

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 216**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07796360 .1**

96 Fecha de presentación: **22.06.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2035429**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.03.2009**

54 Título: **[d]Piracin-7-onas condensadas**

30 Prioridad:

22.06.2006 US 815717 P
21.06.2007 US 820887

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

19.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

19.12.2012

73 Titular/es:

CEPHALON, INC. (100.0%)
41 MOORES ROAD P.O. BOX 4011
FRAZER, PA 19355, US

72 Inventor/es:

BECKNELL, NADINE C. y
HUDKINS, ROBERT L.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 393 216 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

[d]Piracin-7-onas condensadas

Campo de la invención

5 La presente invención está dirigida a nuevos compuestos policíclicos y al uso de los mismos. Más particularmente, la presente invención se refiere a nuevos compuestos policíclicos y a su uso, por ejemplo, para la inhibición de la actividad cinasa de proteínas.

Antecedentes de la invención

10 Las cinasas de proteínas juegan un papel crítico en el control del crecimiento y la diferenciación celular. Se ha demostrado que la expresión aberrante o las mutaciones en las cinasas de proteínas dan lugar a una proliferación celular incontrolada, tal como un crecimiento tumoral maligno, y a varios defectos en los procesos de desarrollo, incluyendo la migración y la invasión celular, y la angiogénesis. Las cinasas de proteínas son por lo tanto críticas para el control, la regulación y la modulación de la proliferación celular en las enfermedades y alteraciones asociadas con la proliferación celular anormal. Las cinasas de proteínas también se han implicado como objetivos en alteraciones del sistema nervioso central tales como la enfermedad de Alzheimer, alteraciones inflamatorias tales como la psoriasis, enfermedades óseas tales como la osteoporosis, aterosclerosis, restenosis, trombosis, alteraciones metabólicas tales como la diabetes y enfermedades infecciosas tales como infecciones víricas y fúngicas.

20 Una de las vías más estudiada habitualmente que implica la regulación por cinasas es la señalización celular desde receptores de la superficie celular hacia el núcleo. Generalmente, la función de cada receptor está determinada por su patrón de expresión, la disponibilidad del ligando y la matriz de vías descendentes de transducción de señales que son activadas por un receptor en particular. Un ejemplo de esta vía incluye una cascada de cinasas en la que los miembros cinasas de tirosinas del receptor del factor de crecimiento proporcionan señales mediante la fosforilación de otras cinasas tales como la cinasa de tirosina Src, y las familias de cinasa de serina/treonina de Raf, Mek y Erk. Cada una de estas cinasas está representada por varios miembros de la familia que juegan papeles relacionados pero funcionalmente distintos. La pérdida de regulación de la vía de señalización del factor de crecimiento es una aparición frecuente en el cáncer, así como en otros estados patológicos. Fearon, Genetic Lesions in Human Cancer, Molecular Oncology, 1996, 143-178.

30 El documento WO2006040451 desvela derivados del 9H-pirido[2,3-b]indol, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso de dichos compuestos para la elaboración de un medicamento usado en el tratamiento o la prevención de cánceres, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, accidentes cerebrovasculares, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), infecciones víricas, enfermedades autoinmunes y alteraciones neurodegenerativas.

35 Una vía de señalización del receptor de cinasa de tirosinas incluye la cinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Se ha demostrado que la unión del VEGF al receptor VEGFR2 afecta a la proliferación celular. Por ejemplo, la unión del VEGF al receptor VEGFR-2/flt-1, que es expresado principalmente en células endoteliales, da como resultado la dimerización del receptor y el inicio de una compleja cascada que da como resultado el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (Korpelainen y Alitalo, Curr. Opin. Cell. Biol. 1998, 10, 159). La supresión de la formación de nuevos vasos sanguíneos mediante la inhibición de la cinasa de tirosina del VEGFR tendría utilidad en varias enfermedades, incluyendo el tratamiento de tumores sólidos, en la retinopatía diabética y en otros síndromes neovasculares intraoculares, en la degeneración macular, la artritis reumatoide, la psoriasis y la endometriosis.

45 También se ha demostrado que las señales mediadas por las cinasas controlar el crecimiento celular, la muerte y la diferenciación celular en la célula mediante la regulación de los procesos del ciclo celular. La progresión a través del ciclo celular eucariota está controlada por una familia de cinasas denominada cinasas dependientes de ciclina (CDKs). La pérdida del control de la regulación de las CDK es un hecho frecuente en enfermedades hiperproliferativas y en el cáncer.

50 Los inhibidores de las cinasas implicadas en la mediación o en el mantenimiento de estados patológicos en particular representan nuevas terapias para estas alteraciones. Algunos ejemplos de dichas cinasas incluyen la inhibición de las Src, raf y las cinasas dependientes de ciclinas (CDK) 1, 2 y 4 en el cáncer, de la cinasa CDK2 o PDGF-R en la restenosis, de las cinasas CDK5 y GSK3 en Alzheimeres, de la cinasa c-Src en osteoporosis, de la cinasa GSK-3 en la diabetes de tipo 2, de la cinasa p38 en la inflamación, de las cinasas VEGF-R 1-3 y TIE-1 y 2 en la angiogénesis, de la cinasa UL97 en infecciones víricas, de la cinasa CSF-1R en enfermedades óseas y hematopoyéticas, y de la cinasa Lck en enfermedades autoinmunes y en el rechazo de trasplantes.

55 Una transducción de la señalización por cinasa adicional es la vía de la cinasa de proteínas activada por estrés (SAPK) (Ip y Davis Curr. Opin. Cell Biol. 1998, 10, 205). En respuesta a estímulos tales como citocinas, choque osmótico, choque térmico u otros estreses del entorno, la vía se activa y se observa una doble fosforilación de residuos de Thr y Tyr en un motivo Thr-Pro-Tyr N terminal de las cinasas c-jun (JNKs). La fosforilación activa las

JNKs para la subsiguiente fosforilación y activación de diversos factores de transcripción, incluyendo c-Jun, ATF2 y ELK-1.

Las JNKs son cinasas de proteínas activadas por mitógeno (MAPKs) están codificadas por tres genes distintos, *jnk1*, *jnk2* y *jnk3*, que pueden empalmarse alternativamente para producir una variedad de diferentes isoformas de JNK (Gupta y col., EMBO J 1996, 15, 2760). Las isoformas difieren en su capacidad para interactuar con, y fosforilar a, sus sustratos objetivo. La activación de la JNK es realizada por dos cinasas MAPK (MAPKK), MKK4 y MKK7. La MKK4 es un activador de la JNK así como de una MAPK adicional, p38, mientras que la MKK7 es un activador selectivo de la JNK. Varias de las cinasas MAPKK son responsables de la activación de MKK4 y MKK7, incluyendo la familia MEKK y la cinasa de linaje mixto, o familia MLK. La familia MLK está formada por seis miembros, incluyendo MLK1, MLK2, MLK3, MLK6, cinasa de leucina de cremallera doble (*dual leucine zipper kinase*, DLK) y cinasa de leucina portadora de cremallera (LZK). La MLK2 también es conocida como MST (Katoh, y col. Oncogene, 1994, 10, 1447). Se propone que hay múltiples cinasas ascendente de las MAPKKs, incluyendo, pero no restringidas a, la cinasa del centro germinal (GCK), la cinasa progenitora hematopoyética (*hematopoietic progenitor kinase*, HPK) y Rac/cdc42. La especificidad en la vía es contribuida, al menos en parte, por las proteínas de soporte que se unen a miembros seleccionados de la cascada. Por ejemplo, la proteína-1 de interacción con (*JNK-1 JIP-1*) se une a HPK1, DLK o MLK3, MKK7 y JNK, dando como resultado un módulo que mejora la activación de la JNK (Dickens y col. Science 1997, 277, 693).

La manipulación de la actividad de la vía de la SAPK puede tener una amplia variedad de efectos, incluyendo la promoción tanto de la muerte celular como de la supervivencia celular en respuesta a varios estímulos proapoptóticos. Por ejemplo, la regulación por disminución de la vía mediante la desestabilización genética de la codificación del gen de la JNK3 en el ratón proporciona protección frente a convulsiones inducidas por ácido kaínico y evita la apoptosis de las neuronas del hipocampo (Yang y col. Nature 1997, 389, 865). De forma similar, los inhibidores de la vía de la JNK tales como JIP-1 inhibien la apoptosis (Dickens, *supra*). Por el contrario, la actividad de la vía de la JNK parece ser protectora en algunos casos. Los timocitos en los que se ha delecionado la MKK4 muestran un aumento en su sensibilidad a la apoptosis mediada por CD95 y CD3 (Nishina y col. Nature 1997, 385, 350). Las sobreexpresión de la MLK3 conduce a la transformación de los fibroblastos NIH 3T3 (Hartkamp y col. Cancer Res. 1999, 59, 2195).

Un área de la presente invención está dirigida a la identificación de compuestos que modulan a los miembros de MLK de la vía de la SAPK y a promover bien la muerte o bien la supervivencia celular. Podría anticiparse que los inhibidores miembros de la familia de la MLK condujeran a la supervivencia celular y mostraran actividad terapéutica en diversas enfermedades, incluyendo enfermedades neurodegenerativas crónicas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, y dolencias neurológicas agudas tales como isquemia cerebral, lesión craneal traumática y lesión medular. Los inhibidores miembros de la MLK que conducen a la inhibición de la vía de la SAPK (actividad JNK) también mostrarían actividad en enfermedades inflamatorias y en cáncer.

Por lo tanto, existe la necesidad de nuevas clases de compuestos que muestren actividad frente a cinasas de proteínas de tipo receptor y no receptor. Se ha descubierto que una clase de compuestos, denominada en este documento [d]piracin-7-onas condensadas, son útiles como agentes para la regulación de las cinasas de proteínas. La presente invención se dirige por tanto, entre otros, a su uso como agentes terapéuticos para el tratamiento de las anteriores alteraciones.

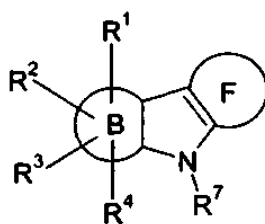
Resumen de la invención

Consecuentemente, un objeto de la presente invención es proporcionar nuevas [d]piracin-7-onas condensadas que son inhibidores de las cinasas. En ciertos objetos, los compuestos de la presente invención son inhibidores de una o más de la cinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), la cinasa de linaje mixto (MLK) o la cinasa dependiente de ciclina (CDK).

Otro objeto de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto para tratar o prevenir alteraciones asociadas con la actividad aberrante de cinasas de proteínas según se define en las reivindicaciones. En ciertos objetos, las alteraciones están caracterizadas por la actividad aberrante de una o más de la cinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), la cinasa de linaje mixto (MLK) o la cinasa dependiente de ciclina (CDK), y el procedimiento comprende administrar a un hospedador que necesite dicho tratamiento o prevención, una cantidad terapéutica mente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención.

Estos y otros importantes objetos, que serán apreciables durante la siguiente descripción detallada, se han conseguido mediante el descubrimiento de que compuestos de Fórmula (I):

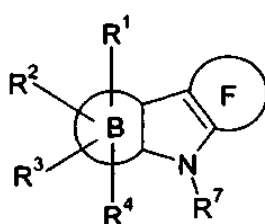


(I)

formas estereoisómeras, mezclas de formas estereoisómeras o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁷, B y F se definen a continuación, son eficaces inhibidores de cinasas.

Descripción detallada de las formas de realización

5 La presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula (I):



(I)

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

10 el anillo B, junto con los átomos de carbono a los que está unido, es un anillo de fenileno, en el que 1 ó 2 átomos de carbono del anillo de fenileno están opcionalmente sustituidos por átomos de nitrógeno;

el anillo F es:



15 R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre:

- 20 (a) hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰, alquenilo C₂-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰, alquinilo C₂-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰, arilo C₆-C₁₂ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰, cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰, heterociclilo C₅-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰, heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰;
- 25 (b) halógeno, -CF₃, -CHF₂, -C≡N, -CHO, -O(CR^a₂)_nR⁸, -(CR^a₂)_nC(=O)(CR^a₂)_n, R⁸, -(CR⁸₂)_nC(=O) (CR⁸₂)_n OR⁸, -(CR^a₂)_nSi(R⁸)₃, -(CR^a₂)_nNO₂, -(CR^a₂)_nN(R⁸OR^c), -(CR⁸₂)_nC(=O)N(R^b)(R^c), -(CR^a₂)_nOC(=O)N(R^b)(R^c), -(CR^a₂)_nOC(=O)(CR^a₂)_nR⁸, -(CR^a₂)_nN(R^b)C(=O)R⁸, -(CR⁸₂)_nNC(=O)N(R^b)(R^c), -(CR^a₂)_nNC(=O)OR⁸, -(CR^a₂)_nNS(O)_xR⁸; y
- (c) un grupo en el que R¹ y R² forman conjuntamente un grupo metilendioxi o etilendioxi;

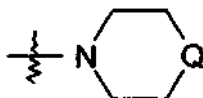
30 R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, y -O(CR^a₂)_nR⁸; alternativamente, R² y R³ forman conjuntamente un grupo metilendioxi o etilendioxi;

R⁵ es benzofuranilo sustituido con de 0 a 3 grupos R⁹;

R⁶ se selecciona de entre hidrógeno, -CH₂N(R^d)(R^e), y el residuo de un aminoácido después de eliminar el grupo hidroxilo del grupo carboxilo;

35 R⁷ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰, alquenilo C₂-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰, alquinilo C₂-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰,

- 5 R^8 arilo C_6-C_{12} sustituido con de 0 a 3 grupos R^{10} ,
 cicloalquilo C_3-C_7 sustituido con de 0 a 3 grupos R^{10} ,
 heterociclilo C_5-C_{10} sustituido con de 0 a 3 grupos R^{10} , y
 heteroarilo C_5-C_{10} sustituido con de 0 a 3 grupos R^{10} ;
 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , arilo C_6-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_7 , heterociclilo C_5-C_{10} , y heteroarilo C_5-C_{10} ;
- R^9 se selecciona de entre:
- 10 (a) alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , arilo C_6-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_7 , heterociclilo C_5-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{10} ,
 (b) halógeno, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-C\equiv N$, $-CHO$,
 (c) $-O(CR^a_2)_nR^8$, $-(CR^a_2)_nC(=O)(CR^a_2)_nR^8$, $-(CR^a_2)_nC(=O)(CR^a_2)_nOR^8$, $-(CR^a_2)_nSi(R^8)_3$, $-(CR^a_2)_nNO_2$, $-(CR^a_2)_nN(R^b)(R^c)$, $-(CR^a_2)-C(=O)N(R^b)(R^c)$, $-(CR^a_2)_nOC(=O)N(R^b)(R^c)$, $-(CR^a_2)_nOC(=O)(CR^a_2)_nR^8$, $-(CR^a_2)_nN(R^b)C(=O)R^8$, $-(CR^a_2)_nNC(=O)N(R^b)(R^c)$, $-(CR^a_2)_nNC(=O)OR^8$ y $-(CR^a_2)_nNS(O)_xR^8$;
- 15 R^{10} se selecciona de entre alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , halógeno y $-OR^{11}$;
 R^{11} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , arilo C_6-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_7 , heterociclilo C_5-C_{10} y heteroarilo C_5-C_{10} ;
- R^a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 y alquinilo C_2-C_4 ;
- 20 R^b y R^c se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 y alquinilo C_2-C_4 ;
- R^d y R^e se seleccionan independientemente de entre: hidrógeno, alquilo C_1-C_4 y un grupo en el que R^d y R^e forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos,



- 25 R^f en el que Q se selecciona de entre $>CH_2$, oxígeno, azufre y $>N(R^f)$;
 n es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;
 x es independientemente en cada aparición 0, 1, 2, 3 ó 4; y
 es independientemente 1 ó 2.

30 En otras formas de realización preferidas de esta fórmula, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, $-O(CR^a_2)_nR^8$, $-(CR^a_2)_nNO_2$, y un grupo en el que R^1 y R^2 forman conjuntamente un grupo metilendioxi o etilendioxi. En otras formas de realización preferidas, R^7 se selecciona de entre hidrógeno y metilo.

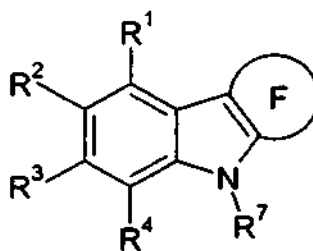
En ciertas formas de realización preferidas de los compuestos de Fórmula (I), el anillo B es fenileno y R^6 es hidrógeno.

En ciertas formas de realización preferidas adicionales, R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son hidrógeno.

35 En otras formas de realización preferidas de esta fórmula, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, $-O(CR^a_2)_nR^8$, $-(CR^a_2)_nNO_2$, y un grupo en el que R^1 y R^2 forman conjuntamente un grupo metilendioxi o etilendioxi.

En otras formas de realización preferidas, R^7 se selecciona de entre hidrógeno y metilo.

En otras formas de realización preferidas, los nuevos compuestos están representados por la Fórmula (II):



(II)

40 o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otras formas de realización preferidas, R² y R³ forman conjuntamente un grupo metilendioxi o etilendioxi. En otras formas de realización preferidas, R¹ es hidrógeno, -O(CR^a₂)_nR⁸ y R², R³ y R⁴ son hidrógeno. En otras formas de realización preferidas, R² es hidrógeno, -O(CR^a₂)_nR⁸ ó -(CR^a₂)_nNO₂ y R¹, R³ y R⁴ son hidrógeno. En otras formas de realización preferidas, R³ es hidrógeno ó -O(CR^a₂)_nR⁸ y R¹, R² y R⁴ son hidrógeno.

5 En otras formas de realización preferidas de Fórmula (II), R⁶ es hidrógeno y R⁷ se selecciona de entre hidrógeno y metilo. En ciertas formas de realización preferidas adicionales, R¹, R², R³, y R⁴ son hidrógeno.

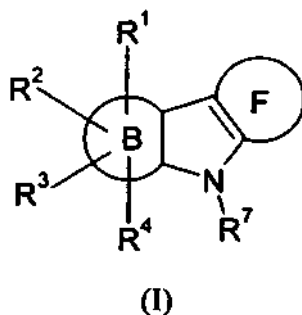
En otras formas de realización preferidas, R² y R³ forman conjuntamente un grupo metilendioxi o etilendioxi. En otras formas de realización preferidas R¹ es hidrógeno ó -O(CR^a₂)_nR⁸ y R², R³ y R⁴ son hidrógeno. En otras formas de realización preferidas, R² es hidrógeno, -O(CR^a₂)_nR⁸ ó -(CR^a₂)_nNO₂ y R¹, R³ y R⁴ son hidrógeno. En otras formas de realización preferidas, R³ es hidrógeno ó -O(CR^a₂)_nR⁸ y R¹, R² y R⁴ son hidrógeno.

10 En otras formas de realización preferidas de Fórmula (II), R⁵ es benzofuranilo sustituido con de 0 a 3 grupos R⁹, R⁶ es hidrógeno y R⁷ se selecciona de entre hidrógeno y metilo.

Formas de realización preferidas más adicionales son los compuestos establecidos en las Tablas I y II.

En otras formas de realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable. En otras formas de realización preferidas, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (II) y un portador farmacéuticamente aceptable. En otras formas de realización preferidas, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Tabla I y un portador farmacéuticamente aceptable. En otras formas de realización preferidas, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Tabla II y un portador farmacéuticamente aceptable.

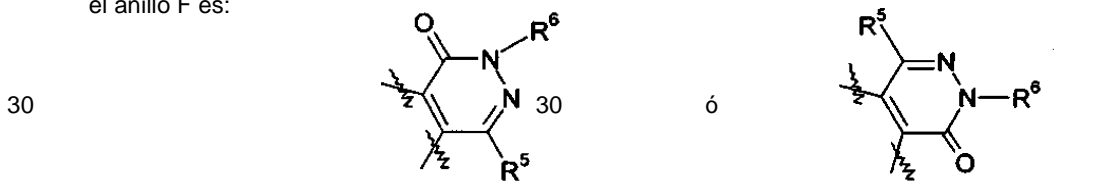
También se describe un procedimiento para inhibir una cinasa elegida de entre VEGFR2, CDK5 y MLK1, que comprende poner en contacto dichas VEGFR2, CDK5 y MLK1 con un compuesto de Fórmula (I):



o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

25 el anillo B, junto con los átomos de carbono a los que está unido, es un anillo de fenileno, en el que 1 ó 2 átomos de carbono del anillo de fenileno están opcionalmente sustituidos por átomos de nitrógeno;

el anillo F es:



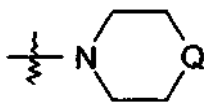
R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre:

35 (a) hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰, alqueno C₂-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰, alquino C₂-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰, arilo C₆-C₁₂ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰, cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰, heterociclilo C₅-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰, heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰;

40 (b) halógeno, -CF₃, -CHF₂, -C≡N, -CHO, -O(CR^a₂)_nR⁸, -(CR^a₂)_nC(=O)(CR^a₂)_nR⁸, -(CR^a₂)_nC(=O)(CR^a₂)_nOR⁸, -(CR^a₂)_nSi(R^b)₃, -(CR^a₂)_nNO₂, -(CR^a₂)_nN(R^b)(R^c), -(CR^a₂)_nC(=O)N(R^b)(R^c), -(CR^a₂)_nOC(=O)N(R^b)(R^c), -(CR^a₂)_nOC(=O)(CR^a₂)_nR⁸, -(CR^a₂)_n

$N(R^b)C(=O)R^8$, $-(CR^a)_n NC(=O)N(R^b)(R^c)$, $-(CR^a)_n NC(=O)OR^8$, $-(CR^a)_n NS(O)_xR^8$; y (c) un grupo en el que R^1 y R^2 forman conjuntamente un grupo metilendioxi o un grupo etilendioxi;

- 5 R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , y $O(CR^a)_nR^8$; alternativamente, R^2 y R^3 forman conjuntamente un grupo metilendioxi o etilendioxi;
- R^5 es benzofuranilo sustituido con de 0 a 3 grupos R^9 ;
- R^6 se selecciona de entre hidrógeno, $-CH_2N(R^d)(R^e)$, y el residuo de un aminoácido después de eliminar el grupo hidroxilo del grupo carboxilo;
- 10 R^7 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido con de 0 a 3 grupos R^{10} , alqueno C_2-C_6 sustituido con de 0 a 3 grupos R^{10} , alquino C_2-C_6 sustituido con de 0 a 3 grupos R^{10} , arilo C_6-C_{12} sustituido con de 0 a 3 grupos R^{10} , cicloalquilo C_3-C_7 sustituido con de 0 a 3 grupos R^{10} , heterociclilo C_5-C_{10} sustituido con de 0 a 3 grupos R^{10} , y heteroarilo C_5-C_{10} sustituido con de 0 a 3 grupos R^{10} ;
- R^8 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , arilo C_6-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_7 , heterociclilo C_5-C_{10} , y heteroarilo C_5-C_{10} ;
- R^9 se selecciona de entre:
- 20 (a) alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , arilo C_6-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_7 , heterociclilo C_5-C_{10} , heteroarilo C_5-C_{10} ,
 (b) halógeno, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-C\equiv N$, $-CHO$,
 (c) $-O(CR^a)_nR^8$, $-(CR^a)_n C(=O)(CR^a)_n R^8$, $-(CR^8)_n C(=O)(CR^8)_n OR^8$, $-(CR^a)_n Si(R^8)_3$, $-(CR^a)_n NO_2$, $-(CR^a)_n N(R^b)(R^c)$, $-(CR^a)_n C(=O)N(R^b)(R^c)$, $-(CR^a)_n OC(=O)N(R^b)(R^c)$, $-(CR^a)_n OC(=O)(CR^a)_n R^8$, $-(CR^8)_n N(R^b)C(=O)R^8$, $-(CR^a)_n NC(=O)N(R^b)(R^c)$, $-(CR^a)_n NC(=O)OR^8$ y $-(CR^a)_n NS(O)_xR^8$;
- R^{10} se selecciona de entre alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , halógeno y $-OR^{11}$;
- R^{11} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , arilo C_6-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_7 , heterociclilo C_5-C_{10} y heteroarilo C_5-C_{10} ;
- 30 R^a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 y alquino C_2-C_4 ;
- R^b y R^c se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 y alquino C_2-C_4 ;
- R^d y R^e se seleccionan independientemente de entre:
- 35 (a) hidrógeno, alquilo C_1-C_4 y
 (b) un grupo en el que R^d y R^e forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos,



en el que Q se selecciona de entre $>CH_2$, oxígeno, azufre y $>N(R^f)$;

- R^f es hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;
- 40 n es independientemente en cada aparición 0, 1, 2, 3 ó 4; y
 x es independientemente 1 ó 2.

En otras formas de realización preferidas de esta fórmula, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para tratar o prevenir alteraciones angiogénicas según se describe en las reivindicaciones, administrando a un hospedador en necesidad de dicho tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I). En una forma de realización preferida, la alteración angiogénica es cáncer de tumores sólidos, endometriosis, retinopatía diabética, psoriasis, hemangioblastoma, alteraciones oculares o degeneración macular.

En otras formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, infarto, isquemia, enfermedad de Huntington, demencia por SIDA, epilepsia, esclerosis múltiple, neuropatía periférica, lesiones del cerebro o de la médula espinal, cáncer, restenosis, osteoporosis, inflamación, infecciones víricas, enfermedades óseas o hematopoyéticas, enfermedades autoinmunes o rechazo de trasplantes, administrando a un hospedador en necesidad de dicho tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I). En una forma de realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer administrando a un hospedador en necesidad de dicho tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de Fórmula (I).

También se desvela el uso de un compuesto de Fórmula (I) en la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir alteraciones angiogénicas elegidas de entre cáncer de tumores sólidos, endometriosis, retinopatía diabética, psoriasis, hemangioblastoma, alteraciones oculares o degeneración macular.

5 También se desvela el uso de un compuesto de Fórmula (I) en la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, infarto, isquemia, enfermedad de Huntington, demencia por SIDA, epilepsia, esclerosis múltiple, neuropatía periférica, lesiones del cerebro o de la médula espinal, cáncer, restenosis, osteoporosis, inflamación, infecciones víricas, enfermedades óseas o hematopoyéticas, enfermedades autoinmunes o rechazo de trasplantes.

10 También se desvela el uso de un compuesto de Fórmula (I) en la elaboración de un medicamento para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos representados por la Fórmula I también pueden denominarse Compuesto I, lo mismo se aplica a los compuestos de los demás números de fórmula.

Definiciones

15 Los siguientes términos y expresiones tienen los significados indicados. Según se usa en este documento, "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende que indican un compuesto que es lo suficientemente robusto como para superar el aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y preferiblemente susceptible de ser formulado en un agente terapéutico eficaz. La presente invención está dirigida sólo a compuestos estables. Según se usa en este documento, "sustituido" pretende indicar que uno o más átomos de hidrógeno del grupo indicado es sustituido por un grupo seleccionado denominado en lo sucesivo "sustituyente", siempre que no se supere la valencia del átomo sustituido, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución de los compuestos de la presente invención pueden ser elegidos por el experto habitual en la materia para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que pueden sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la materia, así como con los procedimientos establecidos a continuación, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si un sustituyente esta su vez sustituido con uno o más grupos, se entiende que esos grupos múltiples deben estar en el mismo carbono o en diferentes carbonos, siempre que resulte una estructura estable.

Según se usa en este documento, el término "alquilo" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, 1-etilopropilo y hexilo.

30 Según se usa en este documento, el término "cicloalquilo" se entiende que se refiere a un grupo hidrocarbonado monocíclico saturado o parcialmente insaturado con entre 3 y 7 átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

35 Según se usa en este documento, el término "alquileo" denota grupos alquilo con dos puntos de unión diferentes; es decir, grupos alquilo no terminales. Algunos ejemplos de grupos alquileo incluyen metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno.

Según se usa en este documento, el término "alquenilo" pretende incluir cadenas hidrocarbonadas de configuración lineal o ramificada con entre 2 y 6 átomos de carbono y uno o más dobles enlaces insaturados carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tal como etenilo, propenilo, 3-metilbutenilo, hexenilo y similares.

40 Según se usa en este documento, "alquinilo" pretende incluir cadenas hidrocarbonadas de configuración lineal o ramificada con entre 2 y 6 átomos de carbono y uno o más triples enlaces insaturados carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tal como etinilo, propinilo, 3-metilbutinilo, hexinilo y similares.

45 Según se usa en este documento, el término "arilo" pretende incluir un anillo aromático con entre 6 y 12 átomos de carbono. Algunos ejemplos de dichos elementos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo o acenafilo. En los casos en los que el sustituyente arilo es bicíclico y un anillo es no aromático, se entiende que la unión es a través del anillo aromático. En la definición de "arilo" están incluidos sistemas anulares condensados, incluyendo, por ejemplo, sistemas anulares en los que el anillo aromático está condensado con un anillo cicloalquilo.

50 El término "fenileno", según se usa en este documento denota a un grupo fenilo con dos puntos de unión; es decir, un grupo fenilo no terminal.

55 El término "heterociclilo" o "heterociclilo C₅-C₁₀", según se usa en este documento, se refiere a un anillo no aromático de 5-10 miembros monocíclico o bicíclico, que puede estar saturado o parcialmente insaturado, y que contiene, además de los átomos de carbono, al menos un heteroátomo elegido de entre oxígeno, nitrógeno, azufre, selenio y fósforo. Además, los enlaces que conectan los átomos endocíclicos de un grupo heterociclilo pueden ser parte de una fracción aromática condensada, siempre que el grupo heterociclilo no sea aromático. Algunos ejemplos de

grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, piperdinilo, 2-tetrahidrofurano, 3-tetrahidrofurano, 2-tetrahidrotienilo, 3-tetrahidrotienilo, tetrahydroquinolinilo y tetrahydroisoquinolinilo.

5 El término "heteroarilo" o "heteroarilo C₅-C₁₀", según se usa en este documento, se refiere a un sistema anular aromático con entre 5 y 10 átomos en el anillo y que contiene, además de los átomos de carbono, al menos un heteroátomo elegido de entre oxígeno, nitrógeno o azufre. Algunos ejemplos no limitantes pirrilo, furanilo, piridilo, 1,2,4-tiadiazolilo, tiofenilo, isotiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, piracino, pirimidilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, pirazolilo, indolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, indazolilo y quinazolilo.

El término "halógeno", según se usa en este documento pretende incluir cloro, flúor, bromo y yodo.

10 El término "oxi", según se usa en este documento como sufijo denota la unión a través de un átomo de oxígeno.

Según se usa en este documento, el término "aminoácido" denota una molécula que contiene tanto un grupo amino como un grupo carboxilo. Las formas de realización de aminoácidos incluyen α -aminoácidos, β -aminoácidos γ -aminoácidos. Según se usa en este documento, "aminoácidos" son ácidos carboxílicos de fórmula general HOOC-CH(NH₂)-(cadena lateral). Las cadenas laterales de los aminoácidos incluyen fracciones naturales y no naturales. 15 Las cadenas laterales no naturales de aminoácidos son fracciones que se usan en lugar de las cadenas laterales naturales de los aminoácidos en, por ejemplo, análogos de aminoácidos. Véase, por ejemplo, Lehninger, Biochemistry, segunda edición, Wort Publishers, Inc, 1975, páginas 73-75, cuya descripción se incorpora en este documento como referencia. En ciertas formas de realización, los grupos sustituyentes del sustituyente R⁶ incluyen "el residuo de un aminoácido después de eliminar el grupo hidroxilo del grupo carboxilo"; es decir, grupos de fórmula 20 -C(=O)CH(NH₂)-(cadena lateral).

Los grupos funcionales presentes en los compuestos de Fórmula I o compuestos intermedios también pueden contener grupos protectores. Los grupos protectores preferidos incluyen el grupo benciloxicarbonilo (Cbz; Z) y el grupo terc-butiloxicarbonilo (Boc). Otros grupos protectores preferidos pueden encontrarse en Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis 2^a Ed., Wiley & Sons, 1991, un texto habitual en la materia, cuya 25 descripción se incorpora en este documento como referencia.

Según se usa en este documento, los términos usados habitualmente para describir los efectos de los agentes terapéuticos en sistemas biológicos, ensayos y similares, pretenden tener sus significados reconocidos en la materia. Según se usa en este documento, el término "efecto" cuando se usa para modificar los términos "función" y "supervivencia", significa una alteración o cambio positivo o negativo. Un efecto que es positivo puede referirse en este documento a una "mejora" o a "mejorar", y un efecto que es negativo puede referirse en este documento a una "inhibición" o a "inhibir". 30

Según se usa en este documento, "inhibir" e "inhibición" significan que una respuesta específica de un material indicado (por ejemplo, actividad enzimática) está comparativamente disminuida en presencia de un compuesto de la presente invención.

35 Según se usa en este documento, los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren a cualquier proliferación maligna de células en un mamífero. Algunos ejemplos incluyen cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de cerebro, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, cáncer de estómago, tumores sólidos, cáncer buccorinofaringolaríngeo, neuroblastoma, carcinoma de células renales, linfoma, leucemia, otras neoplasias malignas de los sistemas hematopoyéticos y otros cánceres reconocidos. 40

Según se usa en este documento, los términos "neurona", "célula de estirpe neuronal" y "célula neuronal" incluyen, pero no se limitan a, una población heterogénea de tipos neuronales con únicos o múltiples transmisores y/o únicas o múltiples funciones; preferiblemente, éstas son neuronas colinérgicas y sensoriales. Según se usa en este documento, la frase "neuronas colinérgicas" significa neuronas del sistema nervioso central (SNC) y del sistema nervioso periférico (SNP) cuyo neurotransmisor es la acetilcolina; algunos ejemplos son las neuronas del prosencéfalo basal, del núcleo estriado y de la médula espinal. Según se usa en este documento, la frase "neurona sensorial" incluye neuronas sensibles a señales del entorno (por ejemplo, temperatura, movimiento) de, por ejemplo, la piel, el músculo y las articulaciones; un ejemplo es una neurona de la raíz ganglionar dorsal. 45

Según se usa en este documento, una "célula sensible a factores tróficos", es una célula que incluye un receptor al que puede unirse específicamente un factor trófico; algunos ejemplos incluyen neuronas (por ejemplo, neuronas colinérgicas y sensoriales) y células no neuronales (por ejemplo, monocitos y células neoplásicas). 50

Según se usa en este documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención eficaz para evitar o tratar los síntomas de una alteración en particular. Dichas alteraciones incluyen, pero no se limitan a, aquellas patologías y alteraciones neurológicas asociadas con la actividad aberrante de los receptores descritos en este documento, en las que el tratamiento o la prevención comprende la inhibición, inducción o mejora de la actividad de los mismos mediante el contacto del receptor con un compuesto de Fórmula I. 55

Según se usa en este documento, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, en el ámbito de un juicio médico sensato, son adecuados para el contacto con los tejidos de seres humanos y de animales sin una toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones excesivas proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

5 Según se usa en este documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto parental se modifica haciendo sales ácidas o básicas del mismo. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formadas, por ejemplo, a partir de ácidos no tóxicos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene una fracción básica o ácida mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse mediante reacción de las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Algunas listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, pág. 1418.

Síntesis

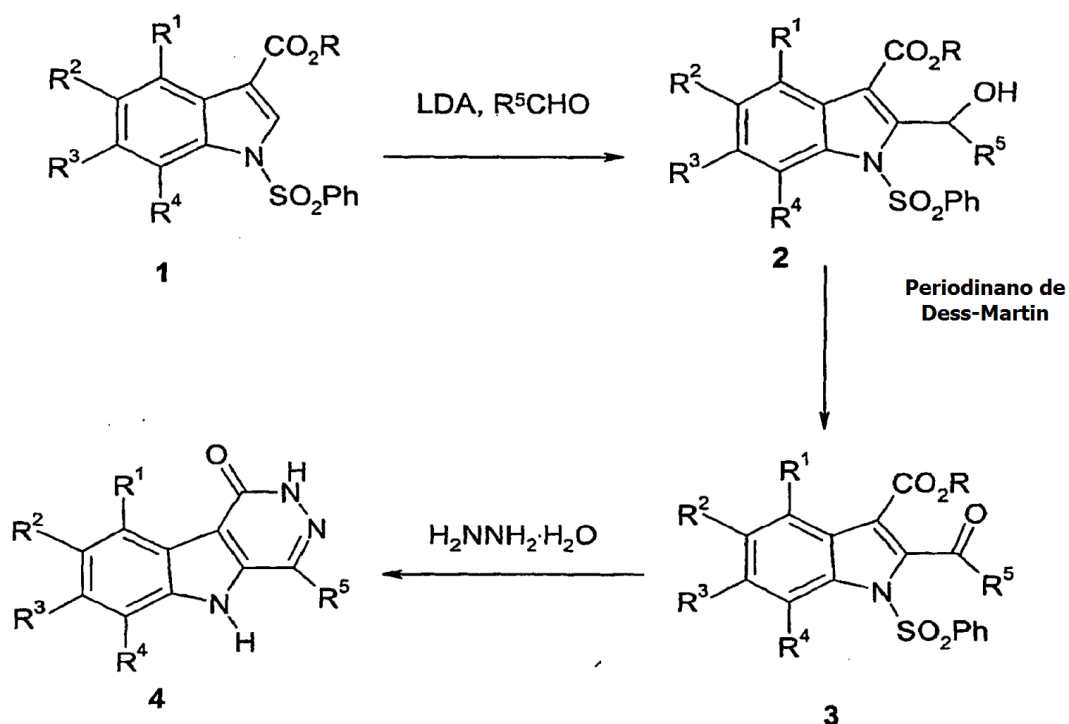
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias formas bien conocidas por los expertos en la materia. Los compuestos pueden sintetizarse, por ejemplo, mediante los procedimientos descritos a continuación, o variaciones de los mismos, como apreciará el artesano experto. Se contempla que todos los procesos desvelados en relación con la presente invención se realicen a cualquier escala, incluyendo miligramo, gramo, multigramo, kilogramo, multikilogramo o industrial comercial.

Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos sustituidos, y pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Por lo tanto, están previstas todas las formas quirales, diastereómeras, racémicas y todas las formas isómeras geométricas de una estructura, salvo que la estereoquímica específica o la forma isómera esté específicamente indicada. En la materia se sabe cómo preparar y aislar dichas formas ópticamente activas. Por ejemplo, pueden separarse mezclas de estereoisómeros mediante técnicas estándar que incluyen, pero no se limitan a, resolución de formas racémicas, cromatografía normal, en fase inversa y quiral, formación salina preferente, recristalización y similares, o mediante síntesis quiral partiendo bien de materiales de partida quirales o bien mediante la producción deliberada de centros quirales objetivo.

Como podrá comprenderse fácilmente, los grupos funcionales presentes en los compuestos de Fórmula I pueden contener grupos protectores durante el curso de la síntesis. Por ejemplo, los sustituyentes de la cadena lateral del aminoácido de los compuestos de Fórmula I pueden estar sustituidos por grupos protectores tales como grupos benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo. Los grupos protectores son conocidos *per se* como grupos funcionales químicos que pueden añadirse y eliminarse selectivamente de las funcionalidades, tales como grupos hidroxilo de grupos carboxilo. Estos grupos están presentes en un compuesto químico para hacer que dicha funcionalidad sea inerte a las condiciones de la reacción química a las que está expuesto el compuesto. Puede emplearse cualquiera de los diversos grupos protectores en la presente invención. Algunos grupos protectores preferidos incluyen el grupo benciloxicarbonilo (Cbz; Z) y el grupo terc-butiloxicarbonilo (Boc). Otros grupos protectores preferidos según la invención pueden encontrarse en Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis 2^a Ed., Wiley & Sons, 1991.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse según se detalla en los siguientes esquemas. Generalmente, los compuestos de los Ejemplos 4 pueden prepararse, por ejemplo, mediante los procedimientos establecidos en el Esquema 1.

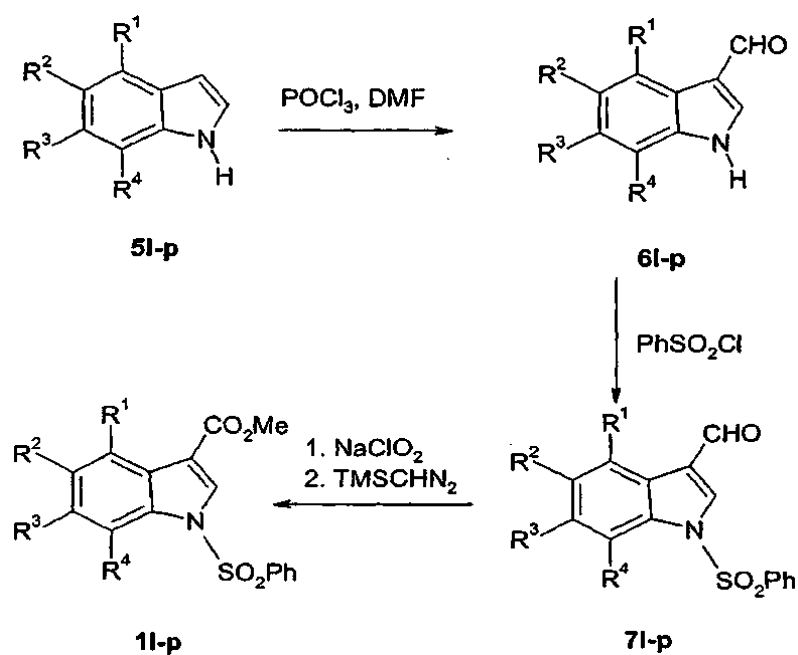
Esquema 1



5 Los Compuestos **1** pueden aislarse mediante un primer tratamiento con una base tal como diisopropilamida de litio (LDA), y después reacción con un aldehído o con ácido clorhídrico para dar el correspondiente alcohol (**2**) o cetona (**3**). La conversión de **2** en **3** puede llevarse a cabo usando una condición oxidante apropiada, por ejemplo, Dess-Martin periodinane (J. Am. Chem. Soc. 1991, 113, 7177.) o condiciones de Swern (DMSO/TFAA). La reacción de **3** con diversas hidracinas puede producir los compuestos **4**. El ejemplo **4q** puede obtenerse mediante hidrogenación de **4o** usando un catalizador apropiado, tal como paladio al 10% sobre carbono o hidróxido de paladio al 20%. La reacción de **3** con hidracinas sustituidas (R-NHNH₂) proporciona una ruta hacia piridacionas N-sustituidas.

10 Los compuestos indólicos **1l-p** pueden prepararse según se detalla en el Esquema 2.

Esquema 2

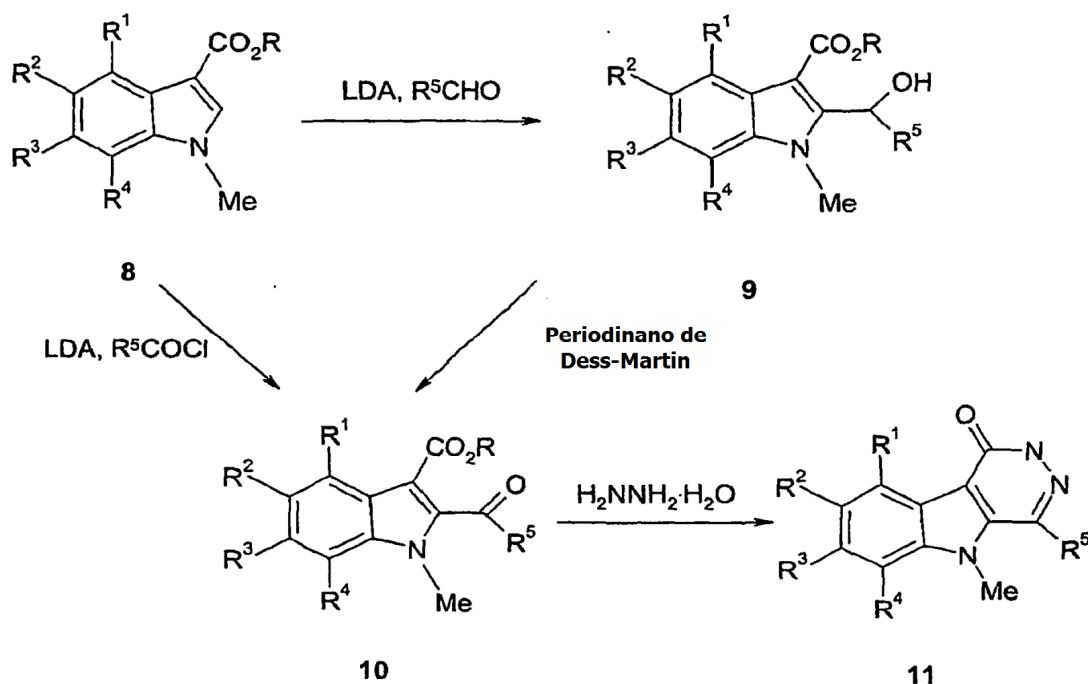


Los compuestos aldehídicos 6 pueden prepararse mediante formilación de los indoles 5 con oxiclورو de fósforo en dimetilformamida (DMF) (J. Chem. Soc. 1958, 3493). La protección con bencensulfonilo de los indoles 6 a 7 puede llevarse a cabo mediante tratamiento con cloruro de bencensulfonilo en presencia de una base (NaH o NaOH). El aldehído 7 puede oxidarse al correspondiente ácido en las apropiadas condiciones oxidantes tal como con clorito sódico (Acta Chem. Scand. 1973, 27, 888), y después tratarse secuencialmente con trimetilsilildiazometano (TMSCHN₂) para dar las preparaciones de metil éster 11-p. Los 1a-k pueden sintetizarse a partir de ésteres de ácidos indol-3-carboxílicos disponibles comercialmente mediante reacción con cloruro de bencensulfonilo en presencia de una base (por ejemplo, hidruro sódico o hidróxido sódico).

La ruta sintética hacia los compuestos N-alkilados 11 se detalla en el Esquema 3.

10

Esquema 3

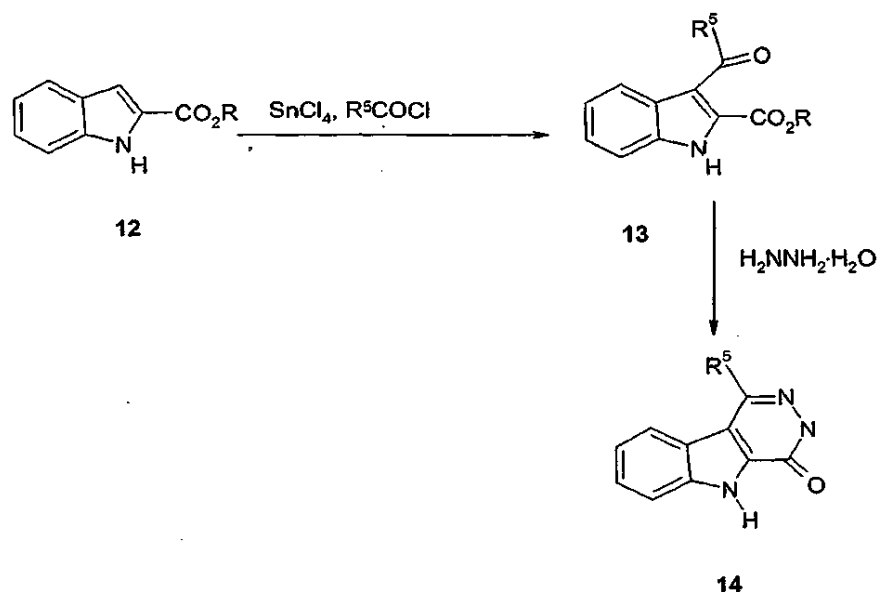


15

La alquilación de los ésteres de indol-3-carboxilato con haluros de alquilo y una base produce 8. La conversión de 8 en 9 ó 10 puede conseguirse según se describió anteriormente para 2 y 3. El 9 puede oxidarse a 10 en las condiciones descritas para 3. El 10 puede convertirse en los compuestos 11 en las mismas condiciones a las descritas para los Ejemplos 4a-p.

La ruta sintética hacia los Ejemplos 14 se detalla en el Esquema 4.

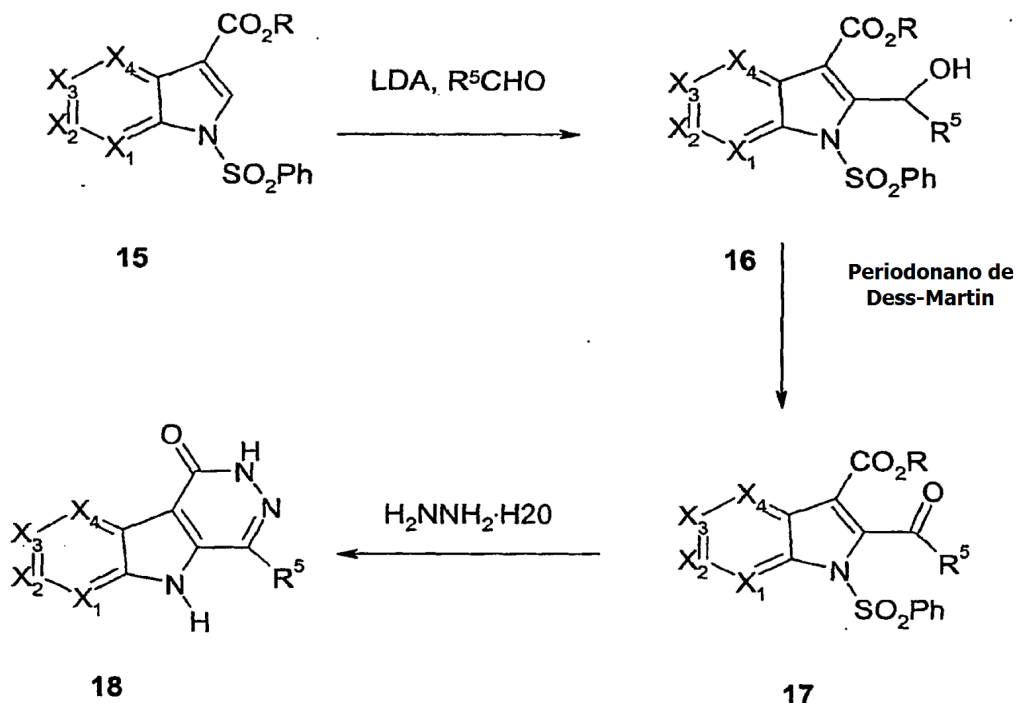
Esquema 4:



El Compuesto **13** puede obtenerse a partir de ésteres de indol-2-carboxilato **12** mediante tratamiento con cloruros de ácido en presencia de un ácido de Lewis adecuado (por ejemplo, tetracloruro de estaño). El **13** puede convertirse en los compuestos **14** usando las condiciones descritas para **4** anteriormente mediante tratamiento con hidracina o derivados de hidracina.

Los compuestos aza pueden prepararse usando los procedimientos generales detallados en los **Esquemas 1 - 4**. Como ejemplo, los compuestos de estructura general **18** pueden prepararse según se detalla en el **Esquema 5** usando las condiciones descritas para el **Esquema 1**.

Esquema 5



El derivado aza **15** (Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences, Serie C: Sciences Chimiques, 1967, 265, 1271; J. Heterocyclic Chem., 1968, 5, 461; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1976, 13, 1361; Tetrahedron Lett. 2004, 45, 8087.; J. Chem. Soc. 1960, 131; Chem & Industry 1975, 5, 215. Diss. Abstr. Int. B 1974, 35, 1199), en el que X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan de entre carbono y nitrógeno, puede tratarse en primer lugar con una base tal como diisopropilamida de litio (LDA), y después con un aldehído o con ácido clorhídrico para dar los correspondientes alcoholes (**16**) o cetonas (**17**). El tratamiento con hidracina podría proporcionar **18**.

Otras características de la invención serán apreciables en el transcurso de las siguientes descripciones de formas de realización ejemplares. Estos ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención y no pretenden ser limitantes de la misma.

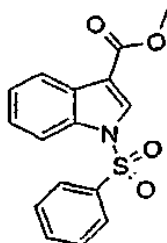
Ejemplos

- 5 Algunas abreviaturas usadas en este documento se definen como sigue: "Bn" para bencilo, "DMF" para dimetilformamida, "EtOAc" para acetato de etilo, "MeOH" para metanol, "EtOH" para etanol, "TF" para tetrahidrofurano, "DMSO_{d6}" para dimetilsulfóxido deuterado, "rt" para temperatura ambiente, "d" para doblete, "dd" para doblete de dobletes, "t" para triplete, "m" para multiplete, "J" para constante de acoplamiento, "br" para ancho, "eq" o "equiv" para equivalentes, "°C" para grados Celsius, "mp" para punto de fusión, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "mL" para mililitro o mililitros, "H" para hidrógeno o hidrógenos, "hr" o "h" para hora u horas, "mmol" para milimoles, "min" o "m" para minuto o minutos, "ppm" para partes por millón, "MHz" para megahercio(s), "HPLC" para cromatografía líquida de alta resolución, "R_t" para tiempo de retención, "M" para masa, "MS" para espectroscopia de masas, y "RMN" para espectroscopia por resonancia magnética nuclear.

Compuestos 1a

15 Compuesto 1a

Metil éster del ácido 1-bencensulfonil-1H-indol-3-carboxílico

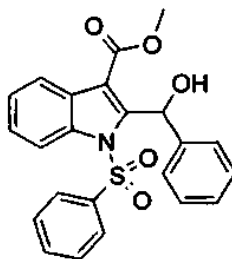


- A una disolución agitada del comercialmente disponible indol-3-carboxilato de metilo (10 g, 57,1 mmol), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (1,94 g, 5,71 mmol) e hidróxido sódico (22,8 g, 0,571 mmol) en una mezcla disolvente de CH₂Cl₂ (100 mL) y agua (100 mL) a 0°C se añadió cloruro de bencensulfonilo (7,66 mL, 60,0 mmol). Después de 10 min a 0°C, la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4,5 h adicionales. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron *in vacuo*. El residuo se trituró con éter dietílico y se secó para dar 16,8 g (92%) del compuesto 1a. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,46 (s, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,05 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,47-7,39 (m, 2H), 3,88 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 316 (M+1).

Los siguientes compuestos de fórmula 2 se prepararon según los procedimientos desvelados en este documento usando el procedimiento general del Esquema 1, y procedimientos conocidos por el experto en la materia.

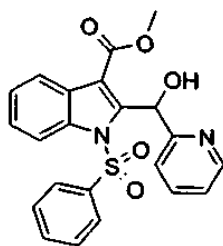
Compuesto comparativo 2a

Metil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-(hidroxifenil-metil)-1H-indol-3-carboxílico

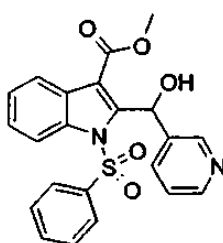


- 30 A una disolución agitada del compuesto 1a (2,0 g, 6,34 mmol) en THF (30 mL) se añadió LDA (4,80 mL, 9,51 mmol) a -78°C. Después de 50 min se añadió una disolución de benzaldehído (612 μL, 6,02 mmol) y se continuó agitando durante 3 h. La reacción se extinguió con salmuera (50 mL) y se calentó hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (Hexanos/EtOAc 6:1) dio 1,40 g (55%) del compuesto 2a. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (m, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,69 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,45-7,24 (m, 7H), 6,94 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 3,76 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 404 (M-OH).

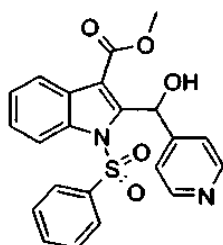
Los compuestos 2b-2t se prepararon usando el procedimiento del compuesto 2a.

Compuesto comparativo 2bMetil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-(hidroxil-piddin-2-il-metil)-1H-indol-3-carboxílico

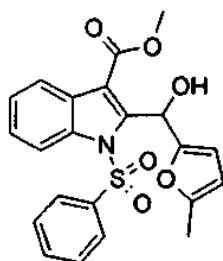
5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,35 (m, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,04 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,56 (m, 1H), 3,70 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 423 (M + H).

Compuesto comparativo 2cMetil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-(hidroxipiridin-3-il-metil)-1H-indol-3-carboxílico

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,46-7,32 (m, 3H), 7,00 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 3,79 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 423 (M + H).

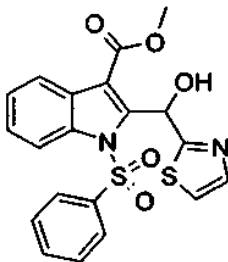
Compuesto comparativo 2dMetil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-(hidroxipiridin-4-il-metil)-1H-indol-3-carboxílico

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,49 (m, 2H), 8,15 (m, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 3,78 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 423 (M + H).

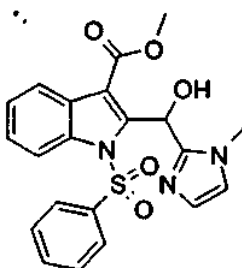
Compuesto comparativo 2eMetil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-[hidroxi-(5-metilfuran-2-il)-metil]-1H-indol-3-carboxílico

20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (m, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,46-7,35 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 5,97 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,22 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 408 (M - OH).

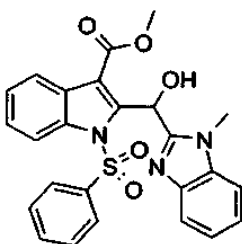
Compuesto comparativo 2f

Metil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-(hidroxitiazol-2-il-metil)-1H-indol-3-carboxílico

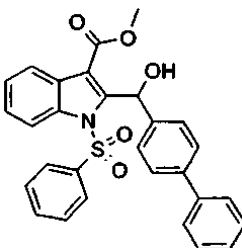
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,12 (m, 2H), 8,06 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,72-7,57 (m, 5H), 7,44-7,35 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 3,76 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 429 (M + H).

5 Compuesto comparativo 2gMetil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-[hidroxi-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-metil]-1H-indol-3-carboxílico

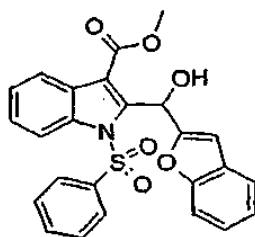
10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,00 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,69 (m, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 426 (M + H).

Compuesto comparativo 2hMetil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-[hidroxi-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-metil]-1H-indol-3-carboxílico

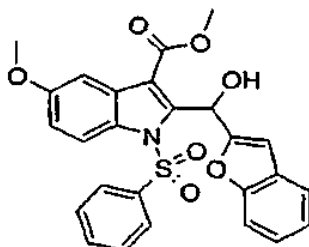
15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,10 (m, 2H), 7,94 (m, 2H), 7,67-7,51 (m, 4H), 7,38 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,81 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 476 (M + H).

Compuesto comparativo 2iMetil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-(bifenil-4-il-hidroximetil)-1H-indol-3-carboxílico

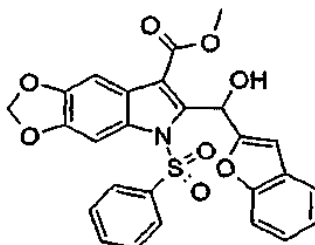
20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,15 (d, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,69-7,35 (m, 16H), 6,98 (d, 1H), 3,79 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 520 (M + Na).

Compuesto 2kMetil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-(benzofuran-2-il-hidroxi-metil)-1H-indol-3-carboxílico

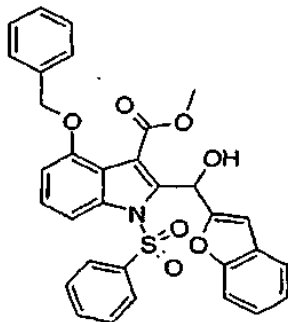
5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,15 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,58-7,45 (m, 5H), 7,40 (m, 1H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,77 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 444 (M - OH).

Compuesto 2lMetil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-(benzofuran-2-il)-hidroximetil)-5-metoxi-1H-indol-3-carboxílico

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,06 (m, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,57-7,49 (m, 4H), 7,31-7,20 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 6,71 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 474 (M - OH).

Compuesto 2mMetil éster del ácido 5-bencensulfonil-6-(benzofuran-2-il-hidroximetil)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]-indol-7-carboxílico

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,96 (m, 2H), 7,72-7,48 (m, 6H), 7,30-7,21 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 6,11 (s, 2H), 3,75 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 488 (M - OH).

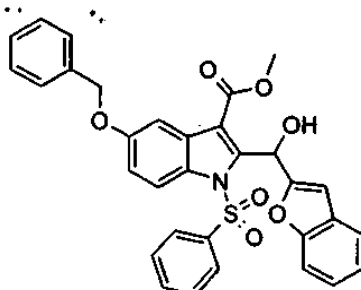
Compuesto 2nMetil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-(benzofuran-2-il-hidroximetil)-4-benciloxi-1H-indol-3-carboxílico

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,81 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,57-7,20 (m, 15H), 6,97 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,67 (m,

1H), 6,48 (s, 1H), 5,12 (s, 2H) ppm; MS (m/e) 550 (M - OH), 590 (M + Na).

Compuesto 2o

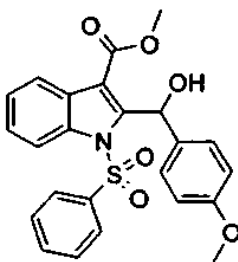
Metil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-(benzofuran-2-il-hidroxi metil)-5-benciloxi-1H-indol-3-carboxílico



- 5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,06 (m, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,57-7,07 (m, 14 H), 6,71 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,76 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 550 (M - OH).

Compuesto comparativo 2r

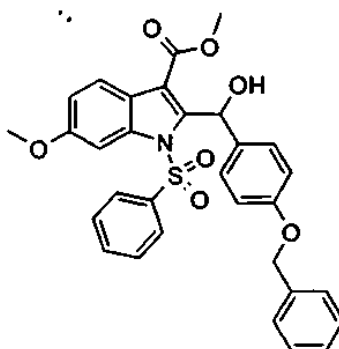
Metil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-[hidroxi-(4-metoxifenil)-metil]-1H-indol-3-carboxílico



- 10 mp 72-73°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,78 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,05 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,53 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H) ppm; MS (m/e) M + H 434.

Compuesto comparativo 2t

Metil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-[(4-benciloxifenil)-hidroximetil]-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico

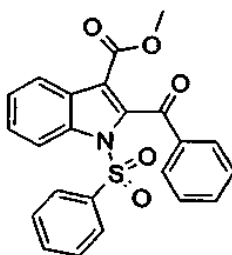


- 15 mp 64-66°C; RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,90 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,05 (s, 2H), 5,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,40 (m, 6H), 7,50 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H) ppm; MS (m/e) M + H 540 (557 - 17).

- 20 Los siguientes compuestos de fórmula 3 se prepararon según los procedimientos desvelados en este documento usando el procedimiento general del Esquema 1, y procedimientos conocidos por el experto en la materia.

Compuesto comparativo 3a

Metil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-benzoil-1H-indol-3-carboxílico

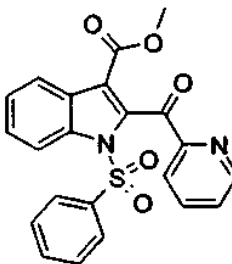


- 5 A una disolución agitada del compuesto 2a (1,30 g, 3,08 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) a temperatura ambiente se añadió Dess-Martin periodinane (1,96 g, 4,62 mmol). Después de 1,5 h, se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (80 mL) y se agitó hasta que la capa orgánica era clara. La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 (100 mL y 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) se concentraron *in vacuo* y se secaron a vacío para dar 1,23 g (95%) del compuesto 3a. RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,11-8,04 (m, 4H), 7,87 (m, 2H), 7,80-7,66 (m, 4H), 7,60-7,46 (m, 4H), 3,65 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 420 (M + H).

Los compuestos 3b-3h, 3k-3p, 3r y 3t se prepararon usando el procedimiento del compuesto 3a.

Compuesto comparativo 3b

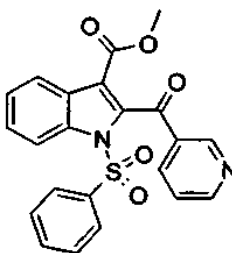
- 10 Metil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-(piridin-2-carbonil)-1H-indol-3-carboxílico



RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,69 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,17-8,13 (m, 1H), 8,10-8,04 (m, 3H), 7,96 (m, 1H), 7,80-7,67 (m, 4H), 7,51-7,43 (m, 2H), 3,63 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 421 (M + H).

Compuesto comparativo 3c

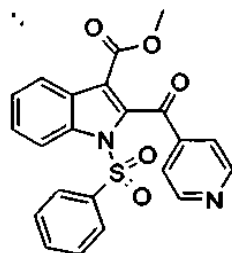
- 15 Metil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-(piridin-3-carbonil)-1H-indol-3-carboxílico



RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,06 (m, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,11-8,05 (m, 4H), 7,80 (m, 1H), 7,72-7,47 (m, 5H), 3,68 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 421 (M + H).

Compuesto comparativo 3d

- 20 Metil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-(piridin-4-carbonil)-1H-indol-3-carboxílico

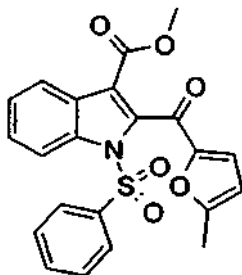


RMN- ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,87 (m, 2H), 8,11-8,04 (m, 4H), 7,82-7,79 (m, 3H), 7,70 (m, 2H), 7,58-7,48 (m, 2H),

3,67 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 421 (M + H).

Compuesto comparativo 3e

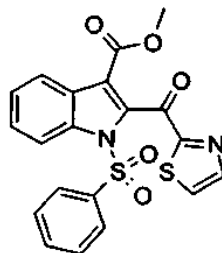
Metil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-(5-metilfuran-2-carbonil)-1H-indol-3-carboxílico



- 5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,09-8,05 (m, 4H), 7,77 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,54-7,44 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,45 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,41 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 424 (M + H).

Compuesto comparativo 3f

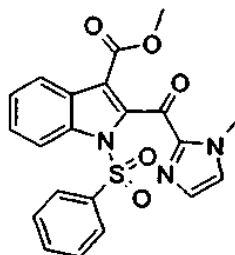
Metil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-(tiazol-2-carbonilo)-1H-indol-3-carboxílico



- 10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,39 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,04 (m, 4H), 7,78 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,55-7,46 (m, 2H), 3,69 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 427 (M + H).

Compuesto comparativo 3g

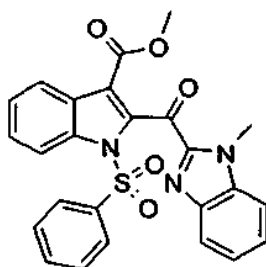
Metil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-(1-metil-1H-imidazol-2-carbonilo)-1H-indol-3-carboxílico



- 15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,12 (m, 2H), 8,04 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,70 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 424 (M + H).

Compuesto comparativo 3h

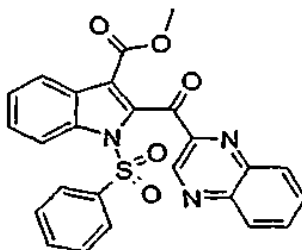
Metil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-(1-metil-1H-benzimidazol-2-carbonilo)-1H-indol-3-carboxílico



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (m, 2H), 8,09-8,06 (m, 2H), 7,97 (m, 1H), 7,87-7,75 (m, 3H), 7,67 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 1H), 4,32 (s, 3H), 3,70 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 474 (M + H).

Compuesto comparativo 3j

Metil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-(quinoxalin-2-carbonil)-1H-indol-3-carboxílico



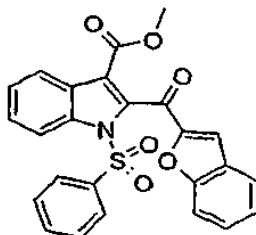
5

A una disolución agitada del compuesto 1a (1,6 g, 5,19 mmol) en THF (20 mL) se añadió LDA (3,90 mL, 7,79 mmol) a -78°C. Después de 40 min se añadió una disolución de cloruro de quinoxalin-2-carbonilo (1,0 g, 5,19 mmol) en (5 mL x 2) y se continuó agitando durante 5,5 h. La reacción se extinguió con salmuera (50 mL) y se calentó hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (Hexanos/EtOAc 3:1) dio 641 mg (26%) del compuesto 3j. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,77 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,15-8,07 (m, 5H), 8,00-7,95 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 2H), 3,64 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 472 (M + H).

10

Compuesto 3k

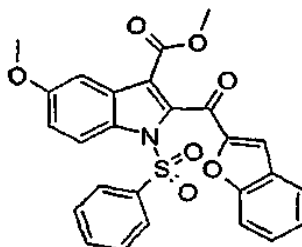
15 Metil éster del ácido 1-bencensulfonil-(benzofuran-2-carbonil)-1H-indol-3-carboxílico



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13-8,06 (m, 4H), 7,89 (s, 1H), 7,85-7,78 (m, 3H), 7,68 (m, 2H), 7,63-7,48 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 3,71 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 460 (M + H).

Compuesto 3l

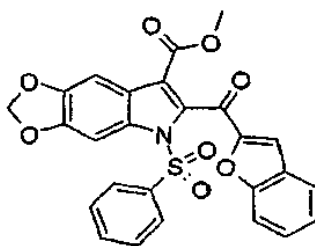
20 Metil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-(benzofuran-2-carbonil)-5-metoxi-1H-indol-3-carboxílico



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,04-7,98 (m, 3H), 7,86-7,77 (m, 4H), 7,69-7,59 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 490 (M + H).

Compuesto 3m

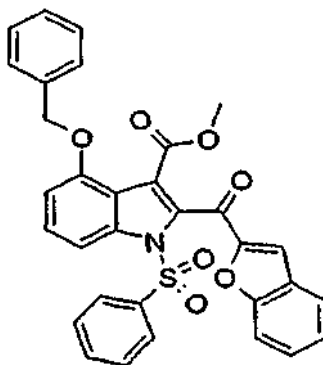
25 Metil éster del ácido 5-bencensulfonil-6-(benzofuran-2-carbonil)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-]indol-7-carboxílico



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,09 (m, 2H), 7,84-7,58 (m, 8H), 7,43 (m, 2H), 6,16 (s, 2H), 3,67 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 503 (M⁺), 504 (M + H).

Compuesto 3n

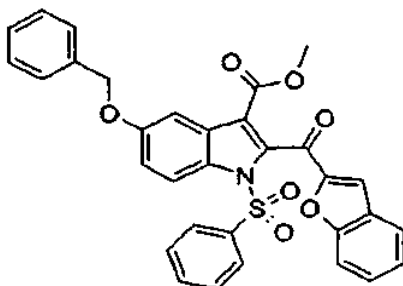
- 5 Metil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-(benzofuran-2-carbonilo)-4-benciloxi-1H-indol-3-carboxílico



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,02 (m, 3H), 7,86-7,77 (m, 4H), 7,69-7,59 (m, 4H), 7,49-7,33 (m, 6H), 7,25 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,69 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 566 (M + H).

Compuesto 3o

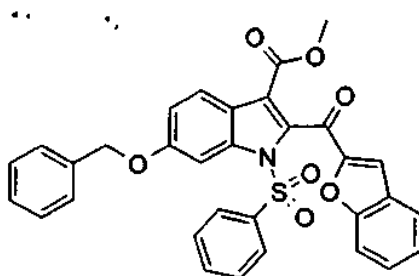
- 10 Metil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-(benzofuran-2-carbonil)-5-benciloxi-1H-indol-3-carboxílico



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,05-7,98 (m, 3H), 7,86-7,77 (m, 4H), 7,69-7,59 (m, 4H), 7,48 (m, 2H), 7,43-7,38 (m, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,69 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 566 (M + H).

Compuesto 3p

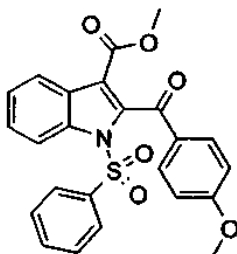
- 15 Metil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-(benzofuran-2-carbonil)-6-benciloxi-1H-indol-3-carboxílico



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98-7,37 (m, 17H), 7,22 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,68 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 566 (M + H).

Compuesto 3r

Metil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-3-carboxílico

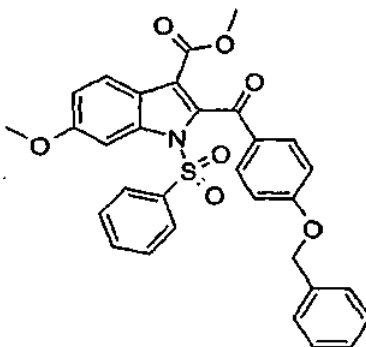


5

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,69 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,59 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H) ppm; MS (m/e) M + H 450.

Compuesto 3t

10 Metil éster del ácido 1-bencensulfonil-2-(4-benciloxibenzoil)-6-metoxi-1H-indol-3-carboxílico

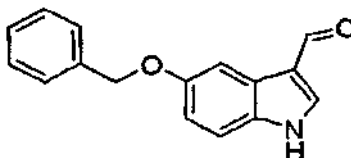


RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,65 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,05 (m, 3H), 7,40 (m, 5H), 7,52 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H) ppm; M + H 556.

15 Los siguientes compuestos de fórmula 6 se prepararon mediante los procedimientos desvelados en este documento usando el procedimiento general del Esquema 2 y procedimientos conocidos por el experto en la materia.

Compuesto 6o

5-Benciloxi-1H-indol-3-carbaldehído

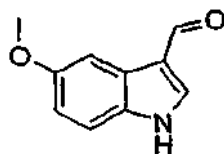


20 A una disolución agitada de oxiclورو de fósforo (2,29 mL, 24,6 mmol) en DMF (15 mL), se añadió una disolución de 5-benciloxiindol (5,00 g, 22,4 mmol) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 mL). A esta mezcla se añadió NaOH sólido (4,80 g, 0,112 mol) y agua (50 mL). Se recogió el precipitado, se lavó con EtOH y se secó para dar 4,67 g (83%) del compuesto 6o. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,01 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,49-7,30 (m, 6H), 6,97 (m, 1H), 5,12 (s, 2H) ppm; MS (m/e) 251 (M), 252 (M + H).

25 Los compuestos 61, 6m y 6p se prepararon usando el procedimiento del compuesto 6o.

Compuesto 6l

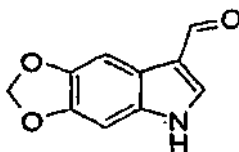
5-Metoxi-1H-indol-3-carbaldehído



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,00 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 3,78 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 175 (M⁺), 176 (M + H).

Compuesto 6m

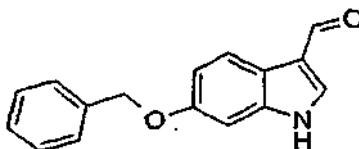
5 5H-[1,3]Dioxolo[4,5-f]indol-7-carbaldehído



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,91 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,00 (s, 2H) ppm; MS (m/e) 190 (M + H).

Compuesto 6p

10 6-Benciloxi-1H-indol-3-carbaldehído

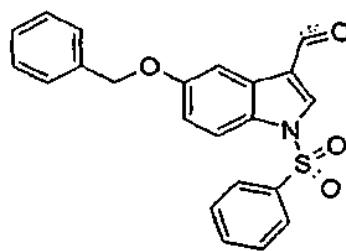


RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,92 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,48-7,32 (m, 5H), 7,06 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 5,14 (s, 2H) ppm; MS (m/e) 252 (M + H).

15 Los siguientes compuestos de fórmula 7 se prepararon mediante los procedimientos desvelados en este documento usando el procedimiento general del Esquema 2 y procedimientos conocidos por el experto en la materia

Compuesto 7o

1-Bencensulfonil-5-benciloxi-1H-indol-3-carbaldehído

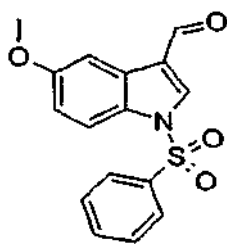


20 A una disolución agitada del compuesto 6o (3,0 g, 11,9 mmol), NaOH (4,76 g, 119 mmol) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (808 mg, 2,38 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂ (30 mL) y H₂O (30 mL), se añadió cloruro de bencensulfonilo (1,60 mL, 12,5 mmol) a 0°C. La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se añadió THF (20 mL). Después de agitar durante 1,5 h, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (50 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron *in vacuo* y se secaron para dar 4,92g del compuesto 7o. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,05 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,46-7,30 (m, 5H), 7,14 (m, 1H), 5,13 (s, 2H) ppm; MS (m/e) 391 (M⁺), 392 (M + H).

Los compuestos 71, 7m, 7n y 7p se prepararon usando el procedimiento del compuesto 7o.

Compuesto 7l

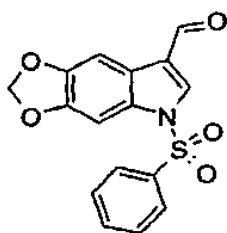
1-Bencensulfonil-5-metoxi-1H-indol-3-carbaldehído



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,06 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 3,78 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 315 (M⁺), 316 (M + H).

Compuesto 7m

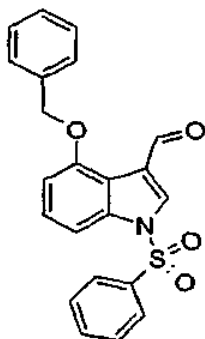
- 5 5-Bencensulfonil-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-carbaldehído



7m: RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,99 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 6,09 (s, 2H) ppm; MS (m/e) 329 (M⁺), 330 (M + H).

Compuesto 7n

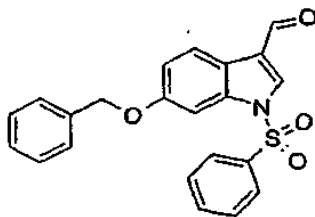
- 10 1-Bencensulfonil-4-benciloxi-1H-indol-3-carbaldehído



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,35 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,66-7,58 (m, 3H), 7,50 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 4H), 7,08 (m, 1H), 5,28 (s, 2H) ppm; MS (m/e) 392 (M + H).

Compuesto 7p

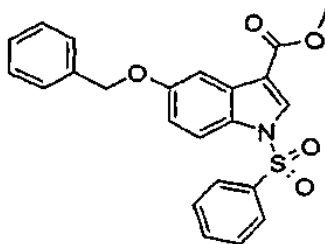
- 15 1-Bencensulfonil-6-benciloxi-1H-indol-3-carbaldehído



RMN-¹H (400 MHz; DMSO-*d*₆) δ 10,01 (s, 1H); 8,74 (s, 1H), 7,98 (m, 3H), 7,7 5 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,50-7,37 (m, 6H), 7,12 (m, 1H), 5,23 (s, 2H) ppm; MS (m/e) 414 (M + Na).

- 20 Los siguientes compuestos de fórmula 1 se prepararon mediante los procedimientos desvelados en este documento usando el procedimiento general del Esquema 2 y procedimientos conocidos por el experto en la materia.

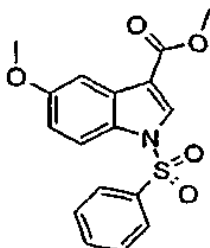
Compuesto 1o

Metil éster del ácido 1-bencensulfonil-5-benciloxi-1H-indol-3-carboxílico

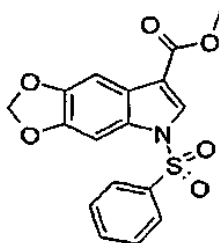
5 A una disolución agitada del compuesto 7o (6,41 g, 16,4 mmol), hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (1,11 g, 3,28 mmol), 2-metil-2-buteno (25 mL, 0,298 mol) en CH₂Cl₂ (70 mL) se añadió una disolución de clorito sódico (13,9 g, 0,123 mol) y fosfato sódico monobásico monohidratado (17,0 g, 0,123 mol) en agua (70 mL) lentamente. Después de agitar durante 1,5 h, a la reacción se añadió agua (50 mL) y se acidificó hasta pH 2. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron *in vacuo*. A este residuo se añadió CH₂Cl₂ (100 mL) y se agitó a temperatura ambiente.

10 Se añadió lentamente trimetilsilildiazometano (8,6 mL, 17,2 mmol) y se agitó durante 30 min. La reacción se extinguió con unas pocas gotas de ácido acético, se secó (MgSO₄) y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (hexanos/ EtOAc 5:1 y después 3:1) para dar 4,12 g (60%) del compuesto 1o. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,65-7,57 (m, 3H), 7,46-7,32 (m, 5H), 7,13 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,85 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 421 (M⁺), 422 (M + H).

Los compuestos 11, 1m, 1n, y 1p se prepararon usando el procedimiento del compuesto 1o.

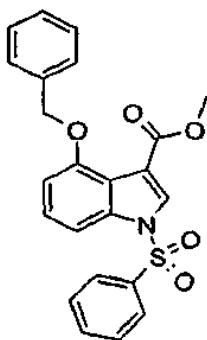
15 Compuesto 1lMetil éster del ácido 1-bencensulfonil-5-metoxi-1H-indol-3-carboxílico

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,78 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 346 (M + H).

20 Compuesto 1mMetil éster del ácido 5-bencensulfonil-5H-[1.3]dioxolo[4,5-f]indol-7-carboxílico

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,27 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,09 (s, 2H), 3,84 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 359 (M⁺), 360 (M + H).

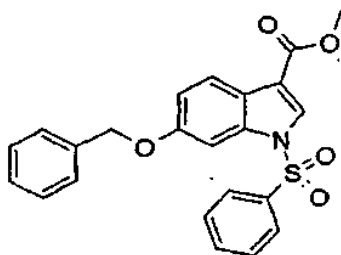
25 Compuesto 1nMetil éster del ácido 1-bencensulfonil-4-benciloxi-1H-indol-3-carboxílico



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 4H), 6,98 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,63 (s, 3H) ppm.

Compuesto 1p

- 5 Metil éster del ácido 1-bencensulfonil-6-benciloxi-1H-indol-3-carboxílico

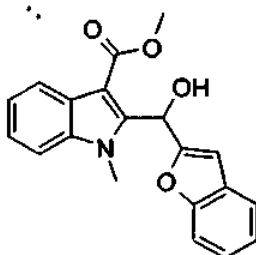


RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,30 (m, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,51-7,36 (m, 6H), 7,12 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,84 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 444 (M + Na).

- 10 El siguiente compuesto de fórmula 9 se preparó mediante los procedimientos desvelados en este documento usando el procedimiento general del Esquema 3 y procedimientos conocidos por el experto en la materia.

Compuesto 9a

- Metil éster del ácido 2-(benzofuran-2-il-hidroxi-metil)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



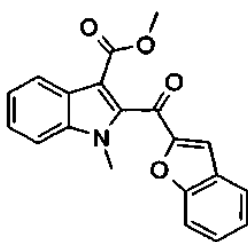
El procedimiento fue el mismo al que se describió para la síntesis del compuesto 2a.

- 15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,05 (m, 1H), 7,60-7,49 (m, 3H), 7,36-7,19 (m, 5H), 6,89 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 318 (M-OH), 358 (M + Na).

Los siguientes compuestos de fórmula 10 se prepararon mediante los procedimientos desvelados en este documento usando el procedimiento general del Esquema 3 y procedimientos conocidos por el experto en la materia

Compuesto 10a

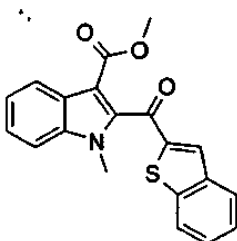
- 20 Metil éster del ácido 2-(benzofuran-2-carbonil)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico



El procedimiento fue el mismo al que se describió para la síntesis del compuesto 3a. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,09 (m, 1H), 7,82-7,70 (m, 4H), 7,59 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,58 (s, 3H) ppm; MS (m/z) 334 (M + H).

5 Compuesto comparativo 10b

Metil éster del ácido 2-(benzo[b]tiofen-2-carbonil)-1-metil-1H-indol-3-carboxílico

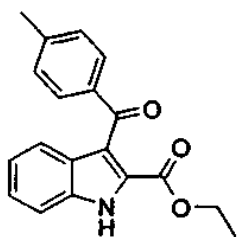


A una disolución agitada de 1-metil-indol-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 3,54 mmol) en THF (20 mL) se añadió LDA (2,67 mL, 5,31 mmol) a -78°C y se agitó durante 50 min. Se añadió una disolución de cloruro de benzo[b]tiofen-2-carbonilo (696 mg, 3,54 mmol) en THF (10 mL). Después de agitar durante 4,5 h, la reacción se extinguió con salmuera y se calentó hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (Hexanos/EtOAc 3:1) dio 591 mg (48%) del compuesto 10b. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,11 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,48-7,35 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,60 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 350 (M + H).

Los siguientes compuestos de fórmula 13 se prepararon mediante los procedimientos desvelados en este documento usando el procedimiento general del Esquema 4 y procedimientos conocidos por el experto en la materia

Compuesto comparativo 13a

Etil éster del ácido 3-(4-metilbenzoil)-1H-indol-2-carboxílico

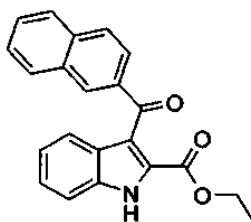


A una disolución agitada de etil éster del ácido indol-2-carboxílico (1,0 g, 5,29 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añadió cloruro de estaño (IV) (6,35 mL, 6,35 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 35 min. Se añadió una disolución de cloruro de 4-metilbenzoilo (700 mg, 5,29 mmol) en CH₃NO₃ (7,5 mL) y se agitó durante 2 h. La reacción se vertió en agua helada (30 mL) y se calentó hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (50 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (Hexanos/EtOAc 4:1) para dar 1,38 g (85%) del compuesto 13a. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,46 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 0,86 (m, 3H) ppm; MS (m/e) 308 (M + H).

Los compuestos 13c y 13d se prepararon usando el procedimiento del compuesto 13a.

30 Compuesto comparativo 13c

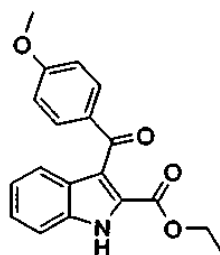
Etil éster del ácido 3-(naftalen-2-carbonil)-1H-indol-2-carboxílico



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,56 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05-8,00 (m, 3H), 7,93 (m, 1H), 7,67-7,55 (m, 4H), 7,38 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 0,68 (m, 3H) ppm; MS (m/e) 344 (M + H).

Compuesto comparativo 13d

5 Etil éster del ácido 3-(4-metoxibenzoil)-1H-indol-2-carboxílico

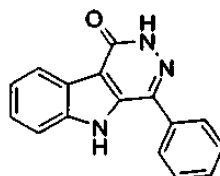


RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,42 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 4,05-4,00 (m, 2H), 0,92-0,88 (m, 3H) ppm; MS (m/e) 324 (M + 1).

10 Los siguientes compuestos de fórmula 4 se prepararon mediante los procedimientos desvelados en este documento usando el procedimiento general del Esquema 1 y procedimientos conocidos por el experto en la materia.

Compuesto comparativo 4a

4-Fenil-2,5-dihidro-piridazino[4,5-b]indol-1-ona

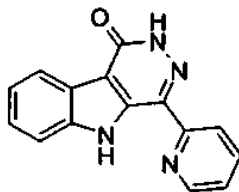


15 Una mezcla del compuesto 3a (268 mg, 0,639 mmol), H₂NNH₂-H₂O (62 mL, 1,28 mmol) y EtOH (8 mL) en un matraz de 50 mL se calentó a reflujo hasta el día siguiente. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se aclaró con EtOH y se secó para dar 107 mg (64%) del compuesto 4a. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,84 (s, 1H), 12,09 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,64-7,55 (m, 3H), 7,49 (m, 1H), 7,35 (m, 1H) ppm; MS (m/z) 262 (M + H).

Los compuestos 4b-4p y 4r se prepararon usando el procedimiento del compuesto 4a.

20 Ejemplo comparativo 4b

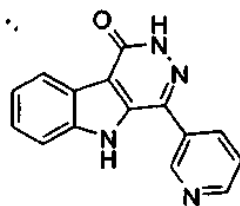
4-Piridin-2-il-2,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-1-ona



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,01 (s, 1H), 12,31 (s, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,24 (m, 2H), 8,03 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,35 (m, 1H) ppm; MS (m/z) 263 (M + H).

25 Ejemplo comparativo 4c

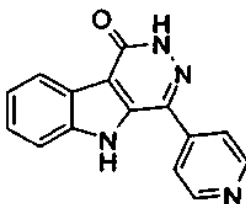
4-Piridin-3-il-2,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-1-ona



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,96 (s, 1H), 12,27 (s, 1H), 9,03 (m, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,24 (m, 2H), 7,69-7,62 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,36 (m, 1H) ppm; MS (m/e) 263 (M + H).

Ejemplo comparativo 4d

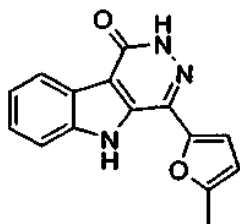
- 5 4-Piridin-4-il-2,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-1-ona



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,05 (s, 1H), 12,24 (s, 1H), 8,81 (m, 2H), 8,24 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,36 (m, 1H) ppm; MS (m/e) 263 (M + H).

Ejemplo comparativo 4e

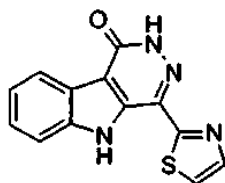
- 10 4-(5-Metilfuran-2-il)-2,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-1-ona



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,77 (s, 1H), 11,88 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 3,40 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 266 (M + H).

Ejemplo comparativo 4f

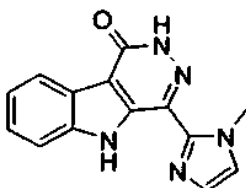
- 15 4-Tiazol-2-il-2,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-1-ona



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,07 (s, 1H), 12,20 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,36 (m, 1H) ppm; MS (m/e) 269 (M + H).

Ejemplo comparativo 4g

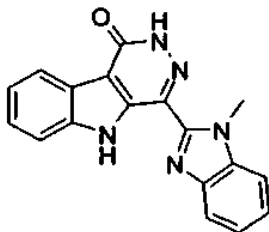
- 20 4-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-2,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-1-ona



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,86 (s, 1H), 12,05 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 4,04 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 266 (M + H).

Ejemplo comparativo 4h

4-(1-Metil-1H-benzoimidazol-2-il)-2,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-1-ona

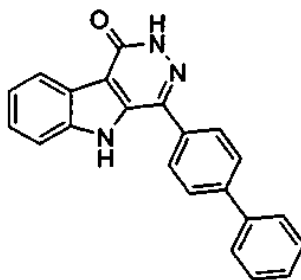


5

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,17 (s, 1H), 12,19 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 3H), 4,22 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 316 (M + H).

Ejemplo comparativo 4i

4-Bifenil-4-il-2,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-1-ona

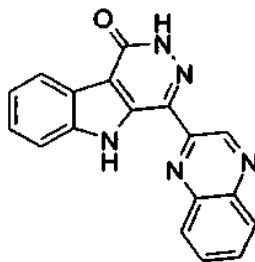


10

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,87 (s, 1H), 12,17 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,93 (m, 4H), 7,79 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,35 (m, 1H) ppm; MS (m/e) 338 (M + H).

Ejemplo comparativo 4j

4-Quinoxalin-2-il-2,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-1-ona

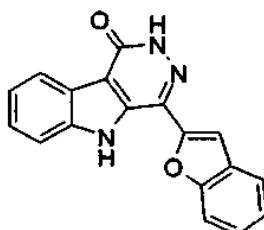


15

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,34 (s, 1H), 12,29 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,03-7,92 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,40 (m, 1H) ppm; MS (m/e) 314 (M + H).

Ejemplo 4k

4-Benzofuran-2-il-2,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-1-ona



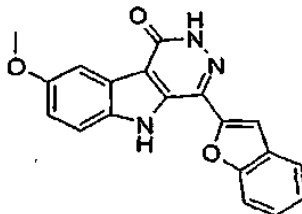
20

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,08 (s, 1H), 12,23 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (m, 1H),

7,46 (m, 1H), 7,38 (m, 3H) ppm; MS (m/e) 302 (M + H).

Ejemplo 4l

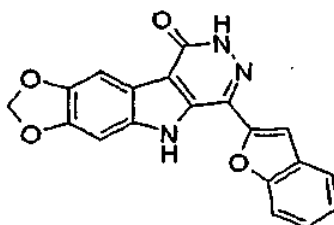
4-Benzofuran-2-il-8-metoxi-2,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-1-ona



- 5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,01 (s, 1H), 12,12 (s, 1H), 7,81-7,68 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 3,87 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 332 (M + H).

Ejemplo 4m

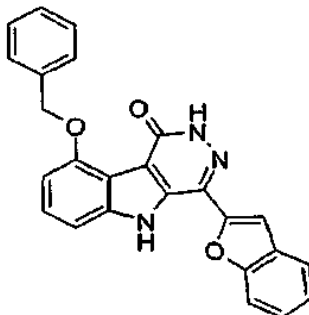
8-Benzofuran-2-il-6,9-dihidro-1,3-dioxa-6,7,9-triazaciclopenta[b]fluoren-5-ona



- 10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,93 (s, 1H), 12,09 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,14 (s, 2H) ppm; MS (m/e) 346 (M + H).

Ejemplo 4n

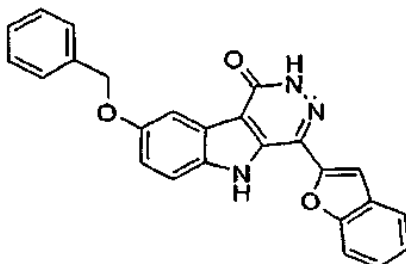
4-Benzofuran-2-il-9-benciloxi-2,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-1-ona



- 15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,92 (s, 1H), 12,18 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,48-7,23 (m, 7H), 6,95 (m, 1H), 5,35 (s, 2H) ppm; MS (m/e) 408 (M + H).

Ejemplo 4o

4-Benzofuran-2-il-8-benciloxi-2,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-1-ona

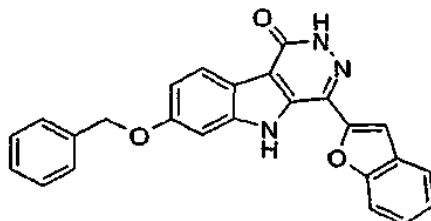


- 20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,01 (s, 1H), 12,14 (s, 1H), 7,81-7,74 (m, 4H), 7,63 (s, 1H), 7,53-7,27 (m, 8H), 5,22

(s, 2H) ppm; MS (m/e) 408 (M + H).

Ejemplo 4p

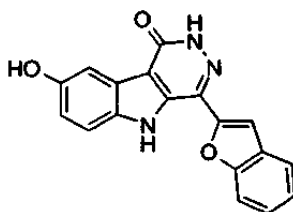
4-Benzofuran-2-il-7-benciloxi-2,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-1-ona



- 5 RMN-¹H (400 MHz; DMSO-*d*₆) δ 13,02 (s, 1H), 12,08 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,53-7,34 (m, 8 H), 7,11 (m, 1H), 5,26 (s, 2H) ppm; MS (m/e) 408 (M + H).

Ejemplo 4q

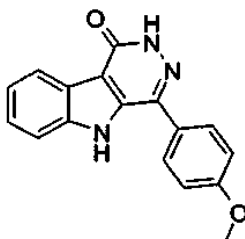
4-Benzofuran-2-il-8-hidroxi-2,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-1-ona



- 10 Una mezcla del Ejemplo 4o (68 mg, 0,167 mmol) y Pd/C al 10% (20 mg) en TF (10 mL) se hidrogenó a 344,74 kPa durante 24 h en un aparato de Parr. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, que se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se secó para dar 51 mg (96%) del Ejemplo 4q. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,91 (s, 1H), 11,97 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 3H), 7,48-7,35 (m, 2H), 7,06 (m, 1H) ppm; MS (m/e) 318 (M + H).

15 Ejemplo comparativo 4r

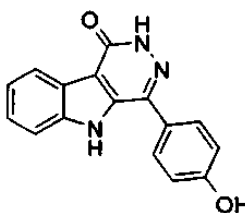
4-(4-Metoxi-fenil)-2,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-1-ona



- 20 mp > 300°C; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,93 (s, 3H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 12,10 (bs, 1H), 12,80, (s, 1H) ppm; MS (m/e) 292 (M + H).

Ejemplo comparativo 4s

4-(4-Hidroxifenil)-2,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-1-ona

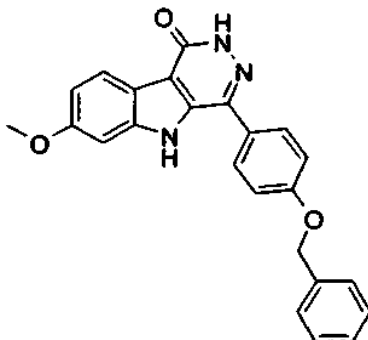


- 25 A una suspensión del Ejemplo 4r (200 mg, 0,69 mmol) en 5 mL de CH₂Cl₂ a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió IN BBr₃ (4,0 mL). La reacción se calentó hasta la temperatura ambiente durante 18 h. Los sólido se filtraron y

se trituraron con MeOH para dar el Ejemplo 4s (180 mg) 94% de rendimiento: mp > 300°C; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,40 (bs, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (m, 3H), 8,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 11,98 (s, 1H), 12,71 (s, 1H) ppm; MS (m/e) 278 (M + H).

Ejemplo comparativo 4t

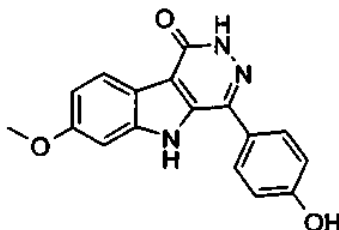
5 4-(4-Benciloxi-fenil)-7-metoxi-2,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-1-ona



10 A una suspensión del compuesto 3t (295 mg, 0,53 mmol) en 20 mL de MeOH se añadió hidracina monohidratada (0,2 mL, 4,4 mmol) y se puso a reflujo durante 18 h. Los sólidos se precipitaron y se filtraron para rendir el Ejemplo 4t (140 mg, 66%): mp > 300°C; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,85 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,33 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 11,91 (bs, 1H), 12,70 (s, 1H) ppm; MS (m/e) 398 (M + 1).

Ejemplo comparativo 4u

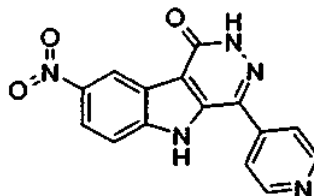
4-(4-Hidroxi-fenil)-7-metoxi-2,5-dihidropiridacin[4,5-b]indol-1-ona



15 Una suspensión del Ejemplo 4t (120 mg, 0,30 mmol) y Pd/C al 10% (12 mg) en 18 mL de DMF y 2 mL de MeOH se hidrogenó bajo H₂ a 310,26 kPa durante 6 h. La mezcla se filtró a través de celita y los disolventes se eliminaron a vacío para dar el Ejemplo 4u (33 mg, 35%): mp > 300°C; RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3,87 (s, 3H), 6,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 9,75 (s, 1H), 11,80 (s, 1H), 12,55 (s, 1H) ppm; MS (m/e) 308 (M + 1).

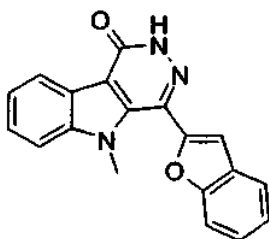
Ejemplo comparativo 4v

8-Nitro-4-piridin-4-il-2,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-1-ona



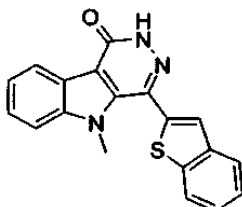
25 A una disolución agitada del Ejemplo 4d (50 mg, 0,191 mmol) en ácido acético (10 mL) se añadió ácido nítrico (25 μL, 0,392 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 17 h. Se añadió ácido nítrico adicional (400 μL) a la reacción y continuó a reflujo durante 3 h. Se recogió precipitado, se lavó con agua, éter dietílico, y se secó a vacío a 50°C para dar 48 mg (82%) del Ejemplo 4v. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,55 (s, 1H), 12,98 (s, 1H), 9,01 (m, 3H), 8,39 (m, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,87 (m, 1H) ppm; MS (m/e) 308 (M + H).

30 Los siguientes compuestos de fórmula 11 se prepararon mediante los procedimientos desvelados en este documento usando el procedimiento general del Esquema 3 y procedimientos conocidos por el experto en la materia.

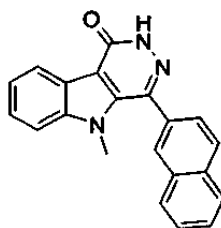
Ejemplo 11a4-Benzofuran-2-il-5-metil-2,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-1-ona

5 El procedimiento de los Ejemplos 11a y 11b fue el mismo al descrito para la síntesis del compuesto 4a y del Ejemplo 4b.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,21 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,82-7,73 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 7,47-7,36 (m, 4H), 3,64 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 316 (M + H).

Ejemplo comparativo 11b4-Benzo[b]tiofen-2-il-5-metil-2,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-1-ona

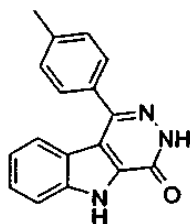
10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,09 (s, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 3,68 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 332 (M + H).

Ejemplo comparativo 11c5-Metil-4-naftalen-2-il-2,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-1-ona

15 A una disolución agitada de 1-metil-indol-3-carboxilato de metilo (1,50 g, 5,31 mmol) en TF (30 mL) se añadió LDA (4,0 mL, 5,31 mmol) a -78°C y se agitó durante 50 min, se añadió una disolución de cloruro de naftalen-2-carbonilo (1,01 g, 5,31 mmol) en TF (12 mL). Después de 4 h, la reacción se extinguió con salmuera y se calentó hasta la temperatura ambiente. Se extrajo con EtOAc (50 ml x 3) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron *in vacuo* para dar 1,82 g de producto bruto 10c. Se calentaron a reflujo 520 mg del producto bruto 10c con H₂NNH₂·H₂O en etilenglicol (15 mL) durante 4 h. Después de enfriar la reacción hasta la temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con EtOH, se secó a vacío para dar 57 mg (12%) del Ejemplo 11c. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,94 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,11-8,05 (m, 3H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,64-7,55 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 3,45 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 326 (M + H).

25 Los siguientes compuestos de fórmula 14 se prepararon mediante los procedimientos desvelados en este documento usando el procedimiento general del Esquema 4 y procedimientos conocidos por el experto en la materia.

Ejemplo comparativo 14a1-p-Toli-3,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-4-ona

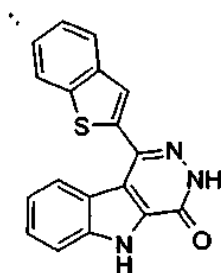


El procedimiento del compuesto 14a fue el mismo al descrito la síntesis del Ejemplo 4a.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,92 (s, 1H), 12,90 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 3H), 7,48-7,39 (m, 4H), 7,16 (m, 1H), 2,45 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 276 (M + H).

5 **Ejemplo comparativo 14b**

1-Benzo[b]tiofen-2-il-3,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-4-ona

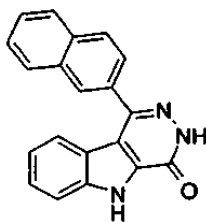


A una disolución agitada de etil éster del ácido indol-2-carboxílico (1,0 g, 5,29 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añadió cloruro de estaño (IV) (5,82 mL, 5,82 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una disolución de cloruro de benzo[b]tiofen-2-carbonilo (1,04 g, 5,29 mmol) en CH₃NO₃ (7,5 mL) y se agitó durante 40 h. La reacción se vertió en agua helada (30 mL) y se calentó hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (50 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash (Hexanos/EtOAc 3:1) para dar 1,45 g (78%) del compuesto 13b. Se calentaron a reflujo 500 mg del compuesto 13b con H₂NNH₂·H₂O en etilenglicol (10 mL) durante 1 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con EtOH, se secó a vacío para dar 158 mg (35%) del Ejemplo 14b. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,15 (s, 1H), 13,07 (s, 1H), 8,09-8,02 (m, 3H), 7,95 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,55-7,46 (m, 3H), 7,27 (m, 1H) ppm; MS (m/e) 318 (M + 1).

El procedimiento del Ejemplo 14c y el compuesto 14d fue el mismo al descrito para la síntesis del compuesto 4a.

20 **Ejemplo comparativo 14c**

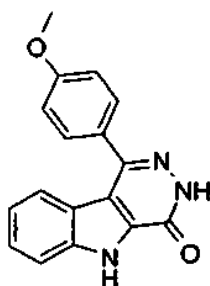
1-Naftalen-2-il-3,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-4-ona



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,04 (s, 1H), 12,97 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,68-7,62 (m, 3H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,12 (m, 1H) ppm; MS (m/e) 312 (M + H).

25 **Compuesto comparativo 14d**

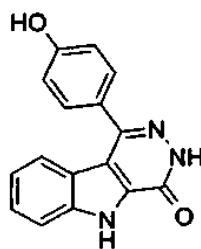
1-(4-Metoxifenil)-3,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-4-ona



RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,89 (d, 2H), 7,64 (m, 3H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 3H), 3,88 (s, 3H) ppm; MS (m/e) 292 (M + 1).

Ejemplo comparativo 14e

5 1-(4-Hidroxifenil)-3,5-dihidropiridazino[4,5-b]indol-4-ona



A una disolución agitada del compuesto 14d (100 mg, 0,343 mmol) en cloruro de metileno (8 mL) a 0°C se añadió tribromuro de boro (446 mL, 0,446 mmol). Después de agitar durante 18 h, se añadió tribromuro de boro adicional (1 mL, 1 mmol), y se continuó la agitación durante 54 h. La reacción se extinguió cuidadosamente con agua (10 mL). La precipitación se recogió, se lavó con agua, éter dietílico y se secó a vacío para dar 91 mg (96%) del Ejemplo 14e. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,85 (d, 2H), 9,79 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 3H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 1H), 6,97-6,95 (m, 2H) ppm; MS (m/e) 278 (M + 1).

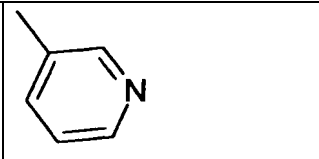
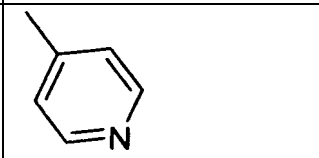
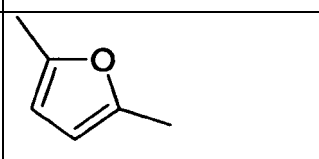
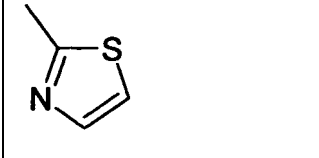
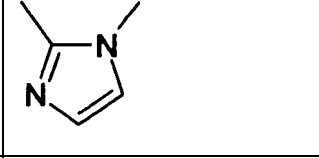
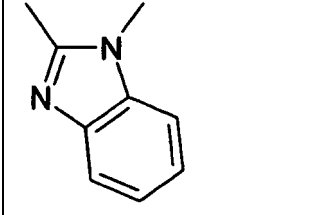
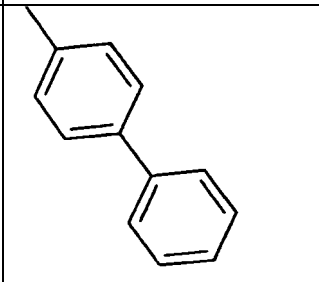
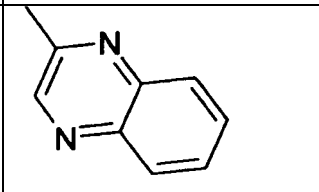
Los Ejemplos se establecen en la Tabla I y en la Tabla II. Estos compuestos se presentan para ilustrar la presente invención, y no pretenden ser limitantes de la misma.

15

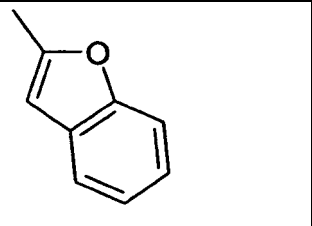
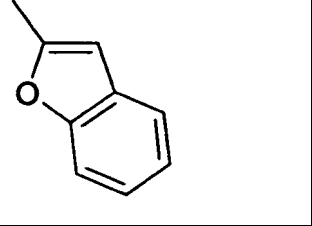
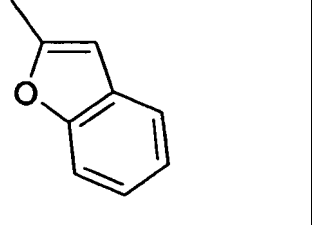
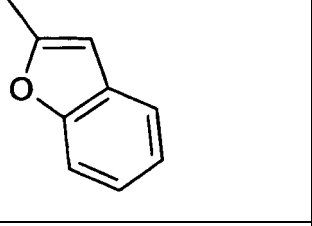
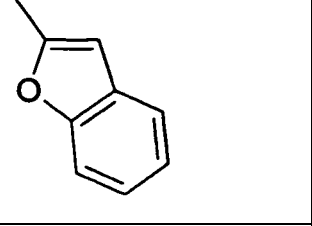
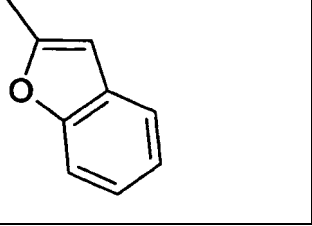
Tabla I

Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷
4b*	H	H	H	H		H

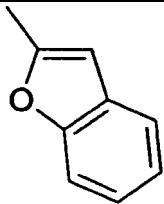
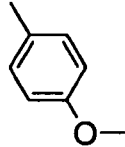
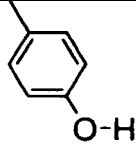
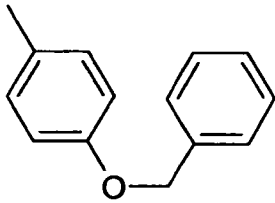
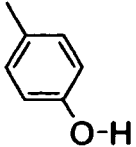
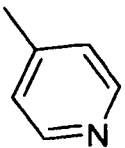
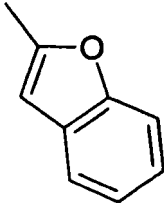
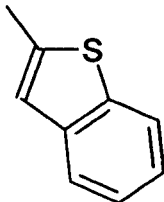
(continuación)

4c*	H	H	H	H		H
4d*	H	H	H	H		H
4e*	H	H	H	H		H
4f*	H	H	H	H		H
4g*	H	H	H	H		H
4h*	H	H	H	H		H
4i*	H	H	H	H		H
4j*	H	H	H	H		H

(continuación)

4k	H	H	H	H		H
4l	H	-OCH ₃	H	H		H
4m	H	-OCH ₂ O-		H		H
4n	BnO	H	H	H		H
4o	H	BnO	H	H		H
4p	H	H	BnO	H		H

(continuación)

4q	H	OH	H	H		H
4r*	H	H	H	H		H
4s*	H	H	H	H		H
4t*	H	H	-OCH ₃	H		H
4u*	H	H	-OCH ₃	H		H
4v*	H	-NO ₂	H	H		H
11a	H	H	H	H		-CH ₃
11b*	H	H	H	H		-CH ₃

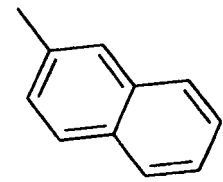
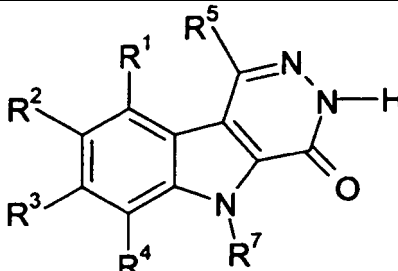
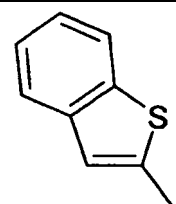
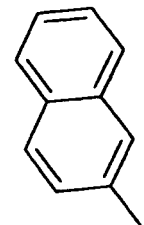
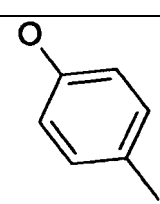
11c*	H	H	H	H		-CH ₃
* = Comparativo						

Tabla II

						
Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷
14b*	H	H	H	H		H
14c*	H	H	H	H		H
14e*	H	H	H	H		H
* = Comparativo						

Utilidad

5 Los compuestos de la presente invención son útiles, *inter alia*, como agentes terapéuticos. Particularmente, los compuestos son útiles para la inhibición de cinasas. Se ha demostrado que los compuestos de la presente invención inhiben, por ejemplo, una o más de la cinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), la cinasa de linaje mixto (MLK) y la cinasa dependiente de ciclina (CDK).

10 Las propiedades de los compuestos de la presente invención son beneficiosas en contextos terapéuticos. Las actividades de las [d]piridacin-7-onas condensadas de la presente invención frente a ciertas enzimas pueden explotarse para combatir las consecuencias perjudiciales de estas enzimas. Particularmente, la inhibición del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) implica una utilidad, por ejemplo, en alteraciones angiogénicas, tales como cáncer de tumores sólidos, endometriosis, retinopatía diabética, psoriasis,

hemangioblastoma, así como en otras enfermedades oculares y en cánceres. La inhibición de la cinasa de linaje mixto (MLK) implica una utilidad, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer; alteraciones de las motoneuronas (por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica); enfermedad de Parkinson; alteraciones cerebrovasculares (por ejemplo, isquemia); enfermedad de Huntington; demencia por SIDA; epilepsia; esclerosis múltiple; neuropatías periféricas (por ejemplo, aquellas que afectan a las neuronas DRG en neuropatías periféricas asociadas a quimioterapia) incluyendo neuropatía diabética; alteraciones inducidas por aminoácidos excitantes; y alteraciones asociadas a lesiones contusas o penetrantes del cerebro o de la médula espinal. La inhibición de la cinasa dependiente de ciclina (CDK) implica una utilidad, por ejemplo, en enfermedades hiperproliferativas y en cáncer; y en la enfermedad de Alzheimer.

Debido a sus variadas utilidades, las propiedades de las [d]piridacin-7-onas condensadas pueden explotarse en otros contextos, tales como en la investigación. Por ejemplo, los compuestos pueden usarse en el desarrollo de modelos *in vitro* de supervivencia, función, identificación neuronal, o para el cribado de otros compuestos sintéticos que tienen actividades similares a la de las [d]piridacin-7-onas condensadas. Así, los compuestos proporcionados por esta invención son útiles como compuestos estándar de referencia para su uso en pruebas o ensayos para la determinación de la actividad de un agente en un programa de investigación farmacéutica.

Los compuestos también pueden utilizarse para investigar, definir y determinar objetivos moleculares asociados con respuestas funcionales. Por ejemplo, mediante el radiomarcado de un compuesto de [d]piridacin-7-ona condensada asociado a una función celular específica (por ejemplo, mitogénesis), la entidad objetivo a la que se une el derivado puede identificarse, aislarse y purificarse para su caracterización. A modo de ilustración adicional, los compuestos pueden usarse en el desarrollo de ensayos y modelos para una mejora adicional en la comprensión de los papeles que juega la inhibición de las cinasas de proteínas de serina/treonina o de tirosina en los aspectos mecanísticos de las alteraciones y las enfermedades asociadas. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles como reactivos diagnósticos en ensayos diagnósticos, tales como los ensayos descritos en este documento.

La inhibición de la actividad enzimática por los compuestos de la presente invención puede determinarse usando, por ejemplo, los siguientes ensayos:

1. Ensayo de inhibición de la cinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 2 (VEGFR2);
2. Ensayo de inhibición de la cinasa de linaje mixto 1 (MLK1); y
3. Ensayo de inhibición de la cinasa dependiente de ciclina 5 (CDK5).

Las descripciones de estos ensayos y los resultados obtenidos en los mismos se establecen a continuación. Los resultados pretenden ser ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes del ámbito de la desvelación. Por conveniencia se usan ciertas abreviaturas para describir los resultados, que se definen en el cuerpo de este texto. Otras se definen como sigue: "mg" para microgramo, "mg" para miligramo, "g" para gramo, "μL" para microlitro, "mL" para mililitro, "L" para litro, "nM" para nanomolar, "μM" para micromolar, "mM" para milimolar, "M" para molar y "nm" para nanómetro.

35 **Inhibición de la actividad de la cinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular-2**

Se probó la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad cinasa del dominio citoplásmico del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular-2 expresado en baculovirus (VEGFR2) usando un sistema de detección de fluorescencia resuelta en el tiempo (*time-resolved fluorescence*, TRF). Las CI_{50} se realizaron en placas Costar de 96 pocillos de alta unión (Coming Costar #3922, Corning, NY). En resumen, cada placa de 96 pocillos se cubrió con 100 μL/pocillo de sustrato recombinante a 10 μg/mL, glutatión S-proteína de fusión transferasa-fosfolipasa C-γ (GST-PLCγ Lot # 3P5.1A), en Tris-disolución salina tamponada con fosfato (TBS). La mezcla para el ensayo del VEGFR2 (volumen total = 100 μL/pocillo) consistía en HEPES 20 mM, pH 7,2, ATP 40 mM, $MnCl_2$ 10 mM, albúmina sérica bovina al 0,1% (BSA), y el compuesto de prueba (diluido en DMSO; DMSO al 2,5% final en el ensayo) se añadió entonces a la placa de ensayo. Se añadió la enzima (30 ng/mL de VEGFR2 Lot # V2g-2.1A) y se dejó proceder la reacción a 37°C durante 15 minutos. La detección del producto fosforilado se realizó añadiendo 100 μL/pocillo de anticuerpo PY100 marcado con Eu-N1 (PerkinElmer Life Sciences #AD0160, Boston, MA) diluido a 1:5.000 en BSA al 0,25% en TBS que contenía Tween-20 al 0,05% (TBS-T). Entonces se procedió a una incubación a 37°C durante 1 hora, seguida de la adición de 100 μL de la disolución de mejora (PerkinElmer Life Sciences #1244-105, Boston, MA). La placa se agitó suavemente y después de 30 minutos se midió la fluorescencia de la disolución resultante usando el lector de placas multimarcaje PerkinElmer EnVision 2100 (ó 2102). Los resultados se resumen en la Tabla III.

Tabla III

Efectos inhibidores de las [d]piridacin-7-onas condensadas sobre la actividad del VEGFR-2	
Número de compuesto	VEGFR-2 % de inhibición @ 300 nM
4b*	7
4c*	14
4d*	18
4e*	4
4*	0
4g*	0
4h*	0
4i*	16
4j*	0
4k	0
4l	9
4m	0
4n	2
4o	10
4p	14
4q	21
11a	0
11b*	0
11c*	3
14b*	3
14c*	1
* = Comparativo	

Inhibición de la actividad de la cinasa de linaje mixto-1

- 5 El ensayo de la actividad de la MLK1 se realizó usando el formato de placa de 96 pocillos Multiscreen de Millipore. Cada 50 mL de mezcla de ensayo contenía HEPES 50 mM (pH 7,0), EGTA 1 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, β3-glicerofosfato 25 mM, ATP 60 μM, [γ-³²]ATP 1 mCi, BSA al 0,1%, 500 μg/mL de proteína básica de mielina (Upstate #13-104), DMSO al 2%, varias concentraciones del compuesto de prueba y 1 mg/mL de GST-MLK_{1KD} de baculovirus (Lot 23.1A). Las muestras se incubaron durante 15 minutos a 37°C. La reacción se detuvo añadiendo ácido tricloroacético al 50% (TCA) enfriado en hielo y las proteínas se dejaron precipitar durante 30 minutos a 4°C.
- 10 Entonces las placas se lavaron con TCA al 25% enfriado en hielo. Se añadió cóctel de centelleo Supermix y las placas se dejaron equilibrar durante 1-2 horas antes del recuento con el contador de centelleo Wallac MicroBeta 1450 Plus. Los resultados se resumen en la Tabla IV.

Tabla IV

Efectos inhibidores de las [d]piridacin-7-onas condensadas sobre la actividad de la MLK-1	
Número de compuesto	MLK-1 % de inhibición @ 1 uM (CI ₅₀ (nM))
4b*	0
4c*	0
4d*	0
4e*	10
4f*	5
4g*	2
4h*	0
4i*	14
4j*	0
4k	41 (2662)
4l	53 (1020)
4m	46
4n	44
4o	73 (381)
4p	0
4q	67 (@ 300 nM) (138)
11a	19
11b*	0
11c*	0
14b*	0
14c*	12
* = Comparativo	

Inhibición de la actividad de la cinasa dependiente de ciclina

5 Se probó la capacidad de los compuestos para inhibir la actividad cinasa de la cinasa dependiente de ciclina-5 expresada en baculovirus complejada con GST-p25 (CDK5/GST-p25) usando un sistema de detección de TRF. Cada placa de 96 pocillos de alta unión Costar (Coming Costar #3922, Coming, NY) se recubrió con 100 µL/pocillo de sustrato recombinante GST-sustrato marcado a 50 mg/mL [GST-proteína de retinoblastoma (Rb) Lote # 5.1A] en TBS. La mezcla de ensayo de CDK5/GST-p25 (volumen total = 100 µL/pocillo), que consistía en HEPES 20 mM, pH 7,2, ATP 10 µM, MgCl₂ 10 mM, EGTA 5 mM, (β-glicerofosfato 25 mM, BSA al 0,1%, DMSO al 2,5% y varias concentraciones del compuesto de prueba, se añadió entonces a la placa de ensayo. Se añadió la enzima (2 ng/mL de CDK5/GST-p25 Lote # p25/CD5-3) y se dejó proceder la reacción a 37°C durante 20 minutos. La detección del producto fosforilado se realizó añadiendo 100 µL/pocillo de anticuerpo fosfo-Rb (Ser-780) (Cell Signaling #9307, Beverly, MA) diluido a 1:10.000 en el tampón de dilución del anticuerpo (BSA al 0,1% en TBS-T). Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente se añadieron 100 µL/pocillo de anticuerpo anti-conejo marcado con Eu-N1 diluido a 1:50.000 en el tampón de dilución del anticuerpo (PerkinElmer Life Sciences #AD0105, Boston, MA). Entonces se procedió a la incubación a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido de la adición de 100 µL de disolución de mejora (PerkinElmer Life Sciences #1244-105, Boston, MA). La placa se agitó suavemente y después de unos pocos minutos se midió la fluorescencia de la disolución resultante usando el lector de placas multimarcaje PerkinElmer En Vision 2100 (o 2102). Los resultados se resumen en la Tabla V.

20

Tabla V

Efectos inhibidores de las [d]piridacin-7-onas condensadas sobre la actividad de la CDK-5	
Número de compuesto	CI ₅₀ (nM)
4d*	3.818
4r*	> 1.000
4s*	657
4t*	> 1.000
4u*	756

(continuación)

4v*	> 3.000
14e*	> 3.000
* = Comparativo	

Dosificación y formulación

5 Para fines terapéuticos, los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante cualquier medio que ponga en contacto el agente activo con el sitio de acción del agente en el cuerpo de un mamífero. Los compuestos pueden administrarse mediante cualquier medio convencional disponible para su uso junto con productos farmacéuticos, bien como agentes terapéuticos individuales o bien en una combinación de agentes terapéuticos. Se administran preferiblemente como un único agente activo en una composición farmacéutica, pero
10 alternativamente pueden usarse en combinación con otros principios activos, por ejemplo, otros factores de crecimiento que facilitan la supervivencia neuronal o la regeneración axonal en enfermedades o alteraciones. Los compuestos se combinan preferiblemente con un portador farmacéutico elegido sobre la base de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar.

15 Los compuestos pueden formularse en composiciones farmacéuticas, por ejemplo, mezclándolos con excipientes y portadores no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Dichas composiciones pueden prepararse para su uso en administración parenteral, particularmente en forma de disoluciones o suspensiones líquidas; o para su administración oral, particularmente en forma de comprimidos o cápsulas; o por vía intranasal, particularmente en forma de polvos, gotas nasales o aerosoles; o por vía dérmica, por ejemplo, parches transdérmicos.

20 La composición puede administrarse convencionalmente en una forma de dosificación unitaria y puede prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en el arte farmacéutico, por ejemplo, según se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980). Las formulaciones para su administración parenteral pueden contener como excipientes habituales agua estéril o disolución salina, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, aceites y naftalenos hidrogenados de origen vegetal, y similares. En particular, pueden ser excipientes útiles polímero de lactida y copolímeros de lactida/glicólido biocompatibles,
25 biodegradables, o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, para controlar la liberación de los compuestos activos.

30 Otros sistemas de administración parenteral potencialmente útiles para estos compuestos activos incluyen partículas de copolímero de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables y liposomas. Las formulaciones para su administración por inhalación contienen como excipientes, por ejemplo, lactosa, o pueden ser disoluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietilén-9-lauril éter, glicocolato y desoxicocolato, o disoluciones oleosas para su administración en forma de gotas nasales, o como un gel para su aplicación intranasal. Las formulaciones para administración parenteral también pueden incluir glicocolato para su administración bucal, un salicilato para su administración rectal o ácido cítrico para su administración vaginal. Las formulaciones de parches transdérmicos son preferiblemente emulsiones lipófilas.

35 Los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse por vía oral o no oral, por ejemplo, como un ungüento o una inyección. Las concentraciones de los compuestos de esta invención en una composición terapéutica pueden variar. La concentración dependerá de factores tales como la dosis total del fármaco que se va a administrar, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) del compuesto empleado, la vía de administración, la edad, el peso corporal y los síntomas de un paciente, etc. Los compuestos de esta invención pueden proporcionarse en una disolución tampón fisiológica acuosa que contiene del
40 0,1 al 10% p/v del compuesto para su administración parenteral. Los intervalos de dosificación típicos son desde 1 mg hasta 1 mg/kg de peso corporal por día; un intervalo de dosificación preferido es desde 0,01 mg/kg hasta 100 mg/kg de peso corporal por día, y preferiblemente de 0,1 al 20 mg/kg de una a cuatro veces al día. Una dosis preferida del fármaco que se va a administrar dependerá probablemente de variables tales como el tipo y el grado de progresión de la enfermedad, de la alteración, del estado de salud global del paciente en particular, de la eficacia biológica relativa del compuesto elegido de la formulación de los excipientes del compuesto, y de su vía de administración.

45 Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden prepararse mezclando uniformemente una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como principio activo, con un portador farmacéuticamente aceptable. El portador puede ser de muchos tipos según la forma de composición adecuada para la administración. Se desea que dichas composiciones farmacéuticas se preparen en una forma de dosificación unitaria adecuada para su administración oral o no oral. Las formas para su administración no oral incluyen ungüento e inyección.

55 Los comprimidos pueden prepararse usando excipientes tales como lactosa, glucosa, sacarosa, manitol y metil celulosa, agentes disgregantes tales como almidón, alginato sódico, carboximetil celulosa cálcica y celulosa cristalina, lubricantes tales como estearato magnésico y talco, aglutinantes tales como gelatina, alcohol polivinílico,

polivinilpirrolidona, hidroxipropil celulosa y metil celulosa, tensioactivos tales como éster de ácido graso de sacarosa y éster de ácido graso de sorbitol y similares, de una forma convencional. Se prefiere que cada comprimido contenga 15-300 mg del principio activo.

5 Los gránulos pueden prepararse usando excipientes tales como lactosa y sacarosa, agentes disgregantes tales como almidón, agentes aglutinantes tales como gelatina y similares, de una forma convencional. Los polvos pueden prepararse usando excipientes tales como lactosa y manitol, y similares, de una forma convencional. Las cápsulas pueden prepararse usando gelatina, agua, sacarosa, goma arábica, sorbitol, glicerina, celulosa cristalina, estearato magnésico, talco y similares, de una forma convencional. Se prefiere que cada cápsula contenga 15-300 mg del principio activo.

10 Las preparaciones en jarabe pueden prepararse usando azúcares tales como sacarosa, agua, etanol y similares de una forma convencional.

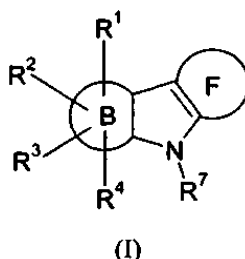
Los ungüentos pueden prepararse usando bases para ungüentos tales como vaselina, parafina líquida, lanolina y macrogol, emulsionantes tales como lauril lactato sódico, cloruro de benzalconio, éster de ácido monograso de sorbitano, carboximetil celulosa sódica y goma arábica, y similares, de una forma convencional.

15 Las preparaciones inyectables pueden prepararse usando disolventes tales como agua, disolución salina fisiológica, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva y aceite de cacahuete), oleato de etilo y propilenglicol, agentes solubilizantes tales como benzoato sódico, salicilato sódico y uretano, agentes de isotonicidad tales como cloruro sódico y glucosa, conservantes tales como fenol, cresol, éster p-hidroxibenzoico y clorobutanol, antioxidantes tales como ácido ascórbico y piro-sulfito sódico, y similares, de una forma convencional.

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 5 el anillo B, junto con los átomos de carbono a los que está unido, es un anillo de fenileno, en el que 1 ó 2 átomos de carbono del anillo de fenileno están opcionalmente sustituidos por átomos de nitrógeno; el anillo F es:



R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre:

- 10 (a) hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰,
 alqueniilo C₂-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰,
 alquiniilo C₂-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰,
 arilo C₆-C₁₂ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰,
 cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰,
 15 heterociclilo C₅-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰,
 heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰;
 (b) halógeno, -CF₃, -CHF₂, -C≡N, -CHO, -O(CR^a₂)_nR⁸, -(CR^a₂)_nC(=O)(CR⁸₂)_nR⁸, -(CR^a₂)_nC(=O)(CR^a₂)_nOR⁸, -(CR^a₂)_nSi(R⁸)₃, -(CR^a₂)_nNO₂, -(CR^a₂)_nN(R^bR^c), -(CR^a₂)_nC(=O)N(R^b)(R^c), -(CR^a₂)_nOC(=O)N(R^b)(R^c), -(CR^a₂)_nOC(=O)(CR^a₂)_nR⁸, -(CR^a₂)_nN(R^b)C(=O)R⁸, -(CR^a₂)_nNC(=O)N(R^b)(R^c), -(CR^a₂)_nNC(=O)OR⁸, -(CR^a₂)_nNS(O)_xR⁸, y
 20 (c) un grupo en el que R¹ y R² forman conjuntamente un grupo metilendioxi o etilendioxi;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, y -O(CR^a₂)_nR⁸; alternativamente, R² y R³ forman conjuntamente un grupo metilendioxi o etilendioxi;

- 25 grupo R⁵ es benzofuranilo sustituido con de 0 a 3 grupos R⁹;
 R⁶ se selecciona de entre hidrógenos -CH₂N(R^d)(R^e), y el residuo de un aminoácido después de eliminar el grupo hidroxilo del grupo carboxilo;
 R⁷ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰,
 alqueniilo C₂-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰,
 alquiniilo C₂-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰,
 30 arilo C₆-C₁₂ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰,
 cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰,
 heterociclilo C₅-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰, y
 heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰;
 R⁸ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueniilo C₂-C₄, alquiniilo C₂-C₄, arilo C₆-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo C₅-C₁₀, y heteroarilo C₅-C₁₀;
 35 R⁹ se selecciona de entre:

- (a) alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquiniilo C₂-C₆, arilo C₆-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo C₅-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀,
 (b) halógeno, -CF₃, -CHF₂, -C≡N, -CHO,
 40 (c) -O(CR^a₂)_nR⁸, -(CR^a₂)_nC(=O)(CR^a₂)_nR⁸, -(CR^a₂)_nC(=O)(CR^a₂)_nOR⁸, -(CR^a₂)_nSi(R⁸)₃, -(CR^a₂)_nNO₂, -(CR^a₂)_nN(R^b)(R^c), -(CR^a₂)_nC(=O)N(R^b)(R^c), -(CR^a₂)_nOC(=O)N(R^b)(R^c), -(CR^a₂)_nOC(=O)(CR^a₂)_nR⁸, -(CR^a₂)_nN(R^b)C(=O)R⁸, -(CR^a₂)_nNC(=O)N(R^b)(R^c), -(CR^a₂)_nNC(=O)OR⁸ y -(CR^a₂)_nNS(O)_xR⁸;

R¹⁰ se selecciona de entre alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquiniilo C₂-C₆, halógeno y -OR¹¹;

R¹¹ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, arilo C₆-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo C₅-C₁₀ y heteroarilo C₅-C₁₀;

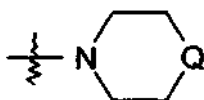
R^a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ y alquinilo C₂-C₄;

5 R^b y R^c se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄ y alquinilo C₂-C₄;

R^d y R^e se seleccionan independientemente de entre:

(a) hidrógeno, alquilo C₁-C₄, y

(b) un grupo en el que R^d y R^e forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos,



10 en el que Q se selecciona de entre >CH₂, oxígeno, azufre y >N(R^f);

R^f es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

n es independientemente en cada aparición 0, 1, 2, 3 ó 4; y

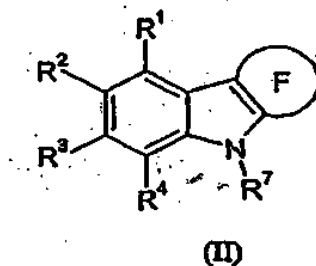
x es independientemente 1 ó 2.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en el que el Anillo B es fenileno y R⁶ es hidrógeno.

15 3. El compuesto de la Reivindicación 2 en el que R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, -O(CR^a₂)_nR⁸, -(CR^a₂)_nNO₂ y un grupo en el que R¹ y R² forman conjuntamente un grupo etilendioxi o etilendioxi.

4. El compuesto de la Reivindicación 2 en el que R⁷ se selecciona de entre hidrógeno y metilo.

5. El compuesto de la Reivindicación 1 que tiene la Fórmula (II):



20 o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la Reivindicación 5 en el que R⁵ es benzofuranilo sustituido con de 0 a 3 grupos R⁹, R⁶ es hidrógeno y R⁷ se selecciona de entre hidrógeno y metilo.

7. El compuesto de la Reivindicación 2, 5 ó 6 en el que R¹, R² y R⁴ son hidrógeno.

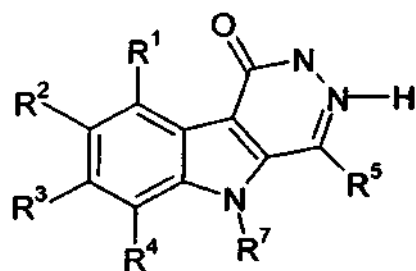
25 8. El compuesto de la Reivindicación 5 ó 6 en el que R² y R³ forman conjuntamente un grupo metilendioxi o etilendioxi.

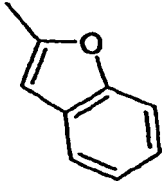
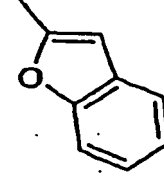
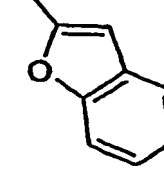
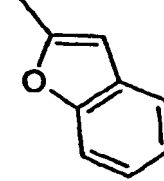
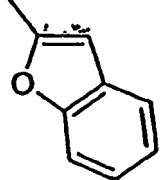
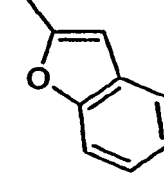
9. El compuesto de la Reivindicación 5 ó 6 en el que R¹ es hidrógeno o -O(CR^a₂)_nR⁸ y R², R³ y R⁴ son hidrógeno.

10. El compuesto de la Reivindicación 5 ó 6 en el que R² es hidrógeno, -O(CR^a₂)_nR⁸ ó -(CR^a₂)_nNO₂ y R¹, R³ y R⁴ son hidrógeno.

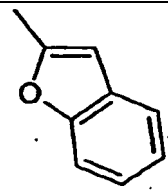
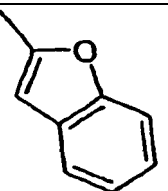
11. El compuesto de la Reivindicación 5 ó 6 en el que R³ es hidrógeno o -O(CR^a₂)_nR⁸ y R¹, R² y R⁴ son hidrógeno.

30 12. Un compuesto según la reivindicación 1 según se describe en la Tabla I:



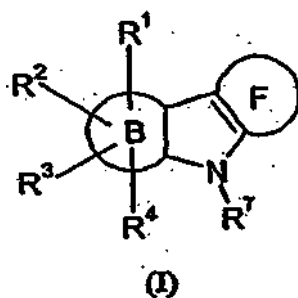
Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁷
4k	H	H	H	H		H
4l	H	-OCH ₃	H	H		H
4m	H	-OCH ₂ O-		H		H
4n	BnO	H	H	H		H
4o	H	BnO	H	H		H
4p	H	H	BnO	H		H

(continuación)

4q	H	OH	H	H		H
11a	H	H	H	H		-CH ₃

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Reivindicación 1, 5 y 12 y un portador farmacéuticamente aceptable.

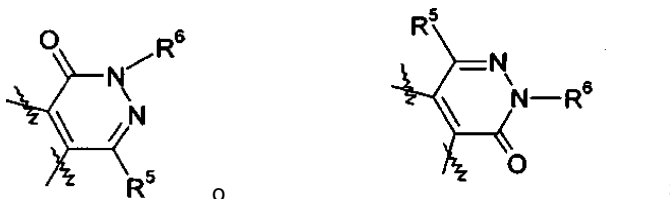
5 14. Un compuesto de Fórmula (I):



o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

el anillo B, junto con los átomos de carbono a los que está unido, es un anillo de fenileno, en el que 1 ó 2 átomos de carbono del anillo de fenileno están opcionalmente sustituidos por átomos de nitrógeno;
 el anillo F es:

10



R¹ y R² se seleccionan independientemente de entre:

15

(a) hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰,
 alquino C₂-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰,
 alquino C₁-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰,
 arilo C₆-C₁₂ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰,
 cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰,
 heterociclo C₅-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰,
 heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰;

20

(b) halógeno, -CF₃, -CHF₂, -C≡N, -CHO, -O(CR^a₂)_nR⁸, -(CR^a₂)_nC(=O)(CR^a₂)_nR⁸, -(CR^a₂)_nC(=O)OR⁸, -(CR^a₂)_nSi(R⁸)₃, -(CR^a₂)_nNO₂, -(CR^a₂)_nN(R^b)(R^c), -(CR^a₂)_nC(=O)N(R^b)(R^c), -(CR^a₂)_nOC(=O)N(R^b)(R^c), -(CR^a₂)_nOC(=O)(CR^a₂)_nR⁸, -(CR^a₂)_nN(R^b)C(=O)R⁸, -(CR^a₂)_nNC(=O)N(R^b)(R^c), -(CR^a₂)_nNC(=O)OR⁸, -(CR^a₂)_nNS(O)_xR⁸; y

25

(c) un grupo en el que R¹ y R² forman conjuntamente un grupo metilendioxi o etilendioxi;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, y -O(CR^a)_nR⁸; alternativamente, R² y R³ forman conjuntamente un grupo metilendioxi o metilendioxi;

R⁵ es benzofuranilo sustituido con de 0 a 3 grupos R⁹;

R⁶ se selecciona de entre hidrógeno, -CH₂N(R^d)(R^c), y el residuo de un aminoácido después de eliminar el grupo hidroxilo del grupo carboxilo;

R⁷ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰,

alqueno C₂-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰,

alquino C₂-C₆ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰,

arilo C₆-C₁₂ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰,

cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰,

heterociclilo C₅-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰, y

heteroarilo C₅-C₁₀ sustituido con de 0 a 3 grupos R¹⁰;

R⁸ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquino C₂-C₄, alqueno C₂-C₄, arilo C₆-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo C₅-C₁₀, y heteroarilo C₅-C₁₀;

R⁹ se selecciona de entre:

(a) alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo C₆-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo C₅-C₁₀, heteroarilo C₅-C₁₀,

(b) halógeno, -CF₃, -CHF₂, -C≡N, -CHO,

(c) -O(CR^a)_nR⁸, -(CR^a)_nC(=O)(CR^a)_nR⁸, -(CR^a)_nC(=O)(CR^a)_nOR⁸, -(CR^a)_nSi(R⁸)₃, -(CR^a)_nNO₂, -(CR^a)_nN(R^b)(R^c), -(CR^a)_n-C(=O)N(R^b)(R^c), -(CR^a)_nOC(=O)N(R^b)(R^c), -(CR^a)_nOC(=O)(CR^a)_nR⁸, -(CR^a)_nN(R^b)C(=O)R⁸, -(CR^a)_nNC(=O)N(R^b)(R^c), -(CR^a)_nNC(=O)OR⁸ y -(CR^a)_nNS(O)_xR⁸;

R¹⁰ se selecciona de entre alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, halógeno y -OR¹¹;

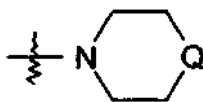
R¹¹ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, arilo C₆-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₇, heterociclilo C₅-C₁₀ y heteroarilo C₅-C₁₀;

R^a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄ y alquino C₂-C₄; y R^c se selecciona independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄; y alquino C₂-C₄;

R^d y R^e se seleccionan independientemente de entre:

(a) hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y

(b) un grupo en el que R^d y R^e forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos,



en el que Q se selecciona de entre >CH₂, oxígeno, azufre y >N(R^f); R^f es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

n es independientemente en cada aparición 0, 1, 2, 3 ó 4; y

x es independientemente 1 ó 2, para su uso en el tratamiento o la prevención de alteraciones angiogénicas elegidas de entre cáncer de tumores sólidos, endometriosis, retinopatía diabética, psoriasis, hemangioblastoma, alteraciones oculares o degeneración macular, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, infarto, isquemia, enfermedad de Huntington, demencia por SIDA, epilepsia, esclerosis múltiple, neuropatía periférica, lesiones del cerebro o de la médula espinal, cáncer, restenosis, osteoporosis, inflamación, infecciones víricas, enfermedades óseas o hematopoyéticas, enfermedades autoinmunes o rechazo de trasplantes.