministrar con un agente profiláctico o terapéutico para cualquier necrosis y enfermedades asociadas inducidas por fármacos. Estos fármacos incluyen los de cualquier grupo de enfermedad, tales como antibióticos, agentes antineoplásicos, agentes antiviricos, antineoplásicos, agentes antiinflamatorios, anticoagulantes, agentes de mejora de lípidos, inhibidores de la muerte celular, agentes antihipertensivos, agentes antidiabéticos/antiobesidad, agentes terapéuticos para cardiovasculopatías, agentes terapéuticos para enfermedades neurodegenerativas, agentes antienvjecimiento, agentes terapéuticos para metabolopatías, etc.

El compuesto de la presente invención o la composición farmacéutica que contiene el mismo se puede usar para la prevención de daño celular y posterior necrosis y enfermedades asociadas derivadas por diversas causas tales como toxinas, y estas causas incluyen especies reactivas del oxígeno (ROS), metales pesados, alcohol, comida, suplementos, radiación, dieta, etc.

La dosificación del compuesto de fórmula (1) depende de la prescripción de un médico, teniendo en cuenta factores tales como peso corporal, sexo, edad, estado de salud y dieta del paciente, naturaleza específica de la enfermedad, tiempo de administración del agente, procedimiento de administración, proporción de mezcla de agentes y gravedad de la enfermedad, etc. Sin embargo, la dosificación necesaria para el tratamiento de un adulto es típicamente de aproximadamente 1,0 mg a 2.000 mg por día, dependiendo de la intensidad y frecuencia de la administración. Cuando se administra a un adulto por medio de las vías intramuscular o intravenosa, la dosificación total típicamente de aproximadamente 1,0 mg a 300 mg por día será suficiente cuando se administra por separado en una dosis única, pero para algunos pacientes puede ser deseable una dosificación diaria mayor.

La presente invención proporciona además un procedimiento de preparación de la composición para su uso en la prevención o tratamiento de necrosis y enfermedades asociadas, que comprende la etapa de mezclar el compuesto de fórmula (1), una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo conjuntamente con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede mostrar hepatoprotección y mejora funcional hepática, y puede prevenir o tratar hepatopatías agudas/crónicas y complicaciones de hepatopatías tales como hipertensión portal, pero no se limita a las mismas.

EFFECTOS VENTAJOSOS DE LA INVENCION

Un compuesto novedoso de acuerdo con la presente invención no solo presenta los efectos para hepatoprotección y mejora funcional hepática, sino que también se puede usar en la prevención o tratamiento de hepatopatías crónicas tales como esteatosis hepática, fibrosis hepática, hepatocirrosis, etc. y hepatopatías agudas/crónicas tales como hepatitis, etc. provocadas por virus o fármacos. Además, el compuesto de la presente invención muestra eficacia inhibidora de necrosis en células del páncreas, riñón, cerebro, cartílago y corazón.

Por lo tanto, el compuesto de la presente invención puede ser útil en la prevención y tratamiento de necrosis y enfermedades asociadas.

MODO PARA LA INVENCION

A continuación en el presente documento, la presente invención se explica con más detalle con los siguientes ejemplos. Sin embargo, se debe entender que el alcance de protección de la presente invención no se limita a los ejemplos. En los siguientes ejemplos de preparación y ejemplos, M quiere decir concentración molar y N quiere decir concentración normal.

Las abreviaturas usadas en los siguientes ejemplos de preparación y ejemplos son las siguientes:

Ac: acetilo

BOC: t-butoxicarbonilo

Bu: butilo

c-Pen: ciclopentilo

c-Hex: ciclohexilo

DCM: diclorometano

DIPEA: diisopropiletilamina

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

DMF: N,N-dimetilformamida

EDC: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

Et: etilo

Hex: n-hexano

HOBT: hidroxibenzotriazol

HBTU: hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

i-Pr: isopropilo

i-Pen: isopentilo

Me: metilo

Ph: fenilo

TEA: trietilamina

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

THP: tetrahidropirano

TMS: trimetilsililo

Ejemplo de preparación 1: 2-yodo-4-metil-6-nitro-fenilamina

Se disolvió 4-metil-2-nitro-fenilamina disponible comercialmente (20 g, 131,5 mmol) en etanol (300 ml), al que se le añadieron nitrato de plata (27 g, 157,7 mmol) y yodo (40 g, 157,7 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de la finalización de la reacción, se filtró la mezcla a través de Cellite, se lavó con acetato de etilo (100 ml), y se concentró. Se añadió el reactivo con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, y se secó con sulfato de magnesio anhidro para dar el compuesto del título (29 g, rendimiento 69 %).

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3); δ 7,94 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,48 (s.a., 2H), 2,23 (s, 3H)

Ejemplo de preparación 2: 2-yodo-4-cloro-6-nitro-fenilamina

Se hicieron reaccionar 4-cloro-2-nitro-fenilamina y yodo disponibles comercialmente de la misma manera que en el ejemplo de preparación 1 para dar el compuesto del título.

Masa $[M+1] = 298$ (M+H)

Ejemplo de preparación 3: éster etílico del ácido 4-amino-3-yodo-5-nitro-benzoicoEtapas A: éster etílico del ácido 4-amino-3-nitro-benzoico

Se añadió ácido 4-amino-3-nitro-benzoico disponible comercialmente (90 g, 50 mmol) a una solución de ácido sulfúrico y etanol (ácido sulfúrico : etanol = 9 : 1, 100 ml) y se calentó a 80 °C durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, se neutralizó el reactivo usando solución de NaOH (6 N), se extrajo con acetato de etilo, y se secó el material orgánico con sulfato de magnesio anhidro. Se retiró el disolvente a presión reducida, y se

Etapas B: éster etílico del ácido 4-amino-3-yodo-5-nitro-benzoico

Se hicieron reaccionar éster etílico del ácido 4-amino-3-nitro-benzoico obtenido en la etapa A y yodo de la misma manera que en el ejemplo de preparación 1 para dar el compuesto del título.

$$EM[M+1] = 210(M+1)$$

Ejemplo de preparación 4: éster t-butilico del ácido ((R)-1-bencil-2-prop-2-inil)-carbámicoEtapas A: éster t-butilico del ácido ((R)-1-bencil-2-oxo-etil)-carbámico

Se disolvió éster t-butilico del ácido ((R)-1-bencil-2-hidroxi-etil)-carbámico disponible comercialmente (3 g, 11,9 mmol) en diclorometano (60 ml) y sulfóxido de metilo (20 ml), a lo que se le añadieron trietilamina (4,7 g, 29,5 mmol) y trióxido de azufre-piridina (4,8 g, 157,7 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió el reactivo con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó el material orgánico resultante con solución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (2,7 g, 91 %).

$$EM[M+1] = 250(M+1)$$

Etapas B: éster t-butilico del ácido ((R)-1-bencil-2-prop-2-inil)-carbámico

Se disolvió cloruro de tosilo (10 g, 52,4 mmol) en acetona (100 ml) y agua (100 ml), a lo que se le añadió acida de sodio (3,4 g, 52,4 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, se retiró la acetona a presión reducida, y se le añadió a esto agua. Se extrajo el reactivo con éter dietílico, y se lavó el material orgánico resultante con solución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se retiró el disolvente a presión reducida para dar acida de tosilo (9,8 g, 88 %).

Se disolvió la acida de tosilo obtenida (2,48 g, 12,6 mmol) en acetonitrilo (50 ml), a lo que se le añadieron acetofosfonato de dimetilo (1,94 g, 11,7 mmol) y carbonato de potasio (3,23 g, 23,9 mmol) disponibles comercialmente, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se le añadió lentamente a esto éster t-butilico del ácido ((R)-1-bencil-2-oxo-etil)-carbámico (2,66 g, 10,6 mmol) obtenido en la etapa A disuelto en metanol (50 ml). Se le añadió a esto carbonato de potasio (2,94 g, 21,3 mmol), y se agitó la mezcla durante 18 horas. Después de la finalización de la reacción, se filtró el reactivo a través de Cellite y se lavó con acetonitrilo (100 ml). Se retiró el disolvente a presión reducida. Se diluyó el reactivo con éter dietílico (100 ml), a lo que se le añadió agua (100 ml), y se extrajo con éter dietílico. Se secó el material orgánico resultante con sulfato de magnesio anhidro. Se retiró el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (1,65 g, 63 %).

$$EM[M+1] = 246(M+1)$$

Ejemplo de preparación 5: éster t-butilico del ácido (S)-2-etinil-pirrolidin-1-carboxílico

Se hizo reaccionar N-BOC-prolina-aldehído disponible comercialmente de la misma manera que en el ejemplo de preparación 4 para dar el compuesto del título.

$$EM[M+1] = 196(M+1)$$

Ejemplo de preparación 6: éster t-butilico del ácido (2S, 4R)-4-benciloxi-2-etinil-pirrolidin-1-carboxílico

Se hizo reaccionar éster t-butilico del ácido (2S, 4R)-4-benciloxi-2-formil-pirrolidin-1-carboxílico disponible comercialmente de la misma manera que en el ejemplo de preparación 4 para dar el compuesto del título.

$$EM[M+1] = 302(M+1)$$

Ejemplo de preparación 7: éster t-butilico del ácido 4-etinil-piperidin-1-carboxílico

Se hizo reaccionar éster t-butilico del ácido 4-formil-piperidin-1-carboxílico disponible comercialmente de la misma manera que en el ejemplo de preparación 4 para dar el compuesto del título.

$$EM[M+1] = 210(M+1)$$

Ejemplo de preparación 8: éster t-butilico del ácido ((S)-1-bencil-2-prop-2-inil)-carbámico

Se hizo reaccionar éster t-butilico del ácido (1-formil-2-fenil-etil)-carbámico disponible comercialmente de la misma manera que en el ejemplo de preparación 4 para dar el compuesto del título.

$$EM[M+1] = 246(M+1)$$

Ejemplo de preparación 9: éster t-butilico del ácido (R)-4-etinil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílicoEtapas A: éster 4-metílico éster 3-t-butilico del ácido (S)-2,2-dimetil-oxazolidin-3,4-dicarboxílico

Se disolvió éster metílico del ácido 2-t-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propiónico (11,4 g, 52 mmol) en diclorometano (100 ml) y 2,2-dimetiloxipropano (200 ml), a lo que se le añadió ácido toluen-4-sulfónico (0,1 g, 0,6 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, se le añadió a esto trietilamina (1 ml), se retiró el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (11,4 g, 92 %).

Etapas B: éster 3-t-butilico del ácido (R)-4-hidroximetil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico

Se disolvió éster 4-metílico éster 3-t-butilico del ácido (R)-2,2-dimetil-oxazolidin-3,4-dicarboxílico (11,4 g, 44,0 mmol) obtenido en la etapa A en diclorometano (100 ml), a lo que se le añadió hidruro de diisopropilaluminio (1,5 M tolueno, 66 ml) a -78 °C. Mientras se calentaba hasta temperatura ambiente, se agitó la mezcla durante 18 horas. Después de la finalización de la reacción, se le añadieron lentamente a esto metanol (20 ml) y solución de hidróxido de sodio (1 N, 200 ml), y se extrajo el material orgánico con diclorometano y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se retiró el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (9,7 g, 95 %).

Etapas C: éster t-butilico del ácido (R)-4-etinil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico

Se hizo reaccionar éster 3-t-butilico del ácido (R)-4-hidroximetil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico obtenido en la etapa B de la misma manera que en el ejemplo de preparación 4 para dar el compuesto del título.

$$EM[M+1] = 226(M+1)$$

Ejemplo de preparación 10: éster t-butilico del ácido [(R)-1-(5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-il)-2-fenil-etil]-carbámicoEtapas A: éster t-butilico del ácido [(R)-3-(2-amino-5-cloro-3-nitro-fenil)-1-bencil-prop-2-inil]-carbámico

Se disolvieron éster t-butilico del ácido (R)-4-etinil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico (1,65 g, 6,7 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 9 y 2-yodo-4-cloro-6-nitro-fenilamina (2,0 g, 6,7 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 2 en tetrahidrofurano (30 ml), y a continuación se le añadieron a esto trietilamina (2,04 g, 20,2 mmol), dicloro(bis(trifenilfosfina)paladio (II) (236 mg, 0,33 mmol), y yoduro de cobre (I) (64 mg, 0,33 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de la finalización de la reacción, se diluyó el reactivo con agua, y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el material orgánico resultante con solución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. Se retiró el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (1,75 g, 63 %).

$$EM[M+1] = 416(M+1)$$

Etapas B: éster t-butilico del ácido [(R)-1-(5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-il)-2-fenil-etil]-carbámico

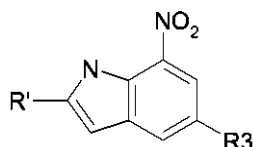
Se disolvió éster t-butilico del ácido [(R)-3-(2-amino-5-cloro-3-nitro-fenil)-1-bencil-prop-2-inil]-carbámico (1,75 g, 4,21 mmol) obtenido en la etapa A en N-metil-pirrolidinona (15 ml), a lo que se le añadió t-butoxido de potasio (944 mg, 8,41 mmol), y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, se diluyó el reactivo con agua, y se extrajo el material orgánico con acetato de etilo. Se lavó el material orgánico resultante con solución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se filtró. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el

compuesto del título (674 mg, 39 %).

$$EM[M+1] = 416(M+1)$$

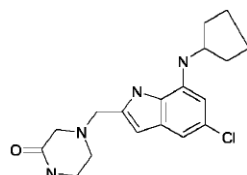
5 Ejemplos de preparación 11 a 23:

Se hicieron reaccionar el compuesto de acetileno disponible comercialmente o los compuestos acetileno obtenidos en los ejemplos de preparación 4 a 9, y los compuestos de yodo obtenidos en los ejemplos de preparación 1 y 2 de la misma manera que en el ejemplo de preparación 10 para dar los compuestos enumerados en la siguiente tabla.



Ejemplo de preparación	R'	R3	Masa [M+1]
11	(S)-1-BOC-pirrolidin-2-ilo	Cl	366
12	(3R, 2S)-1-BOC-3-benciloxi-pirrolidin-2-ilo	Cl	472
13	1-BOC-piperidin-4-ilo	Me	360
14	1-BOC-piperidin-4-ilo	Cl	380
15	1-BOC-piperidin-4-ilo	C(O)OEt	418
16	(R)-1-BOC-amino-2-fenilo etil-1-ilo	Me	396
17	(S)-1-BOC-amino-2-fenilo etil-1-ilo	Cl	416
18	(S)-1-BOC-amino-2-fenilo etil-1-ilo	Me	396
19	THPO-CH ₂ -	Me	291
20	THPO-CH ₂ -	Cl	311
21	THPO-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	324
22	Ciclohexilo	Me	259
23	(S)-N-BOC-2,2-dimetil-oxazolidin-4-ilo	Cl	396

Ejemplo 1: 4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-ilmetil)-piperacin-2-ona



4-(5-Chloro-7-cyclopentylamino-1H-indol-2-ylmethyl)-piperazin-2-one

Etapas A: (5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-il)-metanol

Se disolvió 5-cloro-7-nitro-2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-1H-indol (1,95 g, 6,3 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 20 en metanol (200 ml), a lo que se le añadió ácido toluen-4-sulfónico (0,1 g, 0,6 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, se le añadió a esto bicarbonato de sodio (100 mg, 1,2 mmol), se retiró el disolvente a presión reducida, y se recristalizó el reactivo por el uso de agua y metanol para dar el compuesto del título (1,20 g, 5,30 mmol).

$$EM[M+1] = 227(M+1)$$

Etapas B: 5-cloro-2-yodometil-7-nitro-1H-indol

Se disolvió (5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-il)-metanol (155 mg, 0,68 mmol) obtenido en la etapa A en THF (10 ml), a lo que se le añadieron imidazol (140 mg, 2,0 mmol) y trifenilfosfina (269 g, 1,03 mmol), se añadió a esto yodo (261 mg, 1,03 mmol), y se agitó la mezcla durante 10 minutos. Después de la finalización de la reacción, se retiró el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (130 mg, 66 %).

$$EM[M+1] = 337(M+1)$$

Etapas C: 4-(5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-ilmetil)-piperacin-2-ona

Se disolvió 5-cloro-2-yodometil-7-nitro-1H-indol (130 mg, 0,37 mmol) obtenido en la etapa B en acetonitrilo (10 ml), a lo que se le añadió piperacin-2-ona (111 mg, 1,01 mmol), y se agitó a 80 °C durante 18 horas. Después de la

finalización de la reacción, se retiró el disolvente a presión reducida, y se le añadió a esto agua (20 ml). Se extrajo el material orgánico con acetato de etilo, y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (89 mg, 78 %).

5 EM[M+1] = 309(M+1)

Etapa D: 4-(7-amino-5-cloro-1H-indol-2-ilmetil)-piperacin-2-ona

10 Se disolvió 4-(5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-ilmetil)-piperacin-2-ona (90 mg, 0,29 mmol) obtenido en la etapa C en tetrahidrofurano (3 ml), metanol (3 ml) y agua (3 ml), a lo que se le añadieron cloruro de amonio (156 mg, 2,92 mmol) y hierro en polvo (82 mg, 1,47 mmol), y se agitó a 70 °C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, se filtró el reactivo a través de Cellite y se lavó con tetrahidrofurano (50 ml), y se retiró el disolvente a presión reducida. Se diluyó el reactivo con acetato de etilo (50 ml), se le añadió a esto agua (20 ml), y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó el material orgánico resultante con sulfato de magnesio anhidro, se retiró el disolvente a presión reducida, y se recristalizó el reactivo a partir de diclorometano y hexano para dar el compuesto del título (69 mg, 85 %).

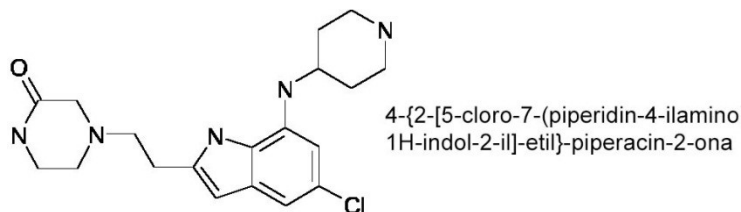
EM[M+1] = 279(M+1)

20 Etapa E: 4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-ilmetil)-piperacin-2-ona

25 Se disolvió 4-(7-amino-5-cloro-1H-indol-2-ilmetil)-piperacin-2-ona (27 mg, 0,10 mmol) obtenida en la etapa D en dicloroetano (10 ml), y ácido acético (10 mg, 0,17 mmol), a continuación se añadieron gota a gota a esto ciclopentanona (0,30 mg, 0,35 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (30 mg, 0,14 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la finalización de la reacción, se diluyó el reactivo con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavó el material orgánico resultante con solución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se retiró el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (15 mg, rendimiento 45 %).

30 EM[M+1] = 347(M+1)

Ejemplo 2: 4-{2-[5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-etil}-piperacin-2-ona



35 Etapa A: éster t-butilico del ácido 4-{5-cloro-2-[2-(3-oxo-piperacin-1-il)-etil]-1H-indol-7-ilamino]-piperidin-1-carboxílico

40 Se hizo reaccionar 5-cloro-7-nitro-2-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etil]-1H-indol obtenido en el ejemplo de preparación 21 de la misma manera que en el ejemplo 1 para dar éster t-butilico del ácido 4-{5-cloro-2-[2-(3-oxo-piperacin-1-il)-etil]-1H-indol-7-ilamino]-piperidin-1-carboxílico.

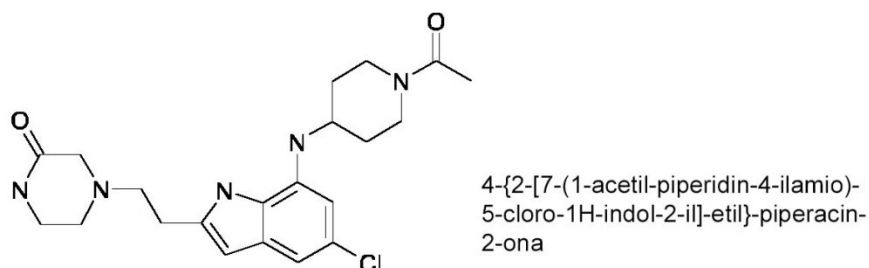
EM[M+1] = 476 (M+1)

45 Etapa B: 4-{2-[5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-etil}-piperacin-2-ona

50 Se disolvió éster t-butilico del ácido 4-{5-cloro-2-[2-(3-oxo-piperacin-1-il)-etil]-1H-indol-7-ilamino]-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,21 mmol) obtenido en la etapa A en diclorometano (3 ml), se le añadió a esto ácido trifluoroacético (3 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, se retiró el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (60 mg, rendimiento 60 %).

EM[M+1] = 376(M+1)

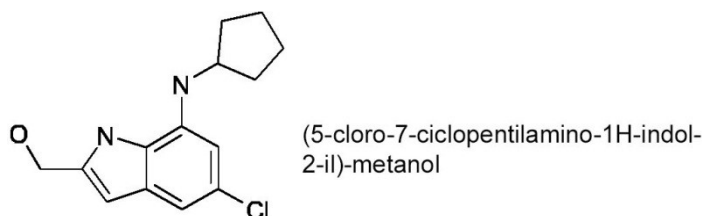
55 **Ejemplo 3: 4-{2-[7-(1-acetil-piperidin-4-ilamino)-5-cloro-1H-indol-2-il]-etil}-piperacin-2-ona**



Se disolvió 4-{2-[5-cloro-7-(piperidin-4-ilamio)-1H-indol-2-il]-etil}-piperacin-2-ona (30 mg, 0,079 mmol) obtenida en el ejemplo 2 en diclorometano (5 ml), a lo que se le añadieron trietilamina (20 mg, 0,20 mmol) y anhídrido acético (20 mg, 0,20 mmol), y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, se retiró el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (16 mg, rendimiento 48 %).

EM[M+1] = 418(M+1)

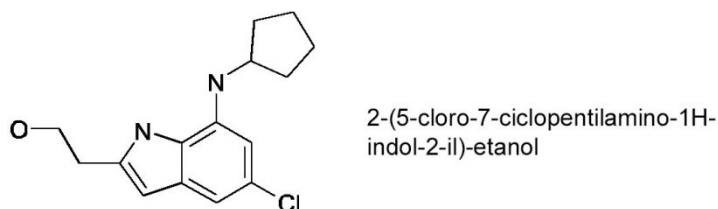
Ejemplo 4: (5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-metanol



Se hicieron reaccionar 5-cloro-7-nitro-2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-1H-indol obtenido en el ejemplo de preparación 20 y ciclopentanona de acuerdo con las etapas D, E y A del ejemplo 1 secuencialmente para dar el compuesto del título.

EM[M+1] = 265(M+1)

Ejemplo 5: 2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-etanol

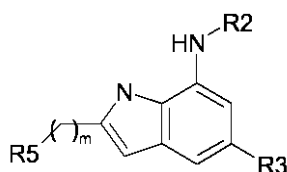


Se hicieron reaccionar 5-cloro-7-nitro-2-(tetrahidro-piran-2-iloxietil)-1H-indol obtenido en el ejemplo de preparación 21 y ciclopentanona de acuerdo con las etapas D, E y A del ejemplo 1 secuencialmente para dar el compuesto del título.

EM[M+1] = 279(M+1)

Ejemplos 6 a 25

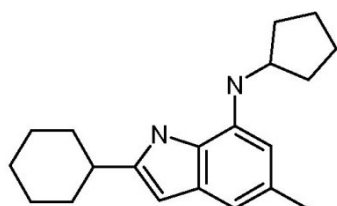
Se hicieron reaccionar los compuestos obtenidos en los ejemplos de preparación 19 a 21, los compuestos de amina disponibles comercialmente y los compuestos de carbonilo disponibles comercialmente de la misma manera que en el ejemplo 1 para dar los compuestos en la siguiente tabla.



Ejemplo	R2	R3	m	R5	Masa
---------	----	----	---	----	------

6	piperidin-4-il-metilo	Me	1	2-oxopiperacin-4-ilo	356
7	tetrahidropiran-4-il-metilo	Me	1	1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo	392
8	ciclopentilo	Me	1	1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo	362
9	tetrahidropiran-4-il-metilo	Me	1	2-oxopiperacin-4-ilo	343
10	tetrahidrofuran-2-il-metilo	Cl	2	3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piracin-1-ilo	469
11	tetrahidropiran-2-il-metilo	Cl	2	3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piracin-1-ilo	483
12	1-metanosulfonil-piperidin-4-ilo	Cl	2	3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piracin-1-ilo	546
13	1-acetil-piperidin-4-ilo	Cl	2	3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piracin-1-ilo	510
14	bencilo	Cl	2	2-oxopiperacin-4-ilo	383
15	tetrahidrofuran-2-il-metilo	Cl	2	2-oxopiperacin-4-ilo	377
16	tetrahidropiran-2-il-metilo	Cl	2	2-oxopiperacin-4-ilo	391
17	tetrahidropiran-4-il-metilo	Cl	1	2-oxopiperacin-4-ilo	377
18	tetrahidropiran-4-ilo	Cl	2	1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo	412
19	ciclopentilo	Cl	2	1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo	396
20	ciclopentilo	Cl	2	3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piracin-1-ilo	453
21	tetrahidropiran-4-il-metilo	Cl	2	1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo	426
22	tetrahidropiran-4-il-metilo	Cl	2	2-oxopiperacin-4-ilo	391
23	tetrahidropiran-4-il-metilo	Cl	2	3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piracin-1-ilo	482
24	tetrahidropiran-4-il-metilo	Cl	2	morfolin-4-ilo	378
25	ciclopentilo	Me	1	morfolin-4-ilo	314

Ejemplo de referencia 26: (2-ciclohexil-5-metil-1H-indol-7-il)-ciclopentil-amina

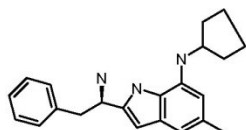


(2-ciclohexil-5-metil-1H-indol-7-il)-
ciclopentil-amina

Se hizo reaccionar 2-ciclohexil-5-metil-7-nitro-1H-indol obtenido en el ejemplo de preparación 22 de acuerdo con las etapas D y E del ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

$$EM[M+1] = 297(M+1)$$

Ejemplo 27: [2-((R)-1-amino-2-fenil-etil)-5-metil-1H-indol-7-il]-ciclopentil-amina



[2-((R)-1-amino-2-fenil-etil)-5-metil-
1H-indol-7-il]-ciclopentil-amina

Etapas A: éster t-butilico del ácido [(R)-1-(7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-2-fenil-etil]-carbámico

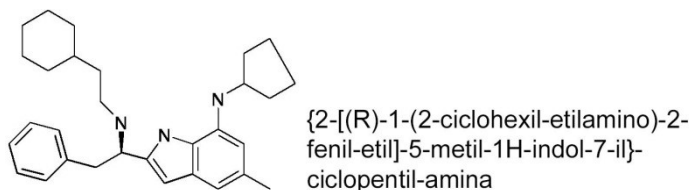
Se hizo reaccionar éster t-butilico del ácido [(R)-1-(5-metil-7-nitro-1H-indol-2-il)-2-fenil-etil]-carbámico obtenido en el ejemplo de preparación 16 de acuerdo con las etapas D y E del ejemplo 1 secuencialmente para dar el compuesto del título.

$$EM[M+1] = 434(M+1)$$

Etapas B: [2-(R)-1-amino-2-fenil-etil]-5-metil-1H-indol-7-il]-ciclopentilamina

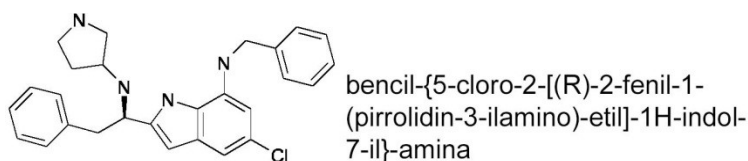
Se hizo reaccionar éster t-butilico del ácido [(R)-1-(7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-2-fenil-etil]-carbámico obtenido en la etapa A de acuerdo con la etapa B del ejemplo 2 para dar el compuesto del título.

$$EM[M+1] = 334(M+1)$$

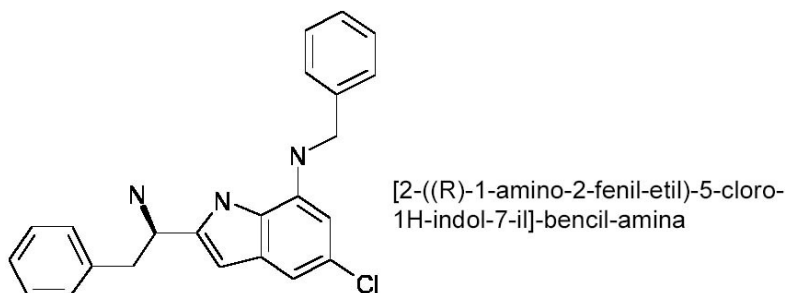
Ejemplo 28: {2-[(R)-1-(2-ciclohexil-etilamino)-2-fenil-etil]-5-metil-1H-indol-7-il}-ciclopentilamina

- 5 Se hicieron reaccionar [2-(R)-1-amino-2-fenil-etil]-5-metil-1H-indol-7-il]-ciclopentilamina obtenida en el ejemplo 27 y ciclohexilo-acetaldehído de acuerdo con la etapa E del ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

$$EM[M+1] = 444(M+1)$$

10 Ejemplo 29: bencil-{5-cloro-2-[(R)-2-fenil-1-(pirrolidin-3-ilamino)-etil]-1H-indol-7-il}-amina

15 Etapa A: [2-((R)-1-amino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-indol-7-il]-bencil-amina



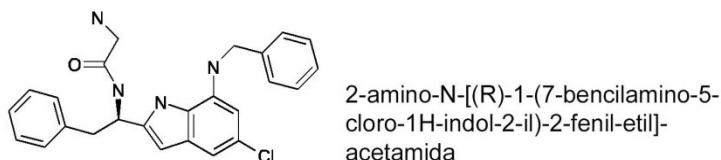
20 Se hicieron reaccionar éster t-butilico del ácido [(R)-1-(5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-il)-2-fenil-etil]-carbámico obtenido en el ejemplo de preparación 10 y benzaldehído de acuerdo con el ejemplo 27 para dar el compuesto del título.

$$EM[M+1] = 376(M+1)$$

Etapa B: bencil-{5-cloro-2-[(R)-2-fenil-1-(pirrolidin-3-ilamino)-etil]-1H-indol-7-il}-amina

- 25 Se hicieron reaccionar el compuesto obtenido en la etapa A y éster t-butilico del ácido 3-oxo-pirrolidin-1-carboxílico de acuerdo con la etapa E del ejemplo 1 y etapa C del ejemplo 2 secuencialmente para dar el compuesto del título.

$$EM[M+1] = 445(M+1)$$

30 Ejemplo 30: 2-amino-N-[(R)-1-(7-bencilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-2-feniletil]-acetamida

35 Etapa A: éster t-butilico del ácido {[(R)-1-(7-bencilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-2-fenil-etil]-carbamoil}-metil}-carbámico

Se disolvió el compuesto [2-((R)-1-amino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-indol-7-il]-bencil-amina (23 mg, 0,061 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo 29 en diclorometano (10 ml), y trietilamina (19 mg, 0,19 mmol), se le añadieron a esto EDC (18 mg, 0,094 mmol) y HOBT (17 mg, 0,13 mmol). Después de la adición de BOC-glicina (16 mg, 0,091 mmol), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de la finalización de la reacción, se le añadió a esto solución de ácido clorhídrico 1 N, y a continuación se extrajo el reactivo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica resultante con bicarbonato de sodio saturado y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se filtró el reactivo, se retiró el disolvente del filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo por cromatografía en

columna para dar el compuesto del título (32 mg, rendimiento 98 %).

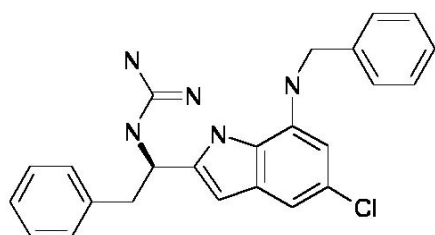
$$EM[M+1] = 533(M+1)$$

5 Etapa B: 2-amino-N-[(R)-1-(7-bencilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-2-feniletil]-acetamida

Se hizo reaccionar el compuesto obtenido en la etapa A de acuerdo con la etapa B del ejemplo 2 para dar el compuesto del título.

10 $EM[M+1] = 433(M+1)$

Ejemplo 31: N-[(R)-1-(7-bencilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-2-fenil-etil]-guanidina



N-[(R)-1-(7-bencilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-2-fenil-etil]-guanidina

15

Etapa A: N-[(R)-1-(7-bencilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-2-fenil-etil]-N',N''-diBOC-guanidina

Se disolvió el compuesto [2-((R)-1-amino-2-fenil-etil)-5-cloro-1H-indol-7-il]-bencil-amina (15 mg, 0,010 mmol) obtenido de la etapa A del ejemplo 29 en acetonitrilo (10 ml), y se le añadieron a esto trietilamina (15 mg, 0,15 mmol) y éster t-butílico del ácido {[(E)-t-butoxicarbonilimino]-pirazol-1-il-metil}-carbámico disponible comercialmente (13 mg, 0,042 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la finalización de la reacción, se retiró el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (17 mg, rendimiento 69 %).

20

25 $EM[M+1] = 618(M+1)$

Etapa B: N-[(R)-1-(7-bencilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-2-fenil-etil]-guanidina

Se hizo reaccionar N-[(R)-1-(7-bencilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-2-fenil-etil]-N',N''-diBOC-guanidina obtenida en la etapa A de acuerdo con la etapa B del ejemplo 2 para dar el compuesto del título.

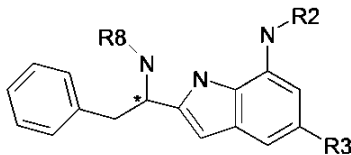
30

$$EM[M+1] = 418(M+1)$$

Ejemplos 32 a 36:

Se realizaron selectivamente los procedimientos de los ejemplos 27 a 31 sobre los compuestos de indol obtenidos en los ejemplos de preparación 16 a 18 y el compuesto de carbonilo disponible comercialmente para dar los compuestos en la siguiente tabla.

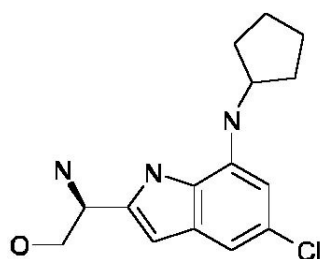
35



40

Ejemplo	R8	*	R2	R3	Masa
32	ciclohexil-metilo	R	ciclopentilo	Me	430
33	2-amino-piridin-3-il-metilo	S	isopentilo	Cl	462
34	3-amino-triazol-4-carbonilo	S	bencilo	Cl	486
35	aminometilcarbonilo	S	isopentilo	Cl	413
36	guanidin-metilcarbonilo	R	bencilo	Cl	475

Ejemplo 37: (S)-2-amino-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-etanol



(S)-2-amino-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-etanol

Etapla A: [5-cloro-2-((S)-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il)-1H-indol-7-il]-ciclopentil-amina

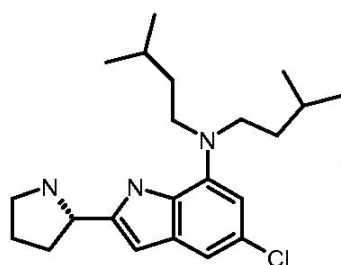
- 5 Se hizo reaccionar éster t-butilico del ácido (S)-4-(5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-il)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico obtenido en el ejemplo de preparación 23 de acuerdo con el ejemplo 27 para dar el compuesto del título.

$$EM[M+1] = 334(M+1)$$

10 Etapla B: (S)-2-amino-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-etanol

- Se disolvió [5-cloro-2-((S)-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il)-1H-indol-7-il]-ciclopentil-amina (30 g, 6,3 mmol) obtenido en la etapa A en metanol (10 ml), se le añadió a esto TFA (2 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiró el disolvente a presión reducida, y se disolvió de nuevo el residuo en metanol (10 ml) y TFA (2 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, se retiró el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (15 mg, rendimiento 57 %).

$$EM[M+1] = 294(M+1)$$

20 **Ejemplo de referencia 38: ((S)-5-cloro-2-pirrolidin-2-il-1H-indol-7-il)-bis-(3-metil-butil)-amina**

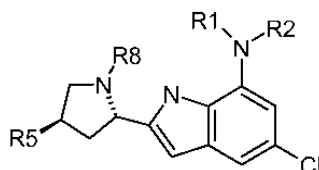
((S)-5-cloro-2-pirrolidin-2-il-1H-indol-7-il)-bis-(3-metil-butil)-amina

- 25 Se hicieron reaccionar (S)-1-BOC-2-(7-nitro-5-cloro-1H-indol-2-il)-pirrolidina obtenida en el ejemplo de preparación 11 e isobutilaldehído de acuerdo con las etapas D y E del ejemplo 1 y etapa B del ejemplo 2 secuencialmente para dar el compuesto del título.

$$EM[M+1] = 376(M+1)$$

30 **Ejemplos de referencia 39 a 46**

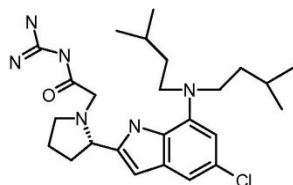
- Se realizaron selectivamente los procedimientos de las etapas D y E del ejemplo 1, etapa B del ejemplo 2, o ejemplo 31 sobre los compuestos obtenidos en los ejemplos de preparación 11 y 12, y los compuestos de carbonilo disponibles comercialmente para dar los compuestos en la siguiente tabla.



Ejemplo de referencia	R5	R8	R1	R2	Masa
39	bencil-O-	NH ₂ -C(=NH)-	H	ciclopentilo	452
40	H	NH ₂ -C(=NH)-	Isopentilo	isopentilo	418
41	H	NH ₂ -C(=NH)-	H	ciclopentilo	346
42	bencil-O-	pirrolidin-3-ilo	H	ciclopentilo	479

43	H	pirrolidin-3-ilo	H	ciclopentilo	373
44	H	2-amino-tiazol-4-ilmetilo	H	ciclopentilo	416
45	H	ciclopentilmetilo	Isopentilo	isopentilo	458
46	H	pirrolidin-3-ilo	isopentilo	isopentilo	445

Ejemplo de referencia 47: N-[2-((S)-2-{7-[bis-(3-metil-butil)-amino]-5-cloro-1H-indol-2-il}-pirrolidin-1-il)-acetil]-guanidina



N-[2-((S)-2-{7-[bis-(3-metil-butil)-amino]-5-cloro-1H-indol-2-il}-pirrolidin-1-il)-acetil]-guanidina

Etapas A: éster metílico del ácido ((S)-2-{7-[bis-(3-metil-butil)-amino]-5-cloro-1H-indol-2-il}-pirrolidin-1-il)-acético

Se disolvió (S)-2-{7-[bis-(3-metil-butil)-amino]-5-cloro-1H-indol-2-il}-pirrolidina (60 mg, 0,16 mmol) obtenida en el ejemplo 38 en DMF (2 ml), a lo que se le añadieron trietilamina (18 mg, 0,16 mmol) y acetato de clorometilo (18 mg, 0,16 mmol), y se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas. Se terminó la reacción por bicarbonato de sodio, se extrajo el reactivo con acetato de etilo, y se secó el material orgánico resultante con sulfato de magnesio anhidro. Se retiró el disolvente a presión reducida, y se aisló el reactivo por TLC prep. para dar el compuesto del título (55 mg, rendimiento 77 %).

Etapas B: ácido ((S)-2-{7-[bis-(3-metil-butil)-amino]-5-cloro-1H-indol-2-il}-pirrolidin-1-il)-acético

Se disolvió éster metílico del ácido ((S)-2-{7-[bis-(3-metil-butil)-amino]-5-cloro-1H-indol-2-il}-pirrolidin-1-il)-acético (53 mg, 0,118 mmol) obtenido en la etapa A en metanol (1 ml), se le añadió a esto metóxido de sodio (4 mg, 0,177 mmol), y se agitó la mezcla a 25 °C durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, se retiró el disolvente a presión reducida, y se purificó el reactivo por TLC prep. para dar el compuesto del título (41,9 mg, rendimiento 82 %).

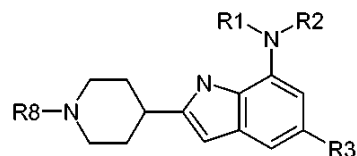
Etapas C: N-[2-((S)-2-{7-[bis-(3-metil-butil)-amino]-5-cloro-1H-indol-2-il}-pirrolidin-1-il)-acetil]-guanidina

Se hicieron reaccionar ácido ((S)-2-{7-[bis-(3-metil-butil)-amino]-5-cloro-1H-indol-2-il}-pirrolidin-1-il)-acético obtenido en la etapa B y sal HCl de guanidina de acuerdo con la etapa A del ejemplo 30 para dar el compuesto del título.

$$EM[M+1] = 475(M+1)$$

Ejemplos de referencia 48 a 54:

Se hicieron reaccionar los compuestos de indol obtenidos en los ejemplos de preparación 13 y 14, y el compuesto de carbonilo disponible comercialmente de acuerdo con las etapas D y E del ejemplo 1 y etapa B del ejemplo 2 secuencialmente para dar los compuestos en la siguiente tabla.



Ejemplo de referencia	R8	R1	R2	R3	Masa
48	H	H	ciclopentilo	Cl	318
49	H	H	tetrahidropiran-4-ilo	Cl	334
50	H	H	ciclopentilo	Me	298
51	acetilo	H	ciclopentilo	Me	340
52	H	H	tetrahidropiran-4-ilo	Me	314
53	H	tetrahidropiran-4-ilo	tetrahidropiran-4-ilo	Me	398
54	acetilo	H	tetrahidropiran-4-ilo	Me	356

Ejemplo de referencia 55: [5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-2-piperidin-4-il-1H-indol-7-il]-(tetrahidropiran-4-il)-amina

Etapas A: ácido 2-(1-t-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico

Se disolvió éster etílico del ácido 2-(1-t-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico (230 mg, 0,55 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 15 en una solución de mezcla de THF (3 ml), MeOH (3 ml) y agua (3 ml), y se le añadió a esto NaOH 1 N (2 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la finalización de la reacción, se le añadieron a esto HCl 0,5 N (6 ml) y agua (20 ml) para recrystalizar, y se filtró el reactivo para dar el compuesto del título (196 mg, rendimiento 91 %).

$$EM[M+1] = 390(M+1)$$

Etapa B: éster t-butilico del ácido 4-(5-hidroximetil-7-nitro-1H-indol-2-il)-piperidin-1-carboxílico

Se disolvió ácido 2-(1-t-butoxicarbonil-piperidin-4-il)-7-nitro-1H-indol-5-carboxílico (196 mg, 0,50 mmol) obtenido en la etapa A en THF (15 ml), se le añadieron a esto N-metilmorfolina (52,8 mg, 0,52 mmol) y isobutilcloroformiato (71,3 mg, 0,52 mmol) a -15 °C, y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Después de la finalización de la reacción, se añadió borohidruro de sodio (59,5 mg, 1,57 mmol) al reactivo, y se le añadió lentamente a esto metanol (2 ml), y a continuación se agitó la mezcla durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, se le añadió a esto solución de ácido clorhídrico 1 N, se extrajo el reactivo con acetato de etilo, y se secó el material orgánico resultante con sulfato de magnesio anhidro. Se retiró el disolvente del filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (85 mg, rendimiento 45 %).

$$EM[M+1] = 376(M+1)$$

Etapa C: éster t-butilico del ácido 4-[5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-7-nitro-1H-indol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

Se disolvió éster t-butilico del ácido 4-(5-hidroximetil-7-nitro-1H-indol-2-il)-piperidin-1-carboxílico (85 mg, 0,22 mmol) obtenido en la etapa B en THF (10 ml), a lo que se le añadieron 1,1-dioxo-tiomorfolina (90 mg, 0,67 mmol) y trifenilfosfina (119 mg, 0,45 mmol), se le añadió a esto yodo (115 mg, 0,45 mmol), y se agitó la mezcla durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, se le añadió a esto solución de bicarbonato de sodio, se extrajo el reactivo con acetato de etilo, y se secó el material orgánico resultante con sulfato de magnesio anhidro. Se retiró el disolvente del filtrado a presión reducida, y se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (49 mg, rendimiento 44 %).

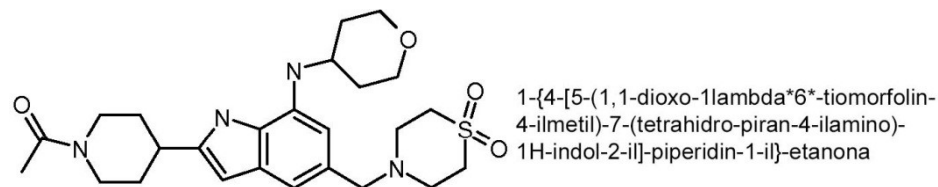
$$EM[M+1] = 493(M+1)$$

Etapa D: [5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-2-piperidin-4-il-1H-indol-7-il]-(tetrahidropiran-4-il)-amina

Se hicieron reaccionar éster t-butilico del ácido 4-[5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-7-nitro-1H-indol-2-il]-piperidin-1-carboxílico obtenido en la etapa C y tetrahidropiran-4-ona de acuerdo con las etapas D y E del ejemplo 1, y etapa B del ejemplo 2 para dar el compuesto del título.

$$EM[M+1] = 461(M+1)$$

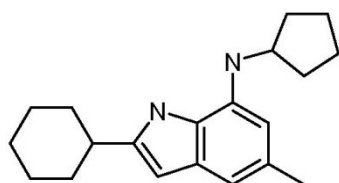
Ejemplo de referencia 56: 1-{4-[5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-7-(tetrahidropiran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-piperidin-1-il}-etanona



Se hicieron reaccionar [5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-2-piperidin-4-il-1H-indol-7-il]-(tetrahidropiran-4-il)-amina obtenida en el ejemplo de referencia 55 y anhídrido acético de acuerdo con el ejemplo 3 para dar el compuesto del título.

$$EM[M+1] = 489(M+1)$$

Ejemplo de referencia 57: (2-ciclohexil-5-metil-1H-indol-7-il)-ciclopentil-amina



(2-ciclohexil-5-metil-1H-indol-7-il)-
ciclopentil-amina

Se hicieron reaccionar 2-ciclohexil-5-metil-7-nitro-1H-indol obtenido en el ejemplo de preparación 22 y ciclopentanona de la misma manera que en las etapas D y E del ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

EM[M+1] = 297(M+1)

Ejemplo experimental 1: Medidas y análisis de los compuestos de ejemplo para determinar el efecto protector sobre hepatocitos frente a las sustancias que provocan toxicidad en hepatocitos.

Diversos ataques endógenos/exógenos sobre células desencadenan los mecanismos de muerte celular lo que se clasifica ampliamente en dos tipos, es decir, apoptosis o necrosis. Usando estos mecanismos de muerte celular, en el presente ejemplo experimental, se trataron hepatocitos primarios aislados de ratas con fármacos que se demostró clínicamente que daban como resultado graves efectos secundarios de toxicidad en hepatocitos o diversos productos químicos que derivan en muerte celular, y se estimaron los compuestos sintetizados en los ejemplos para determinar sus efectos protectores, después de 24 - 48 horas. Las sustancias usadas para provocar la muerte de hepatocitos incluyen CCl_4 , ActD, H_2O_2 , doxorubicina, Ab anti-Fas/actinomicina D, acetaminofeno, EtOH, CdCl_2 , palmitato, estearato, ciclofosfamida, terfenadina, diclofenac, simvastatina y adefovir. Se aislaron hepatocitos primarios usando el procedimiento de Seglen PO (Experimental Cell Research 74 (1972), pp. 450-454). En resumen, se aislaron hepatocitos de acuerdo con el procedimiento de perfusión de colagenasa en dos etapas, y se retiraron las células muertas por centrifugación a velocidad baja (500 rpm) durante 10 min usando gradiente Percoll (Kreamer BL *et al.*, In Vitro Cellular & Developmental Biology 22 (1986), pp. 201-211). Durante esta etapa, se mantuvo la viabilidad de las células a un 90 % o superior. Se suspendieron las celdas en medio HepatoZYME (Gibco BRL), y se contó el número de células. Se plaquearon $1,5 \times 10^4$ células en 100 μl en la placa de 96 pocillos recubiertos con colágeno (BD Biocoat), y se adhirieron en el fondo durante 3 - 4 horas.

Para evaluar el efecto protector de hepatocitos, se pretrataron las células adheridas anteriores con los compuestos de ejemplo durante 30 min. En este momento, se diluyó en serie la concentración de los compuestos de ejemplo 2 veces o 3 veces durante 5 etapas comenzando a partir de 30 μM , 10 μM o 1 μM dependiendo de los experimentos, y se ajustó la concentración final de DMSO a un 0,2 %. 30 min después del tratamiento por los compuestos, se trataron las células por las sustancias que provocan la muerte de hepatocitos o fármacos hepatotóxicos a las concentraciones indicadas en la tabla 1. Después de 24 - 48 horas, se determinó la viabilidad de las células para estimar el efecto protector de hepatocitos. Se determinó la viabilidad de las células usando el procedimiento WST-1 (MK-400, Takeda) por la absorbancia a 440 nm. Los efectos protectores de hepatocitos de los compuestos de ejemplo se representaron por " CE_{50} " que se calculó a partir de valores medidos. " CE_{50} " en el presente documento quiere decir la concentración del compuesto a la que se observa un 50 % del efecto protector máximo en el experimento.

Preferentemente, la CE_{50} del compuesto de ejemplo es de 30 μM o menos, más preferentemente, 10 μM o menos, y en especial preferentemente, de 1,0 μM o menos. La tabla 1 muestra CE_{50} de los compuestos de ejemplo representativos frente al tratamiento con doxorubicina.

[Tabla 1]

Ejemplo	CE_{50} (μM)	Ejemplo	CE_{50} (μM)	Ejemplo	CE_{50} (μM)
1	0,16	3	0,27	7	0,44
8	0,24	9	0,25	12	0,6
13	1,8	14	0,30	18	0,24
19	0,27	22	0,90	48	0,21

Ejemplo experimental 2: Efectos protectores cuando se trató tBHP (hidroperóxido de *terc*-butilo; t-BuOOH) sobre hepatocitos y otras células derivadas de diversos tejidos

1) Efecto protector cuando se trató tBHP sobre hepatocitos primarios

Se aislaron hepatocitos de acuerdo con el mismo procedimiento que el ejemplo experimental 1, se suspendieron en medio DMEM (Gibco + FBS al 10 % + 1 $\times$ antibióticos) y se distribuyeron en la placa. Después de 24 h desde la distribución de los hepatocitos, se diluyeron en serie los compuestos 3 veces hasta la concentración final de 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1 μM , por lo que se pretrataron las células durante 30 min. Se trataron las células con tBHP a la

concentración final de 300 μM , y se determinaron los efectos protectores después de 1 hora. Como en el ejemplo experimental 1, después del tratamiento con WST-1 (Takeda, 10 μl) durante 1,5 horas, se calcularon los valores de CE_{50} por mediciones de absorbancia a 440 nm usando SpectraMax (Molecular Device).

5 2) Efecto protector cuando se trató tBHP sobre células pancreáticas (Linm5F)

Para determinar el efecto protector sobre células pancreáticas, se plaquearon células Linm5F, una especie de células beta, en una placa de 96 pocillos en la cantidad de 2×10^4 células/pocillo, y se incubaron durante 24 horas. Se diluyeron en serie los compuestos del ejemplo 3 veces hasta la concentración final de 30, 10, 3, 1, 0,3 y 0,1 μM , por lo que se trató cada pocillo durante 1 hora. Se trataron las células con tBHP a la concentración final de 400 μM , y se incubaron además durante 5 horas. Se determinaron los efectos protectores usando el procedimiento SRB (proteína sulforrodamina B) en el que se tiñe la cantidad total de proteína celular. En resumen, se incubaron las células durante 5 horas, se añadieron 50 μl de solución de formaldehído al 4 % a cada pocillo para fijar las células, y se almacenaron durante aproximadamente 30 min a temperatura ambiente. Después de desechar el medio, se lavó cada pocillo con agua destilada 2 - 3 veces, y se secó la placa en un horno a 50 °C. Se añadieron 50 μl de solución SRB a cada pocillo, y se dispuso la placa durante aproximadamente 30 min a temperatura ambiente. Después de retirar la solución SRB, se lavó la placa con solución de ácido acético al 1 % 2 - 3 veces. Después de secar la placa en un horno a 50 °C, se añadieron 100 μl de Tris 10 mM para eluir SRB que estaba tiñendo la proteína intracelular. Se midió la absorbancia a 590 nm y 650 nm usando SpectraMax, y se restó la absorbancia a 650 nm de la absorbancia a 590 nm para calcular el valor de CE_{50} .

3) Efecto protector cuando se trató tBHP sobre células cardíacas (H9C2, cardiomiocito de rata blanca)

Para evaluar el efecto protector sobre células cardíacas, se plaquearon células H9C2 en placas en la cantidad de $1,5 \times 10^4$ células/pocillo, y se incubaron durante 24 horas. Se diluyeron en serie los compuestos del ejemplo 3 veces hasta las concentraciones finales de 30, 10, 3, 1, 0,3 y 0,1 μM , por lo que se trató cada pocillo durante 45 min. Se trataron las células con tBHP a la concentración final de 400 μM , y se incubaron durante 2 horas. Se determinó el efecto protector de cada compuesto usando el mismo procedimiento SRB que en Linm5F del 2) mencionado anteriormente.

4) Efecto protector cuando se trató tBHP sobre células renales (LLC-PK1)

Para determinar el efecto protector sobre células renales, se distribuyeron 4×10^4 células en cada pocillo, y se incubaron durante 24 horas. Se trataron las células con los compuestos de ejemplo a la concentración final de 30, 10, 3, 1, 0,3 y 0,1 μM , y se incubaron durante 30 minutos. Se trataron las células con tBHP 400 μM y se incubaron además durante 6 horas. Se determinó el efecto protector de cada compuesto usando el mismo procedimiento SRB que en Linm5F del 2) mencionado anteriormente.

5) Efecto protector cuando se trató tBHP sobre condrocitos

Para determinar el efecto protector sobre condrocitos, se aislaron condrocitos de las 2 patas traseras de ratas SD de 16 semanas (peso corporal: 450 - 460 g). El procedimiento de aislamiento fue como sigue. Se transfirió cartílago aislado de las regiones de rodilla de patas traseras de rata a una placa de 100 pi que contenía PBS (+ 1 $\times$ antibióticos). Se mantuvo PBS a 4 °C en un baño de hielo. Se cambió PBS por uno nuevo y se centrifugó a 1.000 rpm. Después de la retirada de PBS, se añadieron 3 ml de 1 $\times$ tripsina (Gibco) a la temperatura de 37 °C y se siguió del tratamiento durante 15 min. Se desechó el sobrenadante después de la centrifugación y se lavó de nuevo con PBS. Se desechó el sobrenadante después de la centrifugación. Después de la adición de collagenasa al 0,2 % (Worthington, tipo II) a las mismas, se aislaron las células por incubación durante la noche en una incubadora rotatoria a 37 °C. Se centrifugó la solución celular filtrada y se desechó el sobrenadante. Después del lavado con PBS, se suspendieron las células en 10 ml de DMEM/F-12 (Gibco, FBS al 10 %). Se distribuyeron 2×10^4 células a cada pocillo y se incubaron durante 24 horas. Se diluyeron en serie los compuestos de ejemplo 3 veces hasta las concentraciones finales de 30, 10, 3, 1, 0,3 y 0,1 μM , por lo que cada pocillo se trató durante 1 hora. Se trataron las células con tBHP a la concentración final de 500 μM , y se incubaron durante 3 horas. Se determinó el efecto protector de cada compuesto usando el mismo procedimiento de tinción SRB que en Linm5F del 2) mencionado anteriormente.

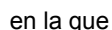
6) Efecto protector cuando se trató tBHP sobre células cerebrales (SK-N-MC)

Para evaluar el efecto protector sobre células cerebrales, se distribuyeron 2×10^4 células cerebrales en una placa de 96 pocillos usando medio DMEM (Gibco, FBS al 10 %), y se incubaron durante 24 horas. Se diluyeron en serie los compuestos del ejemplo 3 veces hasta las concentraciones finales de 30, 10, 3, 1, 0,3 y 0,1 μM , por lo que se trató cada pocillo durante 1 hora. Se trataron las células con tBHP a la concentración final de 400 μM , y se incubaron durante 6 horas. Se tomaron 50 μl de medio de cada pocillo para proceder con el ensayo LDH (Promega). En el ensayo LDH, se mezclaron 50 μl de medio con 50 μl de solución de ensayo. Después de la reacción durante 30 min a temperatura ambiente, se midió la absorbancia a 490 nm usando SpectraMax (Molecular Device).

Aplicabilidad industrial

- 5 Como se demuestra en los resultados anteriores, el compuesto novedoso de acuerdo con la presente invención no solo presenta los efectos para hepatoprotección y mejora funcional hepática, sino que también puede ser útil para la prevención y tratamiento de hepatopatías crónicas tales como esteatosis hepática, fibrosis hepática, hepatocirrosis, etc. y hepatopatías agudas/crónicas tales como hepatitis, etc. provocadas por virus o fármacos. El compuesto de la presente invención también presenta la eficacia inhibidora de necrosis en células del páncreas, riñón, cerebro, cartílago y corazón.
- 10 Por lo tanto, el compuesto de la presente invención puede ser útil en la prevención y tratamiento de necrosis y enfermedades asociadas.

5



n indica un número de 0 a 2:

R2 representa alquilo C₁-C₆ o -(CH₂)_n-A-R6, en el que A representa cicloalquilo C₄-C₈, o representa heterociclilo o heteroarilo de 4 a 8 miembros de los que cada uno tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o representa arilo de 6 a 10 miembros, R6 representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, nitrilo, nitro, -C(O)-R7 o -SO₂R7, y R7 representa alquilo C₁-C₆ o alilo, o representa arilo de 6 a 10 miembros, o representa heterociclilo o heteroarilo de 4 a 8 miembros de los que cada uno tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N y S, y está opcionalmente sustituido con oxo;

R4 representa hidrógeno o XR8R9, en el que X representa CH o N, R8 y R9 independientemente entre sí representan hidrógeno o Z-R10, Z representa $-(CH_2)_n-$, $-C(O)-$, $-C(O)(CH_2)_n-$ o $-(CH_2)_nC(O)-$, R10 representa hidrógeno, amino, cicloalquilo C_3-C_6 o $-(NH)_rC(=NH)NH_2$, o representa heteroarilo o heterociclilo de 4 a 8 miembros de los que cada uno tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y r indica un número de 0 o 1;

y

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

n indica un número de 0 a 2:

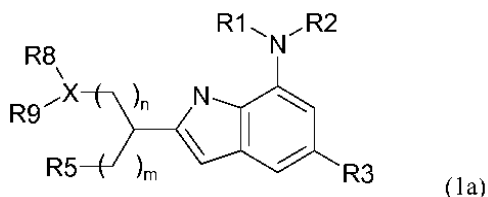
R2 representa alquilo C₁-C₆ o -(CH₂)_n-A-R6, donde A representa cicloalquilo C₄-C₆, o representa heterocíclico o heteroarilo de 5 o 6 miembros de los que cada uno tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o representa arilo de 6 a 10 miembros, R6 representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, halógeno, hidroxilo, -C(O)-R7 o -SO₂R7, y R7 representa alquilo C₁-C₆, o representa arilo de 6 a 10 miembros, o representa heterocíclico o heteroarilo de 5 o 6 miembros de los que cada uno tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N y S, y está opcionalmente sustituido con oxo:

R4 representa hidrógeno o XR8R9, en el que X representa CH o N, R8 y R9 independientemente entre sí

representan hidrógeno o Z-R10, Z representa $-(CH_2)_n-$, $-C(O)-$, $-C(O)(CH_2)_n-$ o $-(CH_2)_nC(O)-$, R10 representa hidrógeno, amino, cicloalquilo C_3-C_6 o $-(NH)_rC(=NH)NH_2$, o representa heteroarilo o heterociclilo de 4 a 8 miembros de los que cada uno tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y está opcionalmente sustituido con amino, y r indica un número de 0 o 1;

R5 representa hidroxi o arilo de 6 a 10 miembros, o representa $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 9 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente contiene oxo y está opcionalmente sustituido con halogeno-alquilo C_1-C_6 .

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es la siguiente fórmula (1a):



en la que X, m, n, R1, R2, R3, R5, R8 y R9 son iguales a como se define en la reivindicación 1.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

preferentemente en el que R1 es hidrógeno, isopentilo o tetrahidropirano.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R2 es alquilo C_1-C_6 o $-(CH_2)_n$ -A-R6, en el que n indica un número de 0 a 2, A representa cicloalquilo C_4-C_6 , o representa heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y O, o representa fenilo, R6 representa hidrógeno, $-C(O)-R7$ o $-SO_2R7$, y R7 representa alquilo C_1-C_3 ;

preferentemente en el que R2 es isopentilo, ciclopentilo, bencilo, tetrahidropirano, tetrahidropiran-4-ilmetilo, 1-acetil-piperidina, tetrahidropiran-2-ilmetilo o piperidin-4-ilmetilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R3 es hidrógeno, halógeno o $-(CH_2)_n$ -R7, en el que n indica un número de 0 a 2, R7 representa alquilo C_1-C_6 , o representa heterociclilo de 5 o 6 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N y S, y está opcionalmente sustituido con oxo;

preferentemente en el que R3 es hidrógeno, metilo, cloro o 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilmetilo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R5 es hidroxi, arilo de 6 a 10 miembros, o $-(CH_2)_n$ -heterociclilo de 4 a 9 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, y opcionalmente contiene oxo y está opcionalmente sustituido con halogeno-alquilo C_1-C_3 , en el que n indica un número de 0 a 2;

preferentemente en el que R5 es hidroxi, 1,1-dioxotiomorfolina, 2-oxopiperacina, 3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piracin-1-ilo, morfolina o fenilo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R8 es hidrógeno o Z-R10, en el que Z representa $-(CH_2)_n-$, $-C(O)-$, $-C(O)(CH_2)_n-$ o $-(CH_2)_nC(O)-$, n indica un número de 0 a 2, R10 representa hidrógeno, amino, cicloalquilo C_4-C_6 o $-(NH)_rC(=NH)NH_2$, o representa heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros de los que cada uno tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N y S, y está opcionalmente sustituido con amino, y r indica un número de 0 o 1;

o en el que R8 es hidrógeno, ciclohexil-etilo, 2-amino-piridin-3-ilmetilo, pirrolidina, 3-amino-triazol-5-carbonilo, aminometil-carbonilo, $NH_2(NH=)C-$, $NH_2(NH=)C-NH-CH_2-C(O)-$, 2-amino-tiazol-4-ilmetilo, ciclopentil-metilo, $NH_2(NH=)C-NH-C(O)-CH_2-$ o acetilo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (1) se selecciona del siguiente grupo:

4-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-ilmetil)-piperacin-2-ona;

4-{2-[5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-etil}-piperacin-2-ona;

4-{2-[7-(1-acetil-piperidin-4-ilamino)-5-cloro-1H-indol-2-il]-etil}-piperacin-2-ona;

- (5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-metanol;
- 2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-etanol;
- 5 4-{5-metil-7-[(piperidin-4-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-ilmetil}-piperacin-2-ona;
- [2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-ilmetil)-5-metil-1H-indol-7-il]-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amina;
- ciclopentil-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-ilmetil)-5-metil-1H-indol-7-il]-amina;
- 10 4-[5-metil-7-(tetrahidropiran-4-ilmetilamino)-1H-indol-2-ilmetil]-piperacin-2-ona;
- {5-cloro-2-[2-(3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piracin-1-il)-etil]-1H-indol-7-il}-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-amina;
- 15 {5-cloro-2-[2-(3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piracin-1-il)-etil]-1H-indol-7-il}-(tetrahidropiran-2-ilmetil)-amina;
- {5-cloro-2-[2-(3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piracin-1-il)-etil]-1H-indol-7-il}-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-amina;
- 20 1-(4-{5-cloro-2-[2-(3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piracin-1-il)-etil]-1H-indol-7-il}-piperidin-1-il)-etanona;
- 25 4-[2-(7-bencilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-etil]-piperacin-2-ona;
- 4-(2-{5-cloro-7-[(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-il)-etil]-piperacin-2-ona;
- 4-(2-{5-cloro-7-[(tetrahidropiran-2-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-il)-etil]-piperacin-2-ona;
- 30 4-{5-cloro-7-[(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-ilmetil}-piperacin-2-ona;
- {5-cloro-2-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-etil]-1H-indol-7-il}-(tetrahidropiran-4-il)-amina;
- 35 {5-cloro-2-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-etil]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina;
- {5-cloro-2-[2-(3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piracin-1-il)-etil]-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina;
- {5-cloro-2-[2-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-etil]-1H-indol-7-il}-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amina;
- 40 4-(2-{5-cloro-7-[(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-il)-etil}-piperacin-2-ona;
- {5-cloro-2-[2-(3-trifluorometil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piracin-1-il)-etil]-1H-indol-7-il}-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amina;
- 45 [5-cloro-2-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-indol-7-il}-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-amina;
- ciclopentil-(5-metil-2-morfolin-4-ilmetil-1H-indol-7-il)-amina;
- 50 [2-((R)-1-amino-2-fenil-etil)-5-metil-1H-indol-7-il]-ciclopentil-amina;
- {2-[(R)-1-(2-ciclohexil-etilamino)-2-fenil-etil]-5-metil-1H-indol-7-il}-ciclopentilamina;
- bencil-(5-cloro-2-[(R)-2-fenil-1-(pirrolidin-3-ilamino)-etil]-1H-indol-7-il)-amina;
- 55 2-amino-N-[(R)-1-(7-bencilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-2-feniletil]-acetamida;
- N-[(R)-1-(7-bencilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-2-fenil-etil]-guanidina;
- 60 {2-[(R)-1-(ciclohexilmetil-amino)-2-fenil-etil]-5-metil-1H-indol-7-il}-ciclopentil-amina;
- (2-{(S)-1-[(2-amino-piridin-3-ilmetil)-amino]-2-fenil-etil}-5-cloro-1H-indol-7-il)-(3-metil-butil)-amina;
- [(S)-1-(7-bencilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-2-fenil-etil]-amida del ácido 3-amino-4H-[1,2,4]triazol-4-carboxílico;
- 65 2-amino-N-{(S)-1-[5-cloro-7-(3-metil-butilamino)-1H-indol-2-il]-2-fenil-etil}-acetamida;

N-[(R)-1-(7-bencilamino-5-cloro-1H-indol-2-il)-2-fenil-etil]-2-guanidino-acetamida; y

(S)-2-amino-2-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-etanol.

5 10. Una composición para su uso en la prevención o tratamiento de necrosis y enfermedades asociadas a necrosis, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de indol, una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1 como ingrediente activo conjuntamente con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable;

10 preferentemente en la que la necrosis y enfermedades asociadas a necrosis se seleccionan del grupo que consiste en hepatopatía aguda/crónica, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad isquémica, diabetes, pancreatitis, septicemia bacteriana/vírica, procolitis necrosante, fibrosis quística, artritis reumatoide, artritis degenerativa, nefropatía, infección bacteriana, infección vírica, esclerosis múltiple, leucemia, linfoma, síndrome de dificultad respiratoria neonatal, asfixia, tuberculosis, endometriosis, angiaestenia, psoriasis, eritema pernio, complicaciones del tratamiento con esteroides, gangrena, úlceras por presión, hemoglobiuria, quemaduras, hipertermia, enfermedad de Crohn, celiaquía, síndrome compartimental, lesión de la médula espinal, glomerulonefritis, distrofia muscular, metabolopatía hereditaria, enfermedad micoplasmal, carbunco, enfermedad de Andersen, mitocondriopatía congénita, fenilcetonuria, infarto placentario, sífilis y necrosis aséptica; o

20 en la que la necrosis y enfermedades asociadas a necrosis están provocadas por un fármaco y sustancia tóxica, y se seleccionan del grupo que consiste en la necrosis asociada con alcoholismo, la exposición a o administración o autoadministración de cocaína, fármaco, antibiótico, agente antineoplásico, adriamicina, puromicina, bleomicina, AINE, ciclosporina, toxina química, gas tóxico, producto agroquímico, metal pesado o lesión debida a la exposición a radioactividad/UV y necrosis asociada a la misma.

25 11. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, que es para hepatoprotección, mejora funcional hepática y prevención o tratamiento de hepatopatía; preferentemente

30 en la que la hepatopatía se selecciona del grupo que consiste en trasplante de hígado, esteatosis hepática alcohólica o no alcohólica, fibrosis hepática, hepatocirrosis y hepatitis provocada por virus o fármaco; o

en la que la hepatopatía es hepatopatía aguda/crónica alcohólica; o

35 en la que la hepatopatía es esteatosis hepática inducida por ácidos grasos o hepatopatía aguda/crónica derivada de esteatosis hepática; o

en la que la hepatopatía está mediada por especies reactivas del oxígeno (ROS) o metal pesado.

40 12. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, que se coadministra con un agente profiláctico o terapéutico para necrosis y enfermedades asociadas a necrosis inducidas por fármacos;

45 preferentemente en la que el agente profiláctico o terapéutico para necrosis y enfermedades asociadas a necrosis inducidas por fármacos se selecciona del grupo que consiste en antibiótico, agente antineoplásico, agente antivírico, antinfecioso, agente antiinflamatorio, anticoagulante, agente de mejora de lípidos, inhibidor de la muerte celular, agente antihipertensivo, agente antidiabético/antiobesidad, agente terapéutico para cardiopatología, agente terapéutico para enfermedad neurodegenerativa, agente antienvjecimiento y agente terapéutico para metabolopatías.

50 13. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, que se coadministra con un agente seleccionado del grupo que consiste en promotor de regeneración de hepatocitos, adyuvante funcional hepático, agente antivírico, inmunosupresor e inhibidor de fibrosis.

55 14. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la enfermedad neurodegenerativa es demencia, enfermedad de Parkinson o enfermedad de Huntington; o

en la que la enfermedad isquémica es cardiopatía, lesión por reperfusión, apoplejía isquémica o lesión isquémica; o

60 en la que la diabetes está provocada por una sustancia destructora de células pancreáticas, complicaciones diabéticas o vasculopatía diabética, preferentemente

en la que la diabetes está mediada por virus, hiperglucemia, ácido graso, dieta, toxina o estreptozotocina.

65 15. Un procedimiento de preparación de una composición para su uso en la prevención o tratamiento de necrosis y enfermedades asociadas a necrosis, que comprende la etapa de mezclar el compuesto de indol, una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la reivindicación 1 como ingrediente

activo conjuntamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable.