



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 303 218**

51 Int. Cl.:
C07D 403/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **05701051 .4**

86 Fecha de presentación : **19.01.2005**

87 Número de publicación de la solicitud: **1709030**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **11.10.2006**

54 Título: **Derivados de indolilmaleimida.**

30 Prioridad: **19.01.2004 GB 0401089**
19.01.2004 GB 0401090

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2008

73 Titular/es: **Novartis AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Van Eis, Maurice;**
Von Matt, Peter;
Wagner, Jürgen y
Evenou, Jean-Pierre

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 303 218 T3

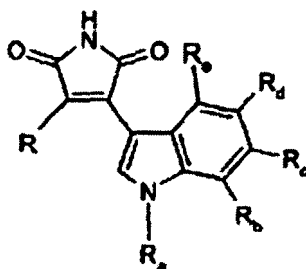
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de indolilmaleimida.

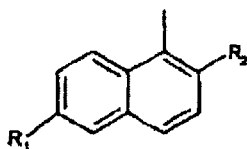
La presente invención se relaciona con derivados de indolilmaleimida, un proceso para su producción y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Más particularmente la presente invención provee un compuesto de fórmula I



donde

Ra es H; C₁₋₄alquil; o C₁₋₄alquil sustituido por OH, NH₂, NHC₁₋₄alquil o N(di-C₁₋₄alquil)₂; uno de entre R_b, R_c, R_d y Re es halógeno; C₁₋₄ alcoxi; o C₁₋₄ alquil y los otros tres sustituyentes son cada uno H; o R_b, R_c, R_d y Re son todos H; y R es un radical de fórmula (a)



(a)

donde

R₁ es -(CH₂)_n-NR₃R₄, donde cada uno de entre R₃ y R₄, independientemente, es H o C₁₋₄alquil; o R₃ y R₄ forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados un residuo heterocíclico; n es 0, 1 o 2; y

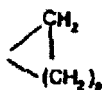
R₂ es H; halógeno; C₁₋₄alquil; CF₃; OH; SH; NH₂; NO₂; C₁₋₄ alcoxi; C₁₋₄alquiltio; NHC₁₋₄alquil; N(di-C₁₋₄alquil)₂ o CN.

El compuesto de fórmula I puede estar en forma libre o en forma de sal.

Alquil o alcoxi puede ser recto o lineal.

Halógeno puede ser F, Cl, Br o I, preferiblemente F, Cl o Br.

Por residuo heterocíclico se entiende un anillo heterocíclico saturado, no saturado o aromático, de tres a ocho, preferiblemente de cinco a ocho miembros 1 o 2 heteroátomos, preferiblemente seleccionados de N, O y S, y opcionalmente sustituidos. Ejemplos adecuados para R₁ son piridil, 3- o 4-piridil, piperidil, piperidin-1-il, 3- o 4-piperidil, homopiperidil, piperazinil, homopiperazinil, imidazolil, imidazolidinil, pirrolil, pirrolidinil o morfolin-4-il, opcionalmente mono- o polisustituidos. Cuando el residuo heterocíclico es sustituido, esto puede ser sobre uno o más átomos de carbono del anillo y/o sobre un átomo de nitrógeno del anillo cuando está presente. Ejemplos de un sustituyente sobre un átomo de carbono del anillo incluyen C₁₋₄ alquil e.g. CH₃; C₃₋₆ cicloalquil e.g. ciclopropil, opcionalmente además sustituido por C₁₋₄alquil;



donde p es 1, 2 o 3, preferiblemente 1; CF₃; halógeno; NH₂; -CH₂-NR₇R₈ donde cada uno de entre R₇ y R₈, independientemente, es H, o C₁₋₄ alquil, o R₇ y R₈ forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados un residuo heterocíclico o un heteroaril; -CH₂-OH; -CH₂-O-C₁₋₄alquil; -CH₂-halógeno; o -CH₂-CH₂-halógeno. Ejemplos de un sustituyente sobre un átomo de nitrógeno del anillo son C₁₋₆alquil; acil, R'_x-CO donde R'_x es H, C₁₋₆alquil o fenil, con sustitución opcional por C₁₋₄alquil, C₁₋₄alcoxi o amino; formil; C₃₋₆cicloalquil; C₃₋₆cicloalquil-C₁₋₄alquil;

ES 2 303 218 T3

fenil; fenil-C₁₋₄alquil; benzil; un residuo heterocíclico, como se describió más arriba, residuo heterocíclico aromático que comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno; o un residuo de fórmula

5 β -R₅-Y' (β)

donde R₅ es C₁₋₄alquileo o C₂₋₄alquileo interrumpido por O y Y' es OH, NH₂, NH(C₁₋₄alquil) o N(C₁₋₄alquil)2-C₂₋₄alquileo interrumpido por O puede ser e.g. -CH₂-CH₂O-CH₂-CH₂-.

10 Los compuestos de fórmula I pueden existir en forma libre o en forma de sal con ácidos orgánicos o inorgánicos, seleccionados de ácido clorhídrico, ácido acético, trifluoroácido acético.

15 Será evidente que los compuestos de fórmula I pueden existir en la forma de isómeros ópticos, racematos o diastereoisómeros. Por ejemplo, un átomo de carbono de un anillo, que porta un sustituyente en la posición 3 de un residuo piperazinil, es asimétrico y puede tener la configuración R- o S-. Debe entonces deducirse que la presente invención abarca todos los enantiómeros y sus mezclas. Los enantiómeros son preferidos sobre los racematos. Similares consideraciones aplican con relación a los materiales de partida que exhiben átomos de carbono asimétricos según se mencionó.

20 En los compuestos de fórmula I, los siguientes significados son los preferidos individualmente o en cualquier combinación:

1. R_a es H o metil;

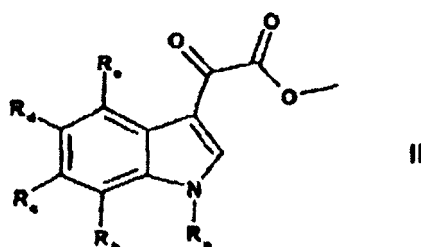
25 2. uno de entre R_b, R_c, R_d y R_e es metil o etil y los otros tres sustituyentes son cada uno H; o R_b, R_c, R_d y R_e son todos H;

3. R₂ es H, Cl, NO₂, CF₃, F o metil

30 4. n es 1; y

5. cada uno de R₃ y R₄, independientemente, es H, metil, etil o i-propil; o R₃ y R₄ forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados un residuo heterocíclico seleccionados de piperazinil o pirrolidinil opcionalmente sustituidos.

35 La presente invención también incluye un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



50

donde R_a, R_b, R_c, R_d y R_e son como se definió más arriba,

con un compuesto de fórmula III

55



donde R es como se definió más arriba,

60 y, cuando se requiere, convertir el compuesto resultante de fórmula I obtenido en forma libre, en una forma de sal o viceversa, según sea apropiado.

El proceso puede ser efectuado convenientemente en presencia de una base fuerte, e.g. t-BuOK, e.g. según se describe en WO02/38561 o WO 03/08259, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia, y como se ilustra en los ejemplos.

65

Compuestos de fórmula II y III pueden ser preparados de acuerdo con métodos conocidos, e.g. según se revela en WO02/38561 o WO 03/82858, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia, y como se ilustra en los ejemplos.

ES 2 303 218 T3

Puesto que hasta el momento no se ha descrito en particular la producción de los materiales de partida, los compuestos son conocidos o pueden ser preparados de manera análoga a los métodos conocidos en la técnica o los que se describen más adelante.

5 Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención:

TA = temperatura ambiente

THF = tetrahidrofurano

10

DMF = dimetilformamida

EtOAc = etilacetato

15

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 = \text{Pd}(0)\text{-bis}(\text{dibenzilidenacetona})$

FCC = cromatografía de columna instantánea

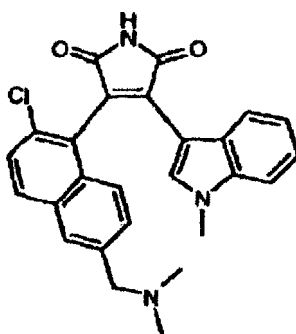
TLC = cromatografía de capa delgada.

20

Ejemplo 1

3-(2-Cloro-6-dimetilaminometil-naftalen-1-il)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona

25



30

35

40 Se añade tamiz molecular 3A activado (50 mg) a una solución de 2-(2-Cloro-6-dimetilaminometil-naftalen-1-il)-acetamida (54.6 mmol, 0.20 mmol) y (1-Metil-¹H-indol-3-il)-oxo-ácido acético metil éster (55.7 mg, 0.26 mmol) en THF seco (2.5 ml) bajo una atmósfera de argón. Una solución de 1.0 M KOtBu en THF (0.59 ml, 0.59 mmol) se adiciona entonces en una porción a TA. Después de 30 minutos a TA. El análisis por TLC indica completa conversión de los materiales de partida. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se vierte en una solución acuosa saturada de NH_4Cl . Se separa la capa orgánica, se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , y se evapora el solvente orgánico. El residuo se purifica mediante FCC (EtOAc/AcOH/ H_2O 700 : 110 : 90) para producir el compuesto del título. ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ 2.12 (s, 6H), 3.46 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.45 - 6.51 (m, 1 H), 6.96 - 7.02 (m, 1H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.60 - 7.68 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.06 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H). ES+-MS: 445.5, 446.6 [M + H]⁺.

50

Preparación de 2-(2-Cloro-6-dimetilaminometil-naftalen-1-il)-acetamida

55 (2-Cloro-6-dimetilaminometil-naftalen-1-il)-ácido acético (276 mg, 0.99 mmol) se disuelve bajo una atmósfera de argón en DMF (3 ml). Se adiciona 1,1-Carbonil diimidazol (177 mg, 1.09 mmol), y la solución clara se filtra. Una solución acuosa concentrada de amoníaco (25%, 6 ml) se adiciona, y se continúa con la agitación por 10 minutos a TA. El análisis por TLC indica un consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se vierte en agua. La capa acuosa se extrae con EtOAc, el cual se lava entonces con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 . Después de la remoción del solvente, se encuentra que el residuo es el compuesto del título puro, sin necesidad de purificación. ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ 2.18 (s, 6H), 3.53 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 6.96 - 7.08 (br, 2H), 7.48 - 7.68 (m, 2H), 7.78 - 7.86 (m, 2H), 7.96 - 8.00 (d, J = 10 Hz, 1 H). ES+-MS: 277.3, 279.2 [M + H]⁺.

60

Preparación de ácido (2-Cloro-6-dimetilaminometil-naftalen-1-il)-acético

65 (2-Cloro-6-dimetilaminometil-naftalen-1-il)-ácido acético etil éster (223 mg, 0.73 mmol) se disuelve en dioxano (2.6 ml). Agua (0.96 ml) y hidróxido de litio (21 mg, 0.88 mmol) se añaden entonces, y la mezcla de reacción se calienta hasta 60°C por 4 h. El análisis por HPLC indica conversión completa del material de partida. La reacción se

ES 2 303 218 T3

diluye con agua, se ajusta a pH 6 - 7 por adición de NaHSO₄ acuoso 1M, y se extrae con EtOAc. La capa de agua se concentra entonces, y el residuo sólido se extrae repetidamente con MeOH para producir el compuesto del título puro. ES+- MS: 278.3, 280.1 [M + H]⁺.

5

Preparación de (2-Cloro-6 -dimetilaminometil-naftalen-1-il)-ácido acético etil éster

Dimetilamina (5.6 M solución en EtOH, 0.28 ml, 1.53 mmol) se adiciona bajo una atmósfera de argón a una solución de (2-cloro-6-formil-naftalen-1-il)-ácido acético etil éster (284 mg, 1.02 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se agita a TA por 18 h, antes de añadir una solución de cianoborohidruro de sodio (78 mg, 1.23 mmol) en MeOH (2 ml) y glacial ácido acético (0.29 ml, 5.13 mmol). Después de agitar a TA por 1 h, el análisis por TLC indica consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se diluye con agua y se ajusta a pH 8 - 9 mediante la adición de solución conc. aq. de NaHCO₃. La extracción con EtOAc, el lavado con salmuera, el secado sobre Na₂SO₄ y remoción del solvente producen el producto de reacción crudo. La purificación mediante FCC (CH₂Cl₂/EtOH/NH₃ 15 190:9:1) produce el compuesto del título. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.26 (t, J = 9 Hz, 3H), 2.30 (s, 6H), 3.59 (s, 2H), 4.18 (q, J = 9 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 7.49 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.54 - 7.58 (m, 1 H), 7.69 - 7.76 (m, 2H), 7.91 (d, J = 10 Hz, 1 H). ES+-MS: 306.4, 308.3 [M + H]⁺.

Preparación de (2-Cloro-6 -formil-naftalen-1-il)-ácido acético etil éster

(2-Cloro-6-ciano-naftalen-1-il)-ácido acético etil éster (1.39 g, 5.07 mmol) se disuelve en una mezcla de agua (17 ml), piridina (33 ml) y 1 ácido acético glacial (17 ml). Se añaden entonces hipofosfito de sodio (4.30 g, 40.62 mmol) y níquel Raney (3.2 g) a TA. La mezcla de reacción es calentada hasta 100°C por 1 h. El análisis por TLC indica consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción es enfriada hasta TA y filtrada a través de Celita. Después de adición de sílica gel, los solventes son eliminados mediante un evaporador rotatorio. La purificación mediante FCC (hexano/EtOAc 5: 1) produce el compuesto del título. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.17 (t, J = 8 Hz, 3H), 4.10 (q, J = 8 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 7.52 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.94 - 7.98 (m, 2H); 8.26 (s, 1 H), 10.09 (s, 1H). ES-MS: 275.2, 277.3[M - H]⁻.

30

Preparación de (2-Cloro-6 -ciano-naftalen-1-il)-ácido acético etil éster

(2-Cloro-6-trifluorometanesulfonyloxi-naftalen-1-il)-ácido acético etil éster (3.59 g, 9.04 mmol) se disuelve en DMF (30 ml) bajo una atmósfera de argón. Después de adición de paladio(0) tetrakis(trifenilfosfano) (418 mg, 0.36 mmol) y cianuro de zinc(II) (2.12 g, 18.09 mmol), la mezcla de reacción es calentada hasta 125°C. Después de 1 h, El análisis por TLC indica consumo completo del material de partida. La suspensión es enfriada hasta TA y vertida sobre agua. La extracción con EtOAc es seguida por el lavado de la capa orgánica con solución acuosa saturada 1 M de HCl, solución sat. acuosa de NaHCO₃ y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄ y remover el solvente, la purificación mediante FCC (hexano/EtOAc 3:1) produce el compuesto del título. ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ 1.06 (t, J = 8 Hz, 3H), 3.98 (q, J = 8 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 7.66 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 10 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H).

Preparación de (2-Cloro-6 -trifluorometanesulfonyloxi-naftalen-1-il)-ácido acético etil éster

(2-Cloro-6-hidroxi-naftalen-1-il)-ácido acético etil éster (3.39 g, 12.80 mmol) se disuelve bajo una atmósfera de argón en piridina (35 ml). Después de enfriamiento hasta 0°C, se adiciona anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (2.32 ml, 14.08 mmol) gota a gota durante 15 minutos. Después de agitar a 0°C por 15 minutos y a TA por 1 h. el análisis por TLC indica consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción es vertida en 1 M solución acuosa de NaHCO₃. Después de la extracción con EtOAc, el lavado con salmuera y el secado de la capa orgánica sobre Na₂SO₄, por concentración produce el producto de reacción crudo. La purificación mediante FCC (hexano/EtOAc 4:1) produce el compuesto del título. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.48 (t, J = 9 Hz, 3H), 4.41 (q, J = 9 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 7.68 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.82 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7.98 - 8.00 (m, 2H), 8.27 (d, J = 10 Hz, 1 H).

55

Preparación de (2-Cloro-6 -hidroxi-naftalen-1-il)-ácido acético etil éster

(2-Cloro-6-metoxi-naftalen-1-il)-ácido acético etil éster (5.43 g, 19.48 mmol) y yoduro de tetrabutylamonio (9.35 g, 25.32 mmol) se disuelven bajo una atmósfera de argón en CH₂Cl₂ (110 ml). La mezcla de reacción es enfriada hasta -78°C y a se adiciona solución 1 M de BBR₃ en CH₂Cl₂ (48.7 ml, 48.7 mmol) durante 15 minutos. Después de agitar a -78°C por 10 minutos y a TA por 10 minutos, El análisis por TLC indica consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción es vertida sobre solución concentrada acuosa de NaHCO₃, y la mezcla es agitada vigorosamente por 20 minutos a TA. Después de la extracción con CH₂Cl₂, la capa orgánica es lavada con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄. La purificación mediante FCC (hexano/EtOAc 2:1) produce el compuesto del título. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.19 (t, J = 9 Hz, 3H), 4.12 (q, J = 9 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 5.35 - 5.60 (br, 1H), 6.93 (s, 1 H), 6.99 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 10 Hz, 1 H). Es+-MS: 265.2, 266.8 [M + H]⁺.

65

ES 2 303 218 T3

Preparación de (2-Cloro-6 -metoxi-naftalen-1-il)-ácido acético etil éster

Una mezcla de (2-Cloro-6-metoxi-naftalen-1-il)-ácido acético etil éster y (2-cloro-6-metoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-ácido acético etil éster (4.07 g, aprox. 14.6 mmol) se disuelve bajo una atmósfera de argón en dioxano (40 ml). 2,3-Dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ, 7.30 g, 32 mmol) se adiciona, y la mezcla de reacción se somete a reflujo por 4 h. Después de enfriamiento hasta TA, la adición de MeOH produce la mezcla de reacción homogénea. Se adiciona silica gel, y el solvente es eliminado por evaporación rotatoria. La purificación mediante FCC (hexano/EtOAc 980:20 a 960:40) produce el compuesto del título. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.32 (t, J = 9 Hz, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.26 (q, J = 9 Hz, 3H), 4.34 (s, 2H), 7.21 (s, 1 H), 7.30 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 10 Hz, 1H). ES+-MS: 279.1, 280.9 [M + H]⁺.

Preparación de (2-Cloro-6 -metoxi-naftalen-1-il)-ácido acético etil éster y (2-Cloro-6-metoxi-3,4-dihidro-naftalen-1-il)-ácido acético etil éster

Una mezcla de (2-cloro-1-hidroxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-ácido acético etil éster (5.0 g, 16.64 mmol), 1,1-difenil eteno (3.2 ml), 1-metil-naftaleno (3 ml) y paladio sobre carbón (10%, 500 mg) es calentada bajo una atmósfera de argón hasta 180°C. Después de 3 h, el análisis por TLC indica consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción es enfriada hasta TA, se diluye con EtOAc y se filtra. La remoción de EtOAc y la purificación mediante FCC (hexano 100 a hexano/EtOAc 980:20 a 960:40) produce la mezcla del compuesto del título.

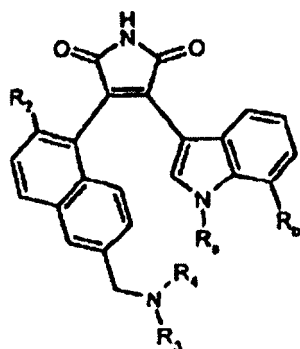
Preparación de (2-Cloro-1-hidroxi-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-ácido acético etil éster

Una solución de EtOAc (7.2 ml, 73.96 mmol) en THF (20 ml) se añade lentamente bajo una atmósfera de argón a -78°C a una solución de litio diisopropilamina (preparada a partir de 10.5 ml de diisopropilamina (73.96 mmol) y 46.2 ml de 1.6 M n-BuLi en hexano (73.96 mmol)) en THF (20 ml). Después de agitar a -78°C por 30 minutos, una solución de 2-cloro-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (7.79 g, 36.98 mmol) en THF (20 ml) se añade lentamente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agita a -78°C por 24 h. El análisis por TLC indica conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y se vierte en una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se separa la capa orgánica y se lava con salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, el solvente es eliminado. La purificación mediante FCC (hexano/EtOAc 920:80 a 880:120) produce el compuesto del título. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.22 (t, J = 9 Hz, 3H), 2.33 - 2.41 (m, 2H), 2.80 - 3.12 (m, 4H); 3.12 (s, 1 H), 3.78 (s, 3H), 4.12 (q, J = 9 Hz, 2H), 5.01 - 5.04 (m, 1H), 6.60 - 6.62 (m, 1 H), 6.78 - 6.82 (m, 1H), 7.52 (d, J = 10 Hz, 1H).

Preparación de 2-Cloro-6 -metoxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona

Una solución de 6-Metoxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (5.0 g, 28.37 mmol) en THF (25 ml) se añade lentamente bajo una atmósfera de argón a -78°C a una solución de litio diisopropil amina en THF (25 ml; preparada a partir de 4.0 ml de diisopropilamina (28.37 mmol) y 17.7 ml de 1.6 M n-BuLi en hexano (28.37 mmol)). Después de 30 minutos a -78°C, una solución de para-tolilsulfonil cloruro (5.41 g, 28.37 mmol) en THF (25 ml) se adiciona durante 20 minutos. Se retira el baño de enfriamiento de hielo seco, y la mezcla de reacción se deja alcanzar la TA. Después de 1 h, el análisis por TLC indica consumo completo del material de partida. Se adiciona a una solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml), y la mezcla se agita a TA por 15 minutos. Se separa la capa orgánica, se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. La purificación mediante FCC (hexano/EtOAc 920 : 80 a 880 : 120) produce el compuesto del título. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 2.54 - 2.63 (m, 1H), 2.68 - 2.75 (m, 1 H), 3.04 - 3.12 (m, 1H), 3.38 - 3.46 (m, 1H), 4.02 (s, 3H); 4.72 - 4.76 (m, 1H), 6.87 (s, 1 H), 7.00 - 7.04 (m, 1 H), 8.22 (d, J = 10 Hz, 1 H). ES+-MS: 279.1, 280.9 [M + H]⁺.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero usando los materiales de partida apropiados, pueden ser obtenidos los compuestos de fórmula A donde R_a, R_b, R₂, R₃ y R₄ son como se indica en la Tabla 2, más abajo.



ES 2 303 218 T3

TABLA 2

	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	MS
2	H	H	H	CH ₃	H	MH ⁺ 382
3	H	H	H	H	CH ₃	MH ⁺ 382
4	Cl	CH ₃	CH ₃	H	H	MH ⁺ 431
5	Cl	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	MH ⁺ 446
6	Cl	H	CH ₃	H	H	MH ⁺ 417
7	Cl	H	CH ₃	H	CH ₃	MH ⁺ 431
8	H	H	H	H	H	MH ⁺ 368

Los compuestos de fórmula I en forma libre o en forma de sales farmacéuticamente aceptables exhiben propiedades farmacológicas valiosas, e.g. la inhibición de la proteína quinasa C (PKC), e.g. isoformas de PKC tales como α , β , δ , ϵ , η ó θ , inhibición de la activación y proliferación de células T, e.g., inhibiendo la producción por las células T de citoquinas, e.g. IL-2, inhibiendo la respuesta proliferativa de las células T a las citoquinas, e.g. IL-2, e.g. según lo indican las pruebas *in vitro* e *in vivo* y son por lo tanto indicados para terapia.

A. *in vitro*

1. Prueba de la Proteína quinasa C

Los compuestos de la invención son probados en cuanto a su actividad sobre diferentes isoformas PKC de acuerdo con el siguiente método. La prueba se lleva a cabo con una placa de microtitulación de fondo claro de 384 pozos con superficie no enlazante. La mezcla de reacción (25 μ l) contiene 1.5 PM de un sustrato aceptor de tridecapéptido que simula la secuencia de pseudo sustrato de PKC α con el reemplazo Ala \rightarrow Ser, 10 PM 33P-ATP, 10 mM Mg(NO₃)₂, 0.2 mM CaCl₂, PKC a una concentración de proteína que varía de 25 a 400 ng/ml (dependiendo del isotopo usado), vesículas lipídicas (que contienen 30 mol% fosfatidilserina, 5 mol% DAG y 65 mol% fosfatidilcolina) a una concentración final de lípidos de 0.5 mM, en regulador 20 mM Tris-HCl pH 7.4 + 0.1% BSA. La incubación se lleva a cabo por 60 min a temperatura ambiente. La reacción es detenida mediante la adición de 50 μ l de mezcla de detención (100 mM EDTA, 200 PM ATP, 0.1% Triton X-100, 0.375 mg/pozo de perlas de SPA recubiertas con estreptavidina en solución salina de fosfato regulada sin Ca, Mg. Después de 10 min de incubación a temperatura ambiente, la suspensión se hace rotar durante 10 min a 300 g. La radioactividad incorporada se mide en un contador Trilux durante 1 min. La medición del IC₅₀ se lleva a cabo sobre una base de rutina incubando una dilución en serie del inhibidor a concentraciones que varían entre 1-1000 μ M. Los valores IC₅₀ son calculados a partir de la gráfica por ajuste de la curva con el software XL fit[®].

2. Prueba de la proteína quinasa C α

La PKC humana recombinante se obtiene de Oxford Biomedical Research y es usada bajo las condiciones del ensayo según se describe en la Sección A1 más arriba. En este ensayo, los compuestos de fórmula I inhiben la PKC α con un IC₅₀ \leq 1 μ M. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 6 inhibe el PKC α con un IC₅₀ de 1.1 nm y el compuesto del ejemplo 5 con un IC₅₀ de 0.9 nm.

3. Prueba de la proteína quinasa C β 1

El PKC β 1 humano recombinante se obtiene de Oxford Biomedical Research y es usado bajo las condiciones de la prueba según se describe en la Sección A.1 más arriba. En esta prueba, compuestos de fórmula I inhiben PKC β 1 con un IC₅₀ \leq 1 μ M. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 5 inhibe PKC β 1 con un IC₅₀ de 2.3 nm y el compuesto del ejemplo 7 con un IC₅₀ de 2.8 nm.

4. Prueba de proteína quinasa C δ

El PKC δ Humano recombinante se obtiene de Oxford Biomedical Research y es usado bajo las condiciones de la prueba según se describe en la Sección A.1 más arriba. En esta prueba, compuestos de fórmula I inhiben PKC δ con un IC₅₀ \leq 1 μ M. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 4 inhibe PKC δ con un IC₅₀ de 9.4 nm y el compuesto del ejemplo 5 con un IC₅₀ de 4.5 nm.

ES 2 303 218 T3

5. Prueba de proteína quinasa C ϵ

El PKC ϵ humano recombinante se obtiene de Oxford Biomedical Research y es usado bajo las condiciones de la prueba según se describe en la Sección A.1 más arriba. En esta prueba, compuestos de fórmula I inhiben PKC ϵ con un IC₅₀ \leq 1 μ M. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 1 inhibe PKC ϵ con un IC₅₀ de 17.6 nm y el compuesto del ejemplo 6 con un IC₅₀ de 2.3 nm.

6. Prueba de proteína quinasa C η

El PKC η humano recombinante se obtiene de PanVera y es usado bajo las condiciones de la prueba según se describe en la Sección A.1 más arriba. En esta prueba, compuestos de fórmula I inhiben PKC η con un IC₅₀ \leq 1 μ M. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 3 inhibe PKC η con un IC₅₀ de 53.9 nm y el compuesto del ejemplo 4 con un IC₅₀ de 7.2 nm.

7. Prueba de proteína quinasa C θ

El PKC θ humano recombinante es usado bajo las condiciones de la prueba según se describe más arriba. En esta prueba, compuestos de fórmula I inhiben PKC θ con un IC₅₀ \leq 1 μ M. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 1 inhibe PKC θ con un IC₅₀ de 19.2 nm y el compuesto del ejemplo 7 con un IC₅₀ de 6.4 nm.

8. Prueba de coestimulación con CD28

La prueba es realizada con células Jurka transfectadas con una construcción de gen promotor/informador de interleucina-2 humana, según se describe en Baumann G *et al.* en *Transplant. Proc.* 1992;24:43-8, el gen informador la β -galactosidasa que es reemplazado por el gen luciferasa (de Wet J., *et al.*, *Mol. Cell Biol.* 1987, 7(2), 725-737). Las células son estimuladas por anticuerpos acumulados en fase sólida o miristato acetato de morbol (PMA) y el ionóforo de Ca⁺⁺ ionomicina como sigue. Para la estimulación mediada por anticuerpos, se recubren placas de microtitulación Microlite TM1 (Dynatech) con 3 μ g/ml de anticuerpos IgG Fc de cabra anti-ratón (Jackson) en 55 μ l de solución salina regulada con fosfato (PBS) por pozo durante tres horas a TA. Las placas son bloqueadas después de remover los anticuerpos por incubación con 2% de albúmina de suero bovino (BSA) en PBS (300 μ l por pozo) por 2 horas a TA. Después del lavado tres veces con 300 μ l PBS por pozo, se añaden 10 ng/ml de anticuerpos anti receptor de células T (WT31, Becton & Dickinson) y 300 ng/ml de anticuerpos anti-CD28 (15E8) en 50 μ l 2% BSA/PBS, como anticuerpos estimulantes y se incuban durante la noche a 4°C. Finalmente las placas se lavan tres veces con 300 μ l PBS por pozo. Se preparan siete diluciones en serie de tres veces de los compuestos de prueba en duplicados en el medio de (RPMI 1640/10% de suero de ternera fetal (FCS) que contiene 50 PM 2-mercaptoetanol, 100 unidades/ml de penicilina y 100 μ g/ml de estreptomina), en placas separadas, mezcladas con células Jurkat transfectadas (clon K22 290H23) y se incubaron por 30 minutos a 37°C en 5% CO₂. 100 μ l de esta mezcla, que contenían 1×10^5 células se transfieren entonces a las placas de prueba recubiertas con el anticuerpo. En paralelo, se incuban 100 μ l con 40 ng/ml PMA y 2 μ M de ionomicina. Después de incubación por 5.5 horas a 37°C en 5% CO₂, el nivel de luciferasa es determinado por mediciones de bioluminiscencia. Las placas son sometidas a centrifugación por 10 min a 500 g y el sobrenadante es removido por vibración. Un regulador de lisis que contiene 25 mM Tris-fosfato, pH 7.8, 2 mM DTT, 2 mM 1.2-diaminociclohexano-N,N,N',N'-tetraácido acético, 10% (v/v) glicerol y 1% (v/v) Triton X-100 se adiciona (20 μ l por pozo). Las placas son incubadas a TA por 10 minutos bajo agitación constante. La actividad de la luciferasa es establecida mediante un lector de bioluminiscencia (Labsystem, Helsinki, Finland) después de la adición automática de 50 μ l por pozo de regulador de reacción de la luciferasa con un contenido de 20 mM de Tricina, 1.07 mM (MgCO₃) 4Mg(OH)₂x5H₂O, 2.67 mM MgSO₄, 0.1 mM EDTA, 33.3 mM DTT, 270 μ M de coenzima A, 470 PM de luciferina (Chemie Brunschwig AG), 530 PM ATP, pH 7.8. El tiempo de retraso es de 0.5 segundos, el tiempo total de medición es de 1 o 2 segundos. Los valores de control bajos son unidades de luz del receptor de células anti-T o células PMA estimuladas, los controles altos son del receptor de células anti-T/anti-CD28- o células estimuladas por ionomicina sin ninguna muestra de prueba. Los controles son restados de todos los valores. La inhibición obtenida en presencia de un compuesto de prueba se calcula como porcentaje de inhibición del control alto. La concentración de compuestos de prueba que resultan en el 50% de inhibición (IC₅₀) es determinada a partir de las curvas de dosis-respuesta. En esta prueba, compuestos de fórmula I inhiben el receptor de células anti-T/anti-CD28 y células Jukat PMA/estimuladas por ionomicina con un IC₅₀ \leq 1 PM. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 5 inhibe el receptor de células anti-T/anti-CD28 y las células Jukat PMA estimuladas por ionomicina con un IC₅₀ de 11.5 nm y el compuesto del ejemplo 7 con un IC₅₀ de 27.5 nm.

9. Reacción alogénica de linfocito mixto (MLR)

El MRL de dos vías se ejecuta de acuerdo con procedimientos estándar (J. Immunol. Methods, 1973, 2, 279 y Meo T. *et al.*, *Immunological Methods*, New York, Academic Press, 1979, 227-39). En resumen, células de bazo de ratones CBA y BALB/c (1.6 x 10⁵ células de cada cepa por pozo en placas de microtitulación de cultivo de tejidos en fon 3.2 10⁵ en total) son incubadas en medio RPMI con un contenido de 10% FCS, 100 U/ml penicilina, 100 μ g/ml estreptomina (Gibco BRL, Basel, Switzerland), 50 μ M 2-mercaptoetanol (Fluka, Buchs, Switzerland) y los compuestos diluidos en serie. Se ejecutan siete diluciones en tres etapas en duplicado por compuesto de prueba. Después de cuatro días de incubación se adiciona 1 PCi 3H-timidina. A medida que las células son recolectadas después de un periodo adicional de incubación de cinco h, y la 3H-timidina incorporada es determinada de acuerdo con procedimientos estándar. Los valores de fondo (control bajo) del MRL son la proliferación de las células BALB/c

solas. Los controles bajos son sustraídos de todos los valores. Los controles altos sin ninguna muestra son tomados como 100% de proliferación. El porcentaje de inhibición por las muestras es calculado, y se determina la concentración requerida para una inhibición del 50% (valores IC_{50}). Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 5 inhibe con un IC_{50} de 183 nm y el compuesto del ejemplo 7 con un IC_{50} de 528 nm.

B. *in vivo*

Transplante de corazón de rata

La combinación de cepas utilizada: Macho Lewis (TA1 haplotipo) y BN (TA1 haplotipo). Los animales son anestesiados usando isoflurano inhalable. Después de la heparinización del donante a través de la vena cava abdominal inferior, con exsanguinación simultánea vfa la aorta, se abre el tórax y el corazón es enfriado rápidamente. Se liga la aorta y se divide en forma distal a la primera ramificación, y el tronco braquiocefálico es dividido en la primera bifurcación. La arteria pulmonar izquierda es ligada y dividida, y el lado derecho es dividido pero se deja abierto. Todos los demás vasos son diseccionados dejándose libres, se ligan y se dividen, y el corazón del donante es recogido y puesto en solución salina con hielo.

El receptor es preparado por disección y entrepinzado de la aorta abdominal intra-renal y la vena cava. El injerto es implantado con anastomosis de extremo al lado, usando sutura de monofilamento, entre el tronco braquicefálico del donante y la aorta del receptor y la arteria pulmonar derecha del donante a la vena cava del receptor. Se retiran las pinzas, el injerto es tratado con cateterismo retroabdominalmente, el contenido abdominal se lava con solución salina tibia y el animal es cerrado y se deja recuperar bajo una lámpara de calentamiento. La supervivencia del injerto es monitoreada por palpación diaria del latido del corazón del donante a través de la pared abdominal. El rechazo es considerado completo cuando el latido del corazón se detiene. Se obtienen incrementos de supervivencia del injerto en animales tratados con un compuesto de fórmula I administrado oralmente en una dosis diaria de 1 a 100 mg/kg por aplicación, preferiblemente 1 a 30 mg/kg por aplicación.

Injerto v. Modelo huésped

Células de bazo (2107) de ratas Wistar/F son inyectadas subcutáneamente en la piel de la almohadilla de la pata derecha de ratas híbridas (Wistar/F x Fischer 344) Fl. La almohadilla izquierda se deja sin tratamiento. Los animales son tratados con los compuestos de prueba en 4 días consecutivos (0-3). Los nódulos linfáticos politeales son removidos en el día 7, y se determinan las diferencias de peso entre los dos nódulos linfáticos correspondientes. Los resultados son expresados como la inhibición del agrandamiento del nódulo linfático (dada en porcentaje) comparando las diferencias de peso del nódulo linfático en los grupos experimentales, frente a las diferencias de peso entre los nódulos linfáticos correspondientes de un grupo de animales que se dejaron sin tratamiento con un compuesto de prueba. Se obtienen efectos en el agrandamiento de nódulos linfáticos en animales tratados con un compuesto de fórmula I administrado oralmente en una dosis diaria de 1 a 100 mg/kg por aplicación.

Los compuestos de fórmula I son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades o desórdenes mediados por linfocitos y/o PKC, e.g. rechazo agudo o crónico de alo- o xenoinjertos de órganos o tejidos, injertos *versus* enfermedades de huésped, arteriosclerosis, oclusión vascular debida a lesiones vasculares tales como angioplastia, restenosis, obesidad, síndrome X, tolerancia desbalanceada a la glucosa, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión, fallo cardíaco, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades CNS tales como enfermedad de Alzheimer en adultos, isquemialreperusión de lesiones, e.g. infarto del miocardio, ataque cardíaco, isquemia auricular, fallo renal o choque hemorrágico, por ejemplo, lesión cerebral traumática. Los compuestos de fórmula I son útiles también en el tratamiento y/o prevención de enfermedades inflamatorias agudas o crónicas o desórdenes o enfermedades autoinmunes mediadas por células T, e.g. artritis reumatoide, osteoartritis, lupus sistémico eritematoso, tiroidismo de Hashimoto, esclerosis múltiple, *miastenia gravis*, diabetes tipo I o II y los desórdenes asociados con ellas, enfermedades respiratorias tales como asma o lesión pulmonar inflamatoria, lesión inflamatoria del hígado, lesión glomerular inflamatoria, manifestaciones cutáneas de desórdenes o enfermedades mediadas inmunológicamente, enfermedades hiperproliferativas e inflamatorias de la piel (tales como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritante por contacto y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborréica) enfermedades inflamatorias del ojo, e.g. síndrome de Sjogren, queratoconjuntivitis o uveitis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa. Para los usos anteriores la dosis requerida variará por supuesto, dependiendo del modo de administración, de la condición particular que se va a tratar y del efecto deseado. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios de manera sistémica con dosis diarias de desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Una dosis diaria indicada en mamíferos más grandes, e.g. humanos, está en el rango de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 2000 mg, convenientemente administradas, por ejemplo, en dosis divididas hasta 4 veces al día o en forma retardada.

Los compuestos de fórmula I pueden ser administrados por cualquier ruta convencional, en particular enteralmente, e.g. oralmente, e.g. en la forma de tabletas o cápsulas, o parenteralmente, e.g. en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, tópicamente, e.g. en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en forma nasal o como supositorio. Composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, pueden ser manufacturadas de forma convencional mezclándolas con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Formas

ES 2 303 218 T3

de dosis unitaria para administración oral contienen, por ejemplo, desde aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 500 mg de sustancia activa.

Administración tópica es, e.g., sobre la piel. Una forma adicional de administración tópica es en el ojo.

5

Los compuestos de fórmula I pueden ser administrados en forma libre o en forma de sales farmacéuticamente aceptables, e.g., como se indicó más arriba. Tales sales pueden ser preparadas de manera convencional y exhiben el mismo orden de actividad de los compuestos libres.

10 De acuerdo con lo anterior, la presente invención provee adicionalmente:

1. Un compuesto de fórmula I, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable para prevenir o tratar desórdenes o enfermedades mediados por linfocitos T y/o PKC, como se indicó más arriba, o para prevenir o tratar rechazos agudos o crónicos a transplantes o enfermedades inflamatorias o autoinmunes mediadas por células T, como se indicó más arriba.

15

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I en forma libre o forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para prevenir o tratar desórdenes o enfermedades mediados por linfocitos T y/o PKC, como se indica más arriba, o para prevenir y tratar enfermedades, como se indica más arriba.

20

3. Un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable para su uso en la preparación de una composición farmacéutica para prevenir y tratar desórdenes o enfermedades mediados por linfocitos T y/o PKC, como se indica más arriba, o para prevenir y tranfermedades inflamatorias o autoinmunes mediadas por células T, como se indica más arriba. Compuestos de fórmula I pueden ser administrados en regímenes inmunomoduladores, o con otros agentes antiinflamatorios, e.g., para el tratamiento o prevención de rechazo agudo o crónico de alo- o xenoinjertos o desórdenes inflamatorios o autoinmunes. Por ejemplo, pueden ser usados en combinación con ciclosporinas, o ascomicinas o sus análogos o derivados inmunosupresores, e.g. ciclosporina A, ISA Tx247, FK-506, ABT-281, ASM 981; un inhibidor mTOR, e.g. rapamicina, 40-0-(2-hidroxiethyl)-rapamicina, CC1779, ABT578, o un rapálogo, e.g. AP23573, AP23464, AP23675, AP23841, TAFA-93, biolimus 7 o biolimus 9 etc.; corticosteroides; ciclofosfamida; azathiopreno; metotrexato; un receptor EDG agonista que tenga propiedades aceleradoras del acogimiento de linfocitos, e.g. FTY 720 o un análogo del mismo; leflunomide o análogos del mismo; mizoribina; ácido micofenólico o una una sal del mismo, e.g., sal de sodio; mofetil micofenolato; 15-deoxispargualina o análogos del mismo; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, e.g., anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, e.g., MHC, CD2, CD3, CD4, CD 11a/CD 18, CD7, CD25, CD 27, B7, CD40, CD45, CD58, CD 137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB o sus ligandos, e.g. CD154; u otros compuestos inmunomoduladores, e.g. una molécula enlazante recombinante que tenga al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante de la misma, enlazado a una secuencia de proteína que no sea CTLA4, e.g. CTLA41g (por ej. designada ATCC 68629) o un mutante de la misma, e.g. LEA29Y, inhibidores de la adhesión molecular, e.g. mAbs o inhibidores de bajo peso molecular incluyendo antagonistas LEA-1, antagonistas de Selectina y antagonistas de VLA-4. Compuestos de fórmula I también pueden ser administrados junto con un fármaco antiproliferativo, e.g., un fármaco quimioterapéutico, e.g., como los usados en el tratamiento del cáncer, incluyendo pero no limitándose a inhibidores de aromataasa, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, inhibidores de los agentes activos antimicrotúbulos, agentes de alquilación, inhibidores de la diastona acetilasa, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de COX-2, inhibidores de MMP, inhibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásicos, compuestos de ulatino, compuestos que disminuyen la actividad de la proteína quinasa y otros compuestos anti-angiogénica, agonistas de la gonadorelina, anti-andrógenos, bengamidas, bisfosfonatos, anticuerpos antiproliferativos y temozolomida, o con un fármaco antidiabético, un secretagogo de insulina o un potenciador de la secreción de insulina, e.g. una sulfonil urea, e.g. tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetoexamida, 4-cloro-N-[(1-pirolidinilamino)carbonil]-benzensulfonamida (glicopiramida), glibenclamida (gliburide), gliclazida, 1-butyl-3-metanililurea, carbutamida, glibonurida, glipizida, gliquidona, glisoxepid, glibutiazol, glibuzol, glihexamida, glimidina, glipinamida, fenbutamida o tolilciclámida, un derivado agente insulínico oral, e.g. un potenciador de la insulina de acción corta, e.g. meglitinida, repaglinid, un derivado del ácido fenil acético, e.g. nateglinida, un inhibidor de DPP IV, e.g. diclorhidrato del-{2-[(5-cianopiridin-2-il)amino]etilamino} acetil-(2S)-ciano-pirrolidina, LAF237, GLP-1 o un análogo agonista de GLP-1, o un sensibilizador de insulina, e.g. un agonista del receptor γ activado peroxisoma proliferador (PPAR γ), e.g. una glitazona, una no glitazona de tipo tal como N-(2-benzoilfenil)-L-tirosina, e.g. GI-262570, o una oxolidinadiona, e.g. JTT501, un agonista dual PPAR γ /PPAR α , e.g. DRF-554158, NC-2100 o NN-622, un agonista receptor retinoide X o un retinoide, e.g. ácido 2-[1-(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-ciclopropil]-piridina-5-carboxílico, ácido 4-[(3,5,5,8,8-pentametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)-2-carbonil]-benzóico, ácido 9-cis retinóico o un análogo, derivado o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en terapia de diabetes. De acuerdo con lo anterior, la presente invención provee aun un aspecto adicional:

55

4. Una combinación terapéutica que comprende a) un inhibidor de PKC o de activación y proliferación de células T, el cual es un compuesto de fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un segundo agente seleccionado de entre un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio, antiproliferativo y antidiabético. El componente a) y el componente b) pueden ser usados concomitantemente o en secuencia. La dicha combinación puede comprender instrucciones para su administración.

65

ES 2 303 218 T3

Cuando un inhibidor de PKC o de activación y proliferación de células T, e.g. un compuesto de fórmula I, es administrado en conjunción con otra terapia inmunosupresora/inmunomoduladora, antiinflamatoria, antiproliferativa o antidiabética, e.g. para prevenir y tratar rechazo agudo o crónico de un injerto o desórdenes inflamatorios o autoinmunes como se especifica más arriba, las dosis de los compuestos inmunosupresores, inmunomoduladores, antiinflamatorios, antiproliferativos o antidiabéticos coadministrados, por supuesto variarán dependiendo del tipo de cofármaco emulado, e.g., si es un esteroide o una ciclosporina, del fármaco específico emulado, de la condición que está siendo tratada y así sucesivamente. Los compuestos de fórmula I tienen un interesante perfil farmacocinético e interesantes actividades *in vitro* e *in vivo*.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

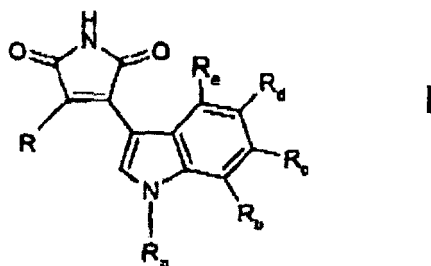
55

60

65

REIVINDICACIONES

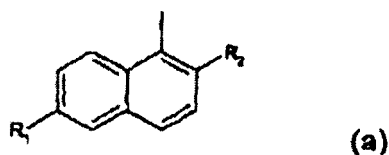
1. Un compuesto de fórmula I



donde

R_a es H; C_{1-4} alquil; o C_{1-4} alquil sustituido por OH, NH_2 , NHC_{1-4} alquil o $N(di-C_{1-4}alquil)_2$;
uno de entre R_b , R_c , R_d y R_e es halógeno; C_{1-4} alcoxi; o C_{1-4} alquil; y los otros tres sustituyentes
son H; o R_b , R_d y R_e son todos H; y

R es un radical de fórmula (a)



donde

R_1 es $-(CH_2)_n-NR_3R_4$, donde

cada uno de R_3 y R_4 , independientemente, es H o C_{1-4} alquil; o R_3 y R_4 forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados un residuo heterocíclico;

n es 0, 1 o 2; y

R_2 es H; halógeno; C_{1-4} alquil; CF_3 ; OH; SH; NH_2 ; NO_2 ; C_{1-4} alcoxi; C_{1-4} alquiltio; NHC_{1-4} alquil; $N(di-C_{1-4}alquil)_2$ o CN;

o una sal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R_a es H o metil; uno de entre R_b , R_c , R_d y R_e es metil o etil y los otros tres sustituyentes son H; o R_b , R_c , R_d y R_e son todos H; R_2 es H; Cl, metil o NO_2 ; n es 1; y cada uno de R_3 y R_4 , independientemente, es H, metil, etil o *i*-propil; o R_3 y R_4 forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados un residuo heterocíclico, o una sal del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 el cual es seleccionado de

3-(2-Cloro-6-dimetilaminometil-naftalen-1-il)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona;

3-(2-Cloro 6-metilaminometil-naftalen-1-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona;

3-(6-Aminometil-naftalen-1-il)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona;

3-(2-Cloro-6-dimetilaminometil-naftalen-1-il)-4-(1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona;

3-(2-Cloro-6-dimetilaminometil-naftalen-1-il)-4-(7-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona;

3-(2-Cloro-6-metilaminometil-naftalen-1-il)-4-(7-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona;

3-(6-Aminometil-naftalen-1-il)-4-(1H-indol-3-il)-pinol-2,5-diona;

ES 2 303 218 T3

3-(6-Aminometil-naftalen-1-il)-4-(7-metil-1H-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona; o una sal del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, para uso como un producto farmacéutico.

5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para la misma.

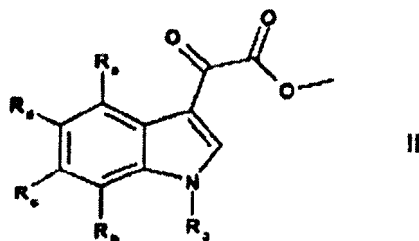
6. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 en la manufactura de un medicamento para tratar o prevenir enfermedades o desórdenes mediados por linfocitos T y/o PKC.

7. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5 en la manufactura de un medicamento para tratamiento y/o prevención de enfermedades o desórdenes inflamatorios agudos o crónicos mediados por células T, enfermedades autoinmunes, rechazo de injertos, cáncer o enfermedades infecciosas.

8. Una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma libre o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable, y un agente adicional seleccionados de entre agentes inmunosupresores, inmunomoduladores, anti-inflamatorios, quimioterapéuticos, antiproliferativos y antidiabéticos.

9. Una combinación de acuerdo con la reivindicación 8 donde el segundo agente es una ciclosporina o sus análogos o derivados inmunosupresores, ascomicina o sus análogos o derivados inmunosupresores, un inhibidor de mTOR, a corticosteroide, una ciclofosfarnida, azatiopreno, metotrexato, un receptor agonista EDG que tiene propiedades de aceleración de acogimiento de linfocitos, leflunomide o análogos del mismo, mizoribina, ácido micofenólico, mofetil micofenolato, 15-deoxispergualina o análogos de la misma, un anticuerpo inmunosupresor monoclonal, CTLA4lg o un mutante del mismo, mAbs o inhibidores de bajo peso molecular.

10. Un proceso para la producción del compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II



donde R_a; R_b; R_c R_d y R_e son como se definió en la reivindicación 1 y la reivindicación 2, con un compuesto de fórmula III



donde R es como se define en la reivindicación 1 y la reivindicación 2, y, cuando se requiere, conviértase el compuesto de la fórmula obtenido en forma libre a una forma de sal o viceversa, según sea apropiado.