



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 285 523**

51 Int. Cl.:
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 209/42 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04784989 .8**
86 Fecha de presentación : **24.09.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1682530**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **26.07.2006**

54 Título: **Indoles sustituidos con pirrol como inhibidores de PAI-1.**

30 Prioridad: **25.09.2003 US 505821 P**
23.09.2004 US 947727

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

73 Titular/es: **Wyeth**
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940-0874, US

72 Inventor/es: **Hu, Baihua**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 285 523 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

Indoles sustituidos con pirrol como inhibidores de PAI-1.

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere generalmente a pirrol-indoles sustituidos, y a métodos para su uso.

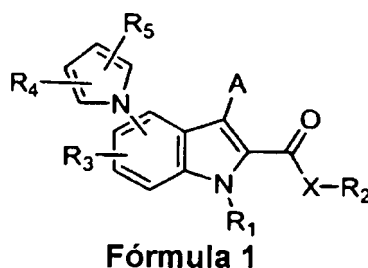
10 El inhibidor de la serina proteasa PAI-1 es uno de los inhibidores primarios del sistema fibrinolítico. El sistema fibrinolítico incluye la proenzima plasminógeno, que se convierte en la enzima activa, plasmina, mediante uno de dos activadores de plasminógeno de tipo tisular, *t*-PA o *u*-PA. PAI-1 es el inhibidor fisiológico principal de *t*-PA y *u*-PA. Una de las responsabilidades principales de la plasmina en el sistema fibrinolítico es digerir la fibrina en el sitio de la lesión vascular. El sistema fibrinolítico, sin embargo, no es solamente responsable de la eliminación de la fibrina de la circulación, sino también está involucrado en otros varios procesos biológicos, incluyendo ovulación, embriogénesis, proliferación de la íntima, angiogénesis, tumorigénesis, y aterosclerosis.

15 Los niveles elevados de PAI-1 se han asociado con una diversidad de enfermedades y patologías, incluyendo aquellas asociadas con la alteración del sistema fibrinolítico. Por ejemplo, los niveles elevados de PAI-1 han estado implicados en enfermedades trombóticas, por ejemplo, enfermedades caracterizadas por la formación de un trombo que obstruye el flujo sanguíneo vascular localmente, o que lo desprende y forma embolias para obstruir el flujo sanguíneo corriente abajo. (Krishnamurti, *Blood*, 69, 798 (1987); Reilly, *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 11, 1276 (1991); Carmeliet, *Journal of Clinical Investigation*, 92, 2756 (1993), Rocha, *Fibrinolysis*, 8, 294, 1994; Aznar, *Haemostasis* 24, 243 (1994)). La neutralización, mediante anticuerpos, de la actividad de PAI-1 dio como resultado la promoción de trombólisis y reperfusión endógenas (Biemond, *Circulation*, 91, 1175 (1995); Levi, *Circulation* 85, 305, (1992)). Los niveles elevados de PAI-1 también se han implicado en enfermedades tales como poliquistosis ovárica (Nordt, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85, 4, 1563 (2000)), pérdida ósea inducida por deficiencia de estrógenos (Daci, *Journal of Bone and Mineral Research*, 15, 8, 1510 (2000)), fibrosis quística, diabetes, periodontitis crónica, linfomas, enfermedades asociadas con la acumulación de matriz extracelular, cánceres y enfermedades asociadas con neoangiogénesis, enfermedades inflamatorias, daño vascular asociado con infecciones, y enfermedades asociadas con niveles elevados de *u*PA, tales como cáncer de mama y ovárico. El documento US 2003/0125371 describe derivados de indol como inhibidores de PAI-1.

20 En vista de lo anterior, existe la necesidad de identificar inhibidores de la actividad de PAI-1, y de métodos para usar los inhibidores identificados para modular la expresión o actividad de PAI-1 en un sujeto, a fin de tratar trastornos asociados con niveles elevados de PAI-1.

35 **Sumario**

La presente invención proporciona pirrol-indoles sustituidos, y métodos para su uso. En ciertas formas de realización, se proporcionan pirrol-indoles sustituidos, incluyendo aquellos de la siguiente fórmula:



en la que:

55 X es O o NH;

R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₇, alquinilo C₂-C₇, cicloalquilo C₃-C₈, bicicloalquilo C₇-C₁₁, arilalquilo, carboxialquilo, arilo C₆-C₁₀, o heterociclo;

60 R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, o -C(=O)-alquilo C₁-C₃;

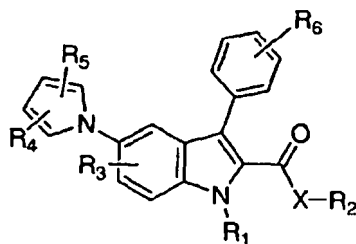
R₄ y R₅ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, o -C(=O)-alquilo C₁-C₃;

65 o R₄ y R₅, juntos, forman un anillo fenilo; y

A es hidrógeno, arilo C₆-C₁₀, o heterociclo.

Dichos pirrol-indoles sustituidos incluyen pirrol-indoles sustituidos en 5, de las siguientes fórmulas:

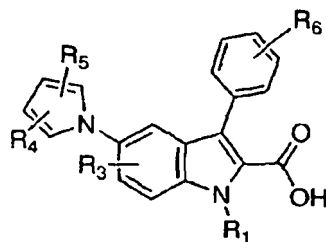
5



Formula 2

10

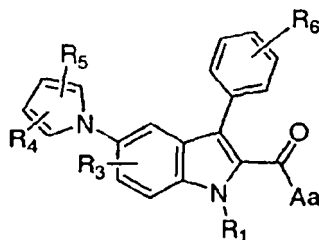
15



Formula 3

20

25



Formula 4

30

35

en las que:

40

R₆ es alquilo C₁-C₆, halógeno, alqueno C₂-C₇, alquino C₂-C₇, cicloalquilo C₃-C₈, aralquilo, arilo, heterociclo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, oxo (=O), -CN, -C(=O)H, -CO₂H, -OCO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-arilo, -CO₂-alquilarilo, -OCO₂-arilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHOH, amino, alquilamino, dialquilamino, -NHC(=O)NH-alquilo C₁-C₆, -NHSO₂-alquilo C₁-C₆, -NHSO₂-arilo, o -NHSO₂-heterociclo;

45

Aa es un aminoácido; y

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, A, y X están definidos anteriormente.

La presente invención proporciona asimismo, entre otros, formas de sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de las fórmulas 1-4.

50

55

La presente invención proporciona además, entre otros, métodos para usar pirrol-indoles sustituidos. En un aspecto de la presente invención, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más pirrol-indoles sustituidos a un sujeto, a fin de tratar un trastorno relacionado con PAI-1, por ejemplo, inhibiendo la actividad de PAI-1 en el sujeto. La actividad de PAI-1 se asocia con un número de enfermedades y patologías. Por ejemplo, en una forma de realización de la presente invención, la actividad de PAI-1 está asociada con alteración del sistema fibrinolítico. En otras formas de realización, la actividad de PAI-1 está asociada con trombosis, por ejemplo, trombosis venosa, trombosis arterial, trombosis cerebral, y trombosis de venas profundas, fibrilación auricular, fibrosis pulmonar, complicaciones tromboembólicas de la cirugía, enfermedad cardiovascular, por ejemplo, isquemia del miocardio, formación de placas ateroscleróticas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis renal, poliquistosis ovárica, enfermedad de Alzheimer, o cáncer.

60

Descripción detallada

A. Introducción general

65

La presente invención proporciona compuestos que inhiben la actividad de PAI-1, procedimientos para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, y métodos para usar dichos compuestos en terapias médicas. Los compuestos tienen propiedades que son útiles para el tratamiento, incluyendo la

ES 2 285 523 T3

prevención e inhibición, de una amplia variedad de enfermedades y trastornos que implican la producción y/o acción de PAI-1. Estos incluyen trastornos que resultan de la alteración del sistema fibrinolítico, que incluyen, pero no se limitan a, trombosis, cardiopatía coronaria, fibrosis renal, formación de placas ateroscleróticas, enfermedad pulmonar, isquemia del miocardio, fibrilación auricular, síndromes de coagulación, complicaciones tromboembólicas de la cirugía, oclusión arterial periférica y fibrosis pulmonar. Otros trastornos incluyen, pero no se limitan a, poliquistosis ovárica, enfermedad de Alzheimer, y cáncer.

Los términos “alquilo” y “alquilenos”, como se usan en la presente memoria, ya sea usados solos o como parte de otro grupo, se refieren a cadenas de hidrocarburos alifáticos sustituidos o no sustituidos, estando la diferencia en que los grupos alquilo son de naturaleza monovalente (*esto es*, terminal) mientras que los grupos alquilenos son divalentes y típicamente sirven como ligadores. Ambos incluyen, pero no se limitan a, cadenas lineales y ramificadas que contienen desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono, preferentemente 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono, a menos que se especifique explícitamente de otra manera. Por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *i*-butilo y *t*-butilo están englobados por el término “alquilo”. Se incluyen específicamente dentro de la definición de “alquilo” aquellas cadenas de hidrocarburos alifáticos que están opcionalmente sustituidas. En formas de realización representativas de la presente invención, los sustituyentes opcionales incluyen alquilo C₁-C₆, halógeno, alqueno C₂-C₇, alquino C₂-C₇, cicloalquilo C₃-C₈, aralquilo, arilo opcionalmente sustituido con R₇, heterociclo opcionalmente sustituido con R₇, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, aril-oxi, oxo (=O), -CN, -C(=O)H, -CO₂H, -OCO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-arilo, -CO₂(alquil C₁-C₆)arilo, -OCO₂-arilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHOH, amino, alquilamino, dialquilamino, -NHC(=O)NH-alquilo C₁-C₆, -NHSO₂-alquilo C₁-C₆, -NHSO₂-arilo, y -NHSO₂-heterociclo.

R₇ es alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, halógeno, alqueno C₂-C₇, alquino C₂-C₇, hidroxilo, -C(=O)alquilo C₁-C₇, -SO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-alquilo C₁-C₆, o alcóxicarbonilalquilo. En algunas formas de realización, R₇ incluye acilo C₂-7.

El número de carbonos como se usa en las definiciones en la presente memoria se refiere a la cadena principal de átomos de carbono y a ramificaciones de átomos de carbono, pero no incluye átomos de carbono de los sustituyentes, tales como sustituciones de alcoxi y similares.

El término “alqueno”, como se usa en la presente memoria, ya sea que se use solo o como parte de otro grupo, se refiere a una cadena de hidrocarburo alifático sustituido o no sustituido, e incluye, pero no se limita a, cadenas lineales y ramificadas que comprenden 2 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono (a menos que se especifique explícitamente de otra manera), y contienen al menos un enlace doble. Preferentemente, la porción alqueno comprende 1 ó 2 dobles enlaces. Dichas porciones alqueno pueden existir en las conformaciones E o Z, y los compuestos de esta invención incluyen ambas conformaciones. Se incluyen específicamente dentro de la definición de “alqueno” aquellas cadenas de hidrocarburos alifáticos que están opcionalmente sustituidas. En formas de realización representativas de la presente invención, los sustituyentes opcionales representativos incluyen alquilo C₁-C₆, halógeno, alqueno C₂-C₇, alquino C₂-C₇, cicloalquilo C₃-C₈, aralquilo, arilo opcionalmente sustituido con R₇, heterociclo opcionalmente sustituido con R₇, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, oxo (=O), -CN, -C(=O)H, -CO₂H, -OCO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-arilo, -CO₂(alquil C₁-C₆)arilo, -OCO₂-arilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHOH, amino, alquilamino, dialquilamino, -NHC(=O)NH-alquilo C₁-C₆, -NHSO₂-alquilo C₁-C₆, -NHSO₂-arilo, y -NHSO₂-heterociclo. Heteroátomos, tales como O o S, enlazados a un alqueno no deberían estar enlazados a un átomo de carbono que está enlazado a un doble enlace.

El término “alquino”, como se usa en la presente memoria, ya sea que se use solo o como parte de otro grupo, se refiere a una cadena de hidrocarburo alifático sustituido o no sustituido, e incluye, pero no se limita a, cadenas lineales y ramificadas que comprenden 2 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono (a menos que se especifique explícitamente de otra manera), y contiene al menos un triple enlace. Preferentemente, la porción alquino comprende aproximadamente 2 hasta aproximadamente 7 átomos de carbono. En ciertas formas de realización, el alquino puede contener más de un triple enlace, y, en tales casos, el grupo alquino debe contener al menos tres átomos de carbono. Se incluyen específicamente dentro de la definición de “alquino” aquellas cadenas de hidrocarburos alifáticos que están opcionalmente sustituidas. En formas de realización representativas de la presente invención, sustituyentes opcionales incluyen alquilo C₁-C₆, halógeno, alqueno C₂-C₇, alquino C₂-C₇, cicloalquilo C₃-C₈, aralquilo, arilo opcionalmente sustituido con R₇, heterociclo opcionalmente sustituido con R₇, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, oxo (=O), -CN, -C(=O)H, -CO₂H, -OCO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-arilo, -CO₂(alquil C₁-C₆)arilo, -OCO₂-arilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHOH, amino, alquilamino, dialquilamino, -NHC(=O)NH-alquilo C₁-C₆, -NHSO₂-alquilo C₁-C₆, -NHSO₂-arilo, y -NHSO₂-heterociclo. Heteroátomos, tales como O o S, enlazados a un alquino no deberían estar enlazados al átomo de carbono que está enlazado a un triple enlace.

El término “acilo”, empleado solo o en combinación con otros términos, se define en la presente memoria como, a menos que se establezca de otra manera, un arilalquilo, heteroarilalquilo, resto hidrocarbonado monovalente de cadena lineal (C₂-C₁₀), o de cadena ramificada (C₄-C₁₁), en el que el átomo de carbono, enlazado covalentemente a la estructura química definida, está oxidado al estado de oxidación de carbonilo. Dichos restos hidrocarbonados pueden estar mono- o poliinsaturados, y pueden existir en las configuraciones E o Z. Los compuestos de esta invención incluyen todas las configuraciones E y Z posibles. Ejemplos de restos de acilo incluyen, pero no se limitan a, grupos químicos tales como acetilo, propionilo, butirilo, 3,3-dimetilbutirilo, trifluoroacetilo, pivaloilo, hexanoilo, hexenoilo, decanoilo, benzoilo, nicotinoilo, isonicotinoilo, y homólogos, isómeros, y similares.

ES 2 285 523 T3

El término “cicloalquilo”, como se usa en la presente memoria, ya sea solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo de hidrocarburo alicíclico sustituido o no sustituido, que comprende 3 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono (a menos que se especifique explícitamente de otra manera), preferentemente 3 hasta aproximadamente 8 átomos de carbono. Se incluyen específicamente dentro de la definición de “cicloalquilo” aquellos grupos de hidrocarburo alicíclicos que están opcionalmente sustituidos. En formas de realización representativas de la presente invención, sustituyentes opcionales incluyen alquilo C₁-C₆, halógeno, alqueno C₂-C₇, alquino C₂-C₇, cicloalquilo C₃-C₈, aralquilo, arilo opcionalmente sustituido con R₇, heterociclo opcionalmente sustituido con R₇, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, oxo (=O), -CN, -C(=O)H, -CO₂H, -OCO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-arilo, -CO₂(alquil C₁-C₆)arilo, -OCO₂-arilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHOH, amino, alquilamino, dialquilamino, -NHC(=O)NH-alquilo C₁-C₆, -NHSO₂-alquilo C₁-C₆, -NHSO₂-arilo, y -NHSO₂-heterociclo.

El término “arilo”, como se usa en la presente memoria, ya sea que se use solo o como parte de otro grupo, se define como un grupo anular de hidrocarburo aromático sustituido o no sustituido, que comprende 5 hasta aproximadamente 50 átomos de carbono (a menos que se especifique explícitamente de otra manera), siendo preferido desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 10 átomos. El grupo “arilo” puede tener un solo anillo, o múltiples anillos condensados. El término “arilo” incluye, pero no se limita a, fenilo, α -naftilo, β -naftilo, bifenilo, antrilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo, indanilo, bifenilenilo, y acenaftenilo. Se incluyen específicamente dentro de la definición de “arilo” aquellos grupos aromáticos que están opcionalmente sustituidos. En consecuencia, los grupos arilo (por ejemplo, fenilo) descritos en la presente memoria se refieren a grupos tanto sustituidos como no sustituidos. Por ejemplo, en formas de realización representativas de la presente invención, los grupos “arilo” pueden estar opcionalmente sustituidos desde 1 hasta 5 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo que consiste en aciloxi, hidroxilo, acilo, arilo, alcanilo, alquilo de 1 hasta 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 hasta 6 átomos de carbono, alqueno de 2 hasta 6 átomos de carbono, alquino de 2 hasta 6 átomos de carbono, alquilo sustituido, alcoxi sustituido, alqueno sustituido, alquino sustituido, amino, amino sustituido con uno o dos grupos alquilo de 1 hasta 6 átomos de carbono, aminoacilo, acilamino, azido, ciano, halo, nitro, tioalcoxi de 1 hasta 6 átomos de carbono, tioalcoxi sustituido de 1 hasta 6 átomos de carbono, y trihalometilo. En consecuencia, los grupos arilo de la presente memoria pueden estar opcionalmente sustituidos con, por ejemplo, alquilo C₁-C₆, halógeno, alqueno C₂-C₇, alquino C₂-C₇, cicloalquilo C₃-C₈, aralquilo, arilo opcionalmente sustituido con R₇, heterociclo opcionalmente sustituido con R₇, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, oxo (=O), -CN, -C(=O)H, -CO₂H, -OCO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-arilo, -CO₂(alquil C₁-C₆)arilo, -OCO₂-arilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHOH, amino, alquilamino, dialquilamino, -NHC(=O)NH-alquilo C₁-C₆, -NHSO₂-alquilo C₁-C₆, -NHSO₂-arilo, y -NHSO₂-heterociclo.

El término “alcoxi”, como se usa en la presente memoria, se refiere al grupo R_a-O- en el que R_a es un grupo alquilo como se define anteriormente. Se incluyen específicamente dentro de la definición de “alcoxi” aquellos grupos alcoxi que están opcionalmente sustituidos.

El término “ariloxi”, como se usa en la presente memoria, se refiere al grupo R_b-O- en el que R_b es un grupo arilo como se define anteriormente.

El término “alcanoilo”, como se usa en la presente memoria, se refiere al grupo -C(=O)-alquilo, grupo en el que alquilo se define como antes. Los grupos alcanoilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, acetilo (etanoilo), n-propanoilo, n-butanoilo, 2-metilpropanoilo, n-pentanoilo, 2-metilbutanoilo, 3-metilbutanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, heptanoilo, y decanoilo. Los restos arilo de los grupos alcanoilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

El término “alcoxycarbonilalquilo”, como se usa en la presente memoria, se refiere al grupo R_c-O-C(=O)R_c-, en el que R_c es un grupo alquilo como se define antes. El alcoxycarbonilalquilo de la presente invención comprende desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 13 átomos de carbono.

El término “arilalquilo” o “aralquilo” se refiere al grupo -R_a-R_b, en el que R_a es un grupo alquilo como se define anteriormente, sustituido con R_b, un grupo arilo, como se define anteriormente. Preferentemente, el grupo alquilo comprende de 1 hasta 6 átomos de carbono. Ejemplos de restos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo y similares.

El término “alquilamino”, como se usa en la presente memoria, se refiere al grupo R_c-NH-, en el que R_c es un grupo alquilo como se definió anteriormente, que comprende preferentemente desde 1 hasta 6 átomos de carbono.

El término “dialquilamino”, como se usa en la presente memoria, se refiere al grupo -N(alquilo C₁-C₆)₂.

El término “carboxialquilo”, como se usa en la presente memoria, se refiere al grupo -R_c-COOH, en el que R_c es un grupo alquilo como se definió anteriormente, que comprende preferentemente desde 1 hasta 6 átomos de carbono.

El término “bicicloalquilo” se refiere a un grupo alquilo opcionalmente sustituido que comprende dos anillos puentados en esta estructura, y comprende desde aproximadamente 7 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono (a menos que se especifique explícitamente de otra manera) (y todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y números específicos de átomos de carbono allí), prefiriéndose desde aproximadamente 7 hasta aproximadamente 11 átomos de carbono. Estructuras de anillo bicicloalquilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, norbornilo, bornilo, [2.2.2]-biciclooctilo, cis-pinanilo, trans-pinanilo, canfanilo, iso-bornilo, y fenchilo. Sustituyentes opcionales representativos incluyen alquilo C₁-C₆, halógeno, alqueno C₂-C₇, alquino C₂-C₇, cicloalquilo C₃-C₈, aralquilo, ari-

lo opcionalmente sustituido con R₇, heterociclo opcionalmente sustituido con R₇, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, oxo (=O), -CN, -C(=O)H, -CO₂H, -OCO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-arilo, -CO₂(alquil C₁-C₆)arilo, -OCO₂-arilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHOH, amino, alquilamino, dialquilamino, -NHC(=O)NH-alquilo C₁-C₆, -NHSO₂-alquilo C₁-C₆, -NHSO₂-arilo, y -NHSO₂-heterociclo.

5 El término “heterociclo”, como se usa en la presente memoria, ya sea que se use solo o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo estable de 3 hasta aproximadamente 10 miembros, preferentemente un anillo de 5 hasta 10 miembros, que contiene átomos de carbono y desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados de entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre. El heterociclo de esta invención puede ser un sistema anular monocíclico o bicíclico, y puede estar saturado, insaturado, o parcialmente saturado. Un heterociclo puede estar opcionalmente condensado a un anillo fenilo. Los grupos heterociclo incluyen, pero no se limitan a, aziridinilo, azetidino, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidino, dihidro-1,4-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidroquinolinilo, y tetrahidroisoquinolinilo. Los restos heterociclo preferidos incluyen: (a) heterociclos de 6 miembros, saturados, parcialmente insaturados, o insaturados, que contienen 1-2 nitrógenos, opcionalmente condensados con un anillo fenilo; (b) heterociclos de 5 miembros saturados, parcialmente saturados, o insaturados, que contiene 1-3 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, opcionalmente condensado con un anillo fenilo; (c) heterociclos bicíclicos saturados, parcialmente insaturados, o insaturados, que contienen 1-4 átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre; (d) carbazol, dibenzofurano, y dibenzotiofeno. Se incluyen específicamente en la definición de “heterociclo” aquellos heterociclos que están opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes representativos incluyen alquilo C₁-C₆, halógeno, alqueno C₂-C₇, alquino C₂-C₇, cicloalquilo C₃-C₈, aralquilo, arilo opcionalmente sustituido con R₇, heterociclo opcionalmente sustituido con R₇, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, oxo (=O), -CN, -C(=O)H, -CO₂H, -OCO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-arilo, -CO₂(alquil C₁-C₆)arilo, -OCO₂-arilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHOH, amino, alquilamino, dialquilamino, -NHC(=O)NH-alquilo C₁-C₆, -NHSO₂-alquilo C₁-C₆, -NHSO₂-arilo, y -NHSO₂-heterociclo.

30 El término “heteroarilo”, como se usa en la presente memoria, se define como un sistema anular heterocíclico aromático, sustituido o no sustituido (monocíclico o bicíclico). Los grupos heteroarilo pueden tener, por ejemplo, desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 50 átomos de carbono (a menos que se especifique explícitamente de otra manera), siendo preferido de aproximadamente 4 hasta aproximadamente 10. En algunas formas de realización, los grupos heteroarilo son sistemas anulares heterocíclicos aromáticos que comprenden aproximadamente 4 hasta aproximadamente 14 átomos anulares, que incluyen átomos de carbono y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno o azufre. Los grupos heteroarilo representativos son furano, tiofeno, indol, azaindol, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, N-metilimidazol, piridina, pirimidina, pirazina, pirrol, N-metilpirrol, pirazol, N-metilpirazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1-metil-1,2,4-triazol, 1H-tetrazol, 1-metiltetrazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano, bencisoxazol, bencimidazol, N-metilbencimidazol, azabencimidazol, indazol, quinazolina, quinolina, e isoquinolina. Los grupos heteroarilo aromáticos bicíclicos incluyen anillos de fenilo, piridina, pirimidina o piridizina que están (a) condensados con un anillo heterocíclico (insaturado) aromático de 6 miembros que comprende un átomo de nitrógeno; (b) condensado con un anillo heterocíclico (insaturado) aromático de 5 ó 6 miembros que comprende dos átomos de nitrógeno; (c) condensado con un anillo heterocíclico (insaturado) aromático de 5 miembros que comprende un átomo de nitrógeno junto con un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; o (d) condensado con un anillo heterocíclico (insaturado) aromático de 5 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de entre O, N o S. Específicamente se incluyen dentro de la definición de “heteroarilo” aquellos grupos aromáticos que están opcionalmente sustituidos. En consecuencia, los grupos heteroarilo (por ejemplo, piridinilo) descritos en la presente memoria se refieren tanto a grupos no sustituidos como a sustituidos. En formas de realización representativas de la presente invención, los grupos “heteroarilo” están opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en aciloxi, hidroxilo, acilo, alquilo de 1 hasta 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 hasta 6 átomos de carbono, alqueno de 2 hasta 6 átomos de carbono, alquino de 2 hasta 6 átomos de carbono, alquilo sustituido, alcoxi sustituido, alqueno sustituido, alquino sustituido, amino, amino sustituido con uno o dos grupos alquilo de 1 hasta 6 átomos de carbono, aminoacilo, acilamino, azido, ciano, halo, halo, halo, nitro, tioalcoxi de 1 hasta 6 átomos de carbono, tioalcoxi sustituido de 1 hasta 6 átomos de carbono, y trihalometilo.

55 El término “perfluoroalquilo”, como se usa en la presente memoria, ya sea que se use solo o como parte de otro grupo, se refiere a un hidrocarburo alifático saturado que comprende 1 hasta 6 átomos de carbono y dos o más átomos de flúor, e incluye, pero no se limita a, cadenas lineales o ramificadas, tales como -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃ y -CH(CF₃)₂.

60 El término “halógeno” o “halo” se refiere a cloro, bromo, flúor, y yodo.

65 El término “tratar” o “tratamiento” se refiere a cualquier indicación de éxito en la mejora de una lesión, patología, o condición, incluyendo cualquier parámetro subjetivo u objetivo tal como la mitigación, la remisión, la disminución de los síntomas, o hacer la lesión, patología, o condición más tolerable al paciente; hacer más lenta la degeneración o decadencia, hacer el punto final de la degeneración menos debilitante; o mejorar el bienestar físico o mental del sujeto. El tratamiento o mejora de los síntomas se puede basar en parámetros objetivos o subjetivos, incluyendo los resultados de un examen físico, examen neurológico, y/o evaluación psiquiátrica. “Tratar” o “tratamiento de un

trastorno relacionado con PAI-1” incluyen evitar el comienzo de los síntomas en un sujeto que puede estar predispuesto a un trastorno relacionado con PAI-1, pero que todavía no experimenta o muestra síntomas del trastorno (tratamiento profiláctico); inhibir los síntomas del trastorno (hacer más lento o detener su desarrollo); proporcionar alivio de los síntomas o efectos secundarios del trastorno (incluyendo el tratamiento paliativo); y/o aliviar los síntomas del trastorno (provocando regresión). En consecuencia, el término “tratar” incluye la administración de los compuestos o agentes de la presente invención a un sujeto para evitar o retrasar, para aliviar, o para detener o inhibir el desarrollo de los síntomas o condiciones asociados con trastornos relacionados con PAI-1, por ejemplo, crecimiento tumoral asociado con cáncer. Un médico experto sabrá cómo usar métodos estándar para determinar si un paciente padece de una enfermedad asociada con niveles y/o actividad elevados de PAI-1, por ejemplo, examinando al paciente y determinando si el paciente padece una enfermedad que se sabe que está asociada con niveles o actividad elevados de PAI-1, o evaluando los niveles de PAI-1 en plasma sanguíneo o tejido del individuo que se sospecha que padece una enfermedad relacionada con PAI-1, y comparando los niveles de PAI-1 en plasma sanguíneo o tejido del individuo que se sospecha que padece una enfermedad relacionada con PAI-1 con los niveles de PAI-1 en el plasma sanguíneo o tejido de un individuo sano. Los niveles elevados de PAI-1 son indicativos de enfermedad. En consecuencia, la presente invención proporciona, entre otros, métodos para administrar un compuesto de la presente invención a un sujeto y determinar los niveles de PAI-1 en el sujeto. El nivel del PAI-1 en un sujeto se puede determinar antes y/o después de la administración del compuesto.

En individuos sanos, PAI-1 se encuentra en niveles bajos en el plasma (desde aproximadamente 5-26 ng/ml), pero es elevado en muchos trastornos relacionados con PAI-1, incluyendo, por ejemplo, aterosclerosis (Schneiderman J. *et. al, Proc Natl Acad Sci* 89: 6998-7002, 1992), trombosis de venas profundas (Juhan-Vague I, *et. al, Thromb Haemost* 57:67-72, 1987), y diabetes mellitus no dependiente de insulina (Juhan-Vague I, *et. al, Thromb Haemost* 78: 565-660, 1997). PAI-1 estabiliza tanto los trombos venosos como arteriales, contribuyendo respectivamente a oclusión arterial coronaria en infarto post-miocrárdico (Hamsten A, *et. al. Lancet* 2:3-9, 1987), y trombosis venosa tras la recuperación post-operativa de una cirugía ortopédica. (Siemens HJ, *et. al, J Clin Anesthesia* 11:622-629, 1999). El PAI-1 en plasma también es elevado, por ejemplo, en mujeres posmenopáusicas, y se ha propuesto que contribuye a la incidencia creciente de enfermedad cardiovascular en esta población (Koh K *et. al, N Engl J Med* 336: 683-690, 1997).

El término “trastorno o enfermedad relacionada con PAI-1” se refiere a cualquier enfermedad o condición que está asociada con actividad o expresión incrementada o intensificada de PAI-1, o actividad o expresión incrementada o intensificada de un gen que codifica PAI-1. Ejemplos de tal actividad o expresión incrementada pueden incluir uno o más de los siguientes: la actividad de la proteína o la expresión del gen que codifica la proteína se incrementa por encima del nivel de aquel en los sujetos normales; la actividad de la proteína o la expresión del gen que codifica la proteína está en un órgano, tejido o célula en el que no se detecta normalmente en sujetos normales (es decir, la distribución espacial de la proteína o la expresión del gen que codifica la proteína está alterada); la actividad de la proteína o la expresión del gen que codifica la proteína se incrementa cuando la actividad de la proteína o la expresión del gen que codifica la proteína está presente en un órgano, tejido o célula durante un periodo más prolongado que en sujetos normales (es decir, se incrementa la duración de la actividad de la proteína o la expresión del gen que codifica la proteína), Un sujeto normal o sano es un sujeto que no padece un trastorno o enfermedad relacionado con PAI-1.

La expresión “excipiente farmacéuticamente aceptable” quiere decir un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente seguro, no tóxico, y deseable, e incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario así como para uso farmacéutico en seres humanos. Dichos excipientes pueden ser sólidos, líquidos, semisólidos, o, en el caso de la composición en aerosol, gaseosos.

“Las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales y ésteres que son farmacéuticamente aceptables y tienen las propiedades farmacológicas deseadas. Dichas sales incluyen, por ejemplo, sales que se pueden formar cuando los protones ácidos presentes en los compuestos pueden reaccionar con bases orgánicas o inorgánicas. Las sales inorgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, aquellas formadas con metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo, sodio y potasio, magnesio, calcio y aluminio. Las sales orgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, aquellas formadas con bases orgánicas tales como las bases de aminas, por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir asimismo sales de adición de ácidos formadas a partir de la reacción de restos básicos, tales como aminas, en el compuesto progenitor, con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácidos clorhídrico y bromhídrico) y ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, y los ácidos alcano- y arenosulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico). Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen ésteres formados a partir de grupos carboxi, sulfonilo, y fosfonoxi presentes en los compuestos, por ejemplo ésteres de alquilo C₁-C₆. Cuando están presentes dos grupos ácidos, una sal o éster farmacéuticamente aceptable puede ser una monosal o éster o una disal o éster de un monoácido; y, de forma similar, cuando hay más de dos grupos ácidos presentes, algunos o todos esos grupos se pueden salificar o esterificar. Los compuestos nombrados en esta invención pueden estar presentes en forma no salificada o no esterificada, o en forma salificada y/o esterificada, y la nomenclatura de dichos compuestos pretende incluir tanto el compuesto original (no salificado y/o no esterificado) así como sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables. Asimismo, ciertos compuestos nombrados en la presente invención pueden estar presentes en más de una forma estereoisómera, y la nomenclatura de dichos compuestos pretende incluir todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas (ya sea racémicas o de otra manera) de dichos estereoisómeros.

“Inhibidores”, “activadores” y “moduladores” de la expresión o de la actividad se usan para referirse a moléculas inhibitoras, activadoras o moduladoras, respectivamente, identificadas usando ensayos *in vitro* e *in vivo* para la expresión o la actividad. Los inhibidores de la presente invención son composiciones que inhiben la expresión de PAI-1, o se unen a, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, evitan, retardan la activación, inactivan, desensibilizan, o regulan a la baja la actividad de PAI-1. Las muestras o ensayos que comprenden PAI-1 se pueden tratar con una composición de la presente invención, y se pueden comparar con muestras de control sin una composición de la presente invención. A las muestras de control (sin tratar con las composiciones de la presente invención) se les puede asignar un valor de actividad relativa de 100%. En ciertas formas de realización, la inhibición de PAI-1 se logra cuando el valor de la actividad con relación al control es aproximadamente 80% o menos, opcionalmente 50% o 25, 10%, 5% o 1%.

Los términos “farmacéuticamente aceptable”, “fisiológicamente aceptable” y variaciones gramaticales de los mismos, según se refieren a composiciones, vehículos, diluyentes y reactivos, se usan de forma intercambiable y quieren decir que los materiales se pueden administrar a o sobre un ser humano sin la producción de efectos fisiológicos indeseables tales como náusea, mareo, molestia gástrica, y similares, los cuales estarían en un grado que prohibiría la administración del compuesto.

Una “cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad farmacéuticamente eficaz” significa la cantidad que, cuando se administra a un sujeto, produce efectos para los cuales se administra. Por ejemplo, una “cantidad terapéuticamente eficaz”, cuando se administra a un sujeto para inhibir la actividad de PAI-1, es suficiente para inhibir la actividad de PAI-1. Una “cantidad terapéuticamente eficaz”, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar el tratamiento para esa enfermedad.

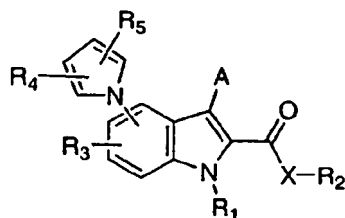
Excepto cuando se señale, los términos “sujeto” o “paciente” se usan de forma intercambiable, y se refieren a mamíferos, tales como pacientes humanos y primates no humanos, así como animales experimentales tales como conejos, ratas y ratones, y otros animales. En consecuencia, el término “sujeto” o “paciente”, como se usa en la presente memoria, significa cualquier paciente o sujeto mamífero al cual se pueden administrar los compuestos de la invención. En una forma de realización ejemplar de la presente invención, para identificar los pacientes objeto de tratamiento de acuerdo con los métodos de la invención, se emplean métodos de selección aceptados para determinar los factores de riesgo asociados con una enfermedad o condición seleccionada o sospechosa, o para determinar el estado de una enfermedad o condición existente en un sujeto. Estos métodos de selección incluyen, por ejemplo, preparaciones convencionales para determinar los factores de riesgo que pueden estar asociados con la enfermedad o condición seleccionada o sospechosa. Estos y otros métodos habituales permiten al médico seleccionar pacientes que necesitan de la terapia usando los métodos y formulaciones de la presente invención.

Cuando alguna variable se presenta más de una vez en algún constituyente o en alguna fórmula, su definición, cada que se presenta, es independiente de su definición en cualquier otra vez que se presente. Se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

40 B. Pirrol-indoles sustituidos

La presente invención proporciona pirrol-indoles sustituidos. Dichos compuestos se administran preferentemente para inhibir la expresión o actividad de PAI-1 en un sujeto, y, finalmente, para tratar enfermedades o condiciones asociadas con un incremento de la actividad de PAI-1 en un sujeto, por ejemplo, un trastorno relacionado con PAI-1.

Los pirrol-indoles sustituidos son aquellos de la siguiente fórmula:



Fórmula 1

en la que:

X es O o NH;

R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₇, alquino C₂-C₇, cicloalquilo C₃-C₈, bicicloalquilo C₇-C₁₁, arilalquilo, carboxialquilo, arilo C₆-C₁₀, o heterociclo;

R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, o -C(=O)-alquilo C₁-C₃;

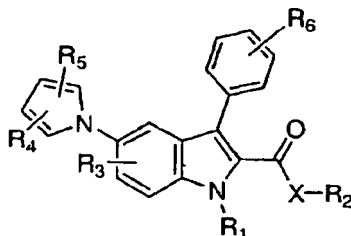
ES 2 285 523 T3

R₄ y R₅ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, o -C(=O)-alquilo C₁-C₃;

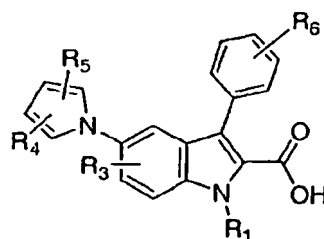
o R₄ y R₅, juntos, forman un anillo fenilo; y

A es hidrógeno, arilo C₆-C₁₀, o heterociclo.

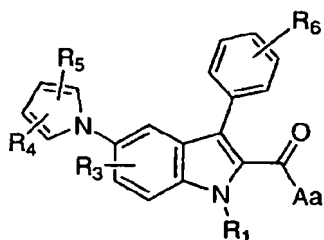
Dichos pirrol-indoles sustituidos incluyen pirrol-indoles sustituidos en 5, de las siguientes fórmulas:



Fórmula 2



Fórmula 3



Fórmula 4

en las que:

R₆ es alquilo C₁-C₆, halógeno, alqueno C₂-C₇, alquino C₂-C₇, cicloalquilo C₃-C₈, aralquilo, arilo, heterociclo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, oxo (=O), -CN, -C(=O)H, -CO₂H, -OCO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-arilo, -CO₂-alquilarilo, -OCO₂-arilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHOH, amino, alquilamino, dialquilamino, -NHC(=O)NH-alquilo C₁-C₆, -NHSO₂-alquilo C₁-C₆, -NHSO₂-arilo, o -NHSO₂-heterociclo;

Aa es un aminoácido; y

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, A, y X se definen como antes para la Fórmula 1.

Los compuestos de la presente invención incluyen asimismo profármacos, estereoisómeros, o formas de sal o éster farmacéuticamente aceptables de las fórmulas 1-4.

Para uso en la presente invención, R₁ puede ser hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₇, alquino C₂-C₇, cicloalquilo C₃-C₈, bicicloalquilo C₇-C₁₁, arilalquilo, carboxialquilo, heterociclo, o arilo. En ciertas formas de realización de la presente invención, R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)arilo opcionalmente sustituido con un grupo arilo, hidrógeno, o alquilo C₁-C₆. En ciertas formas de realización preferidas, R₁ es hidrógeno, metilo, o bencilo opcionalmente sustituido con fenilo. En dichas formas de realización, R₂, R₃, R₄, R₅, A, y X son como se definen en la presente memoria. En algunas formas de realización, R₁ también puede ser -CO₂alquilo(C₁₋₆).

R₂ puede ser hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₇, alquino C₂-C₇, cicloalquilo C₃-C₈, bicicloalquilo C₇-C₁₁, carboxialquilo, arilalquilo, heterociclo, o arilo, y X puede ser O o NH. En ciertas formas de realización, X es O, y R₂ es H; o X es NH, y R₂ es carboxialquilo opcionalmente sustituido con arilo o alquilo C₁-C₆. En ciertas formas de realización preferidas, X es O, y R₂ es H; o X es NH, y R₂ es -CH₂COOH opcionalmente sustituido con bencilo o alquilo de C₄ ramificado. En dichas formas de realización, R₁, R₃, R₄, R₅ y A son como se definen en la presente memoria. En algunas formas de realización, R₂ también puede ser -CO₂alquilo(C₁₋₆).

En ciertas formas de realización de la presente invención, X y R₂, juntos, son un aminoácido. Los aminoácidos preferidos incluyen alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, triptófano, metionina, glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, histidina, β-alanina, aminoácidos ciclopropánicos (tales como ácido 1-aminociclopropan-1-carboxílico, ácido alo-coronámico y 2,3-metanohomoserina), ácido 1-aminociclohexan-1-carboxílico, ácido isonipecotínico, ácido 2-azetidincarboxílico, y ésteres de los mismos. En una forma de realización particularmente preferida, el aminoácido es L-fenilalanina o L-leucina. En dichas formas de realización, R₁, R₃, R₄, R₅ y A son como se definen en la presente memoria.

R₃ puede ser hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, -CN, alcoxi C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, o -C(=O)-alquilo C₁-C₃. En ciertas formas de realización, R₃ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o alcoxi. En una forma de realización preferida, R₃ es hidrógeno. En dichas formas de realización, R₁, R₂, R₄, R₅, A, y X son como se definen en la presente memoria.

R₄ y R₅ pueden ser, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, -CN, alcoxi C₁-C₃, perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, o -C(=O)-alquilo C₁-C₃, o, juntos, R₄ y R₅ pueden formar un anillo de fenilo. En ciertas formas de realización, R₄ o R₅ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, o alcoxi; o, juntos, R₄ y R₅ forman un anillo de fenilo. El anillo de fenilo puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, halógeno, alqueno C₂-C₇, alquino C₂-C₇, cicloalquilo C₃-C₈, aralquilo, arilo opcionalmente sustituido con R₇, heterociclo opcionalmente sustituido con R₇, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, oxo (=O), -CN, -C(=O)H, -CO₂H, -OCO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-arilo, -CO₂(alquil C₁-C₆)arilo, -OCO₂-arilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHOH, amino, alquilamino, dialquilamino, -NHC(=O)NH-alquilo C₁-C₆, -NHSO₂-alquilo C₁-C₆, -NHSO₂-arilo, o -NHSO₂-heterociclo. R₁, R₂, A, y X son como se definen en la presente memoria.

R₆ puede ser alquilo C₁-C₆, halógeno, alqueno C₂-C₇, alquino C₂-C₇, cicloalquilo C₃-C₈, aralquilo, arilo, heterociclo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, oxo (=O), -CN, -C(=O)H, -CO₂H, -OCO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-arilo, -CO₂-alquilarilo, -OCO₂-arilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHOH, amino, alquilamino, dialquilamino, -NHC(=O)NH-alquilo C₁-C₆, -NHSO₂-alquilo C₁-C₆, -NHSO₂-arilo, o -NHSO₂-heterociclo. En ciertas formas de realización de la presente invención, R₆ es hidrógeno o alquilo ramificado de C₄. En dichas formas de realización, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, A, y X son como se definen en la presente memoria.

Para uso en la presente invención, A puede ser hidrógeno, arilo o heterociclo. En ciertas formas de realización, A es arilo o heterociclo. En ciertas formas de realización, A es arilo opcionalmente sustituido con alquilo. En una forma de realización más preferida, A es fenilo opcionalmente sustituido con terc-butilo. En dichas formas de realización, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, y X son como se definen en la presente memoria.

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen aquellos en los que

X es O o NH;

R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₇, alquino C₂-C₇, cicloalquilo C₃-C₈, bicicloalquilo C₇-C₁₁, arilalquilo, -CO₂(alquilo C₁-C₆), arilo C₆-C₁₀, o heterociclo,

en los que dicho grupo alquino está opcionalmente sustituido con halógeno, perfluoroalquilo C₁-C₃ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, o -C(=O)-alquilo C₁-C₃ no sustituido, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, -CN, o alcoxi C₁-C₃ no sustituido,

en los que dichos grupos alquilo, alqueno, cicloalquilo, bicicloalquilo, arilalquilo, -CO₂(alquilo C₁-C₆), arilo C₆-C₁₀, o heterociclo están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆ no sustituido, halógeno, alqueno C₂-C₇ no sustituido, alquino C₂-C₇ no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, arilalquilo no sustituido, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, ariloxi no sustituido, oxo (=O), -CN, -C(=O)H, -CO₂H, -OCO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, -CO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, -CO₂-arilo no sustituido, -CO₂(alquil C₁-C₆)arilo no sustituido, -OCO₂-arilo no sustituido, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHOH, amino no sustituido, alquilamino no sustituido, dialquilamino no sustituido, -NHC(=O)NH-alquilo C₁-C₆ no sustituido, -NHSO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, -NHSO₂-arilo no sustituido, -NHSO₂-heterociclo no sustituido, arilo (opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆ no sustituido, alquilo C₁-C₆ no sustituido, halógeno, alqueno C₂-C₇ no sustituido, alquino C₂-C₇ no sustituido, hidroxilo, -C(=O)alquilo C₁-C₇ no sustituido, -SO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, -CO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, o alcocarbonilalquilo no sustituido) o heteroarilo (opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆ no sustituido, alquilo C₁-C₆ no sustituido, halógeno, alqueno C₂-C₇ no sustituido, alquino C₂-C₇ no sustituido, hidroxilo, -C(=O)alquilo C₁-C₇ no sustituido, -SO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, -CO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, o alcocarbonilalquilo no sustituido);

ES 2 285 523 T3

R₃ es hidrógeno, halógeno, perfluoroalquilo C₁-C₃ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, -C(=O)alquilo C₁-C₃ no sustituido, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, -CN, o alcoxi C₁₋₃ no sustituido;

5 R₄ y R₅ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, perfluoroalquilo C₁-C₃ no sustituido, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, -C(=O)alquilo C₁-C₃ no sustituido, o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, -CN, o alcoxi C₁₋₃ no sustituido;

10 o R₄ y R₅, juntos, forman un anillo fenilo en el que dicho anillo fenilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆ no sustituido, halógeno, alqueno C₂-C₇ no sustituido, alquino C₂-C₇ no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, aralquilo no sustituido, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, ariloxi no sustituido, oxo (=O), -CN, -C(=O)H, -CO₂H, -OCO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, -CO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, -CO₂-arilo no sustituido, -CO₂(alquil C₁-C₆)arilo no sustituido, -OCO₂-arilo no sustituido, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHOH, amino no sustituido, alquilamino no sustituido, dialquilamino no sustituido, -NHC(=O)NH-alquilo C₁-C₆ no sustituido, -NHSO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, -NHSO₂-arilo no sustituido, -NHSO₂-heterociclo no sustituido, arilo (opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆ no sustituido, alquilo C₁-C₆ no sustituido, halógeno, alqueno C₂-C₇ no sustituido, alquino C₂-C₇ no sustituido, hidroxilo, -C(=O)alquilo C₁-C₇ no sustituido, -SO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, -CO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, o alcocarbonilalquilo no sustituido) o heterociclo (opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆ no sustituido, alquilo C₁-C₆ no sustituido, halógeno, alqueno C₂-C₇ no sustituido, alquino C₂-C₇ no sustituido, hidroxilo, -C(=O)alquilo C₁-C₇ no sustituido, -SO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, -CO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, o alcocarbonilalquilo no sustituido);

15 A es hidrógeno, arilo C₆-C₁₀, o heterociclo, en el que los anillos arilo o heterociclo están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆ no sustituido, halógeno, alqueno C₂-C₇ no sustituido, alquino C₂-C₇ no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, aralquilo no sustituido, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, ariloxi no sustituido, oxo (=O), -CN, -C(=O)H, -CO₂H, -OCO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, -CO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, -CO₂-arilo no sustituido, -CO₂(alquil C₁-C₆)arilo no sustituido, -OCO₂-arilo no sustituido, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHOH, amino no sustituido, alquilamino no sustituido, dialquilamino no sustituido, -NHC(=O)NH-alquilo C₁-C₆ no sustituido, -NHSO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, -NHSO₂-arilo no sustituido, -NHSO₂-heterociclo no sustituido, arilo (opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆ no sustituido, alquilo C₁-C₆ no sustituido, halógeno, alqueno C₂-C₇ no sustituido, alquino C₂-C₇ no sustituido, hidroxilo, -C(=O)alquilo C₁-C₇ no sustituido, -SO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, -CO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, o alcocarbonilalquilo no sustituido) o heterociclo (opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆ no sustituido, alquilo C₁-C₆ no sustituido, halógeno, alqueno C₂-C₇ no sustituido, alquino C₂-C₇ no sustituido, hidroxilo, -C(=O)alquilo C₁-C₇ no sustituido, -SO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, -CO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, o alcocarbonilalquilo no sustituido); y

20 R₆ es alquilo C₁-C₆, halógeno, alqueno C₂-C₇ no sustituido, alquino C₂-C₇ no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido, aralquilo no sustituido, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, ariloxi no sustituido, oxo (=O), -CN, -C(=O)H, -CO₂H, -OCO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, -CO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, -CO₂-arilo no sustituido, -CO₂(alquil C₁-C₆)arilo no sustituido, -OCO₂-arilo no sustituido, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHOH, amino no sustituido, alquilamino no sustituido, dialquilamino no sustituido, -NHC(=O)NH-alquilo C₁-C₆ no sustituido, -NHSO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, -NHSO₂-arilo no sustituido, -NHSO₂-heterociclo no sustituido, arilo (opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆ no sustituido, alquilo C₁-C₆ no sustituido, halógeno, alqueno C₂-C₇ no sustituido, alquino C₂-C₇ no sustituido, hidroxilo, -C(=O)alquilo C₁-C₇ no sustituido, -SO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, -CO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, o alcocarbonilalquilo no sustituido) o heterociclo (opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆ no sustituido, alquilo C₁-C₆ no sustituido, halógeno, alqueno C₂-C₇ no sustituido, alquino C₂-C₇ no sustituido, hidroxilo, -C(=O)alquilo C₁-C₇ no sustituido, -SO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, -CO₂-alquilo C₁-C₆ no sustituido, o alcocarbonilalquilo no sustituido).

25 Los pirrol-indoles sustituidos en 5 ejemplares de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ácido 1-bencil-3-fenil-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-carboxílico o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; *N*-{[1-metil-3-fenil-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-il]carbonil}-*L*-fenilalanina o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma; *N*-{[1-bencil-3-fenil-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-il]carbonil}-*L*-fenilalanina o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma; *N*-{[1-bencil-3-fenil-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-il]carbonil}-*L*-leucina o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma; ácido 1-bencil-5-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxílico o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; *N*-{[1-bencil-5-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fenil-1*H*-indol-2-il]carbonil}-*L*-leucina o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma; ácido 1-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-3-fenil-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-carboxílico o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; ácido 1'-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-3'-fenil-1'*H*-1,5'-biindol-2'-carboxílico o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; ácido 3-fenil-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-carboxílico o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; ácido 1-bencil-3-(4-*tert*-butilfenil)-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-carboxílico o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; ácido 1'-bencil-3'-(4-*tert*-butilfenil)-1'*H*-1,5'-biindol-2'-carboxílico o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; *N*-{[3-fenil-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-il]carbonil}-*L*-fenilalanina o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma.

65 La presente invención proporciona asimismo composiciones que comprenden pirrol-indoles sustituidos, incluyendo aquellos compuestos de fórmulas 1-4 o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y

uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Dichas composiciones incluyen composiciones farmacéuticas para tratar o controlar enfermedades o condiciones asociadas con un incremento de la actividad de PAI-1. En ciertas formas de realización, las composiciones comprenden mezclas de uno o más pirrol-indoles sustituidos.

5

Algunos de los compuestos de fórmulas 1-4 contienen átomos de carbono estereogénicos u otros elementos quirales, y así dan lugar a estereoisómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros. La presente invención incluye todos los estereoisómeros de fórmulas 1-4, así como mezclas de los estereoisómeros. A lo largo de esta Solicitud, el nombre del producto, cuando no se indica la configuración absoluta de un centro asimétrico, pretende abarcar los estereoisómeros individuales así como mezclas de estereoisómeros.

10

Cuando se prefiere un enantiómero, se puede, en algunas formas de realización, suministrar sustancialmente libre del enantiómero correspondiente. De esta manera, un enantiómero sustancialmente libre del enantiómero correspondiente se refiere a un compuesto que se aísla o separa por medio de técnicas de separación, o se prepara libre del enantiómero correspondiente. "Substancialmente libre", como se usa en la presente memoria, significa que el compuesto se obtiene de una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En formas de realización preferidas, el compuesto se obtiene de al menos aproximadamente 90% en peso de un enantiómero preferido. En otras formas de realización de la invención, el compuesto se obtiene de al menos aproximadamente 99% en peso de un enantiómero preferido. Los enantiómeros preferidos se pueden aislar a partir de mezclas racémicas por cualquier método conocido por los expertos en la materia, incluyendo cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), y la formación y cristalización de sales quirales, o los enantiómeros preferidos se pueden preparar por métodos descritos aquí. Los métodos para la preparación de enantiómeros preferidos se describen, por ejemplo, en Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H. *Tablee of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

15

20

25

Las formas de sales ejemplares de los compuestos de la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio y sales de potasio. Otras formas de sales ejemplares de estos compuestos incluyen, pero no se limitan a, aquellas formadas con bases orgánicas e inorgánicas farmacéuticamente aceptables conocidas en la técnica. Los ácidos incluyen, por ejemplo, acético, propiónico, láctico, cítrico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, ftálico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, metanosulfónico, naftalenosulfónico, bencenosulfónico, toluenosulfónico, canfosulfónico, y ácidos aceptables, similarmente conocidos, cuando un compuesto de esta invención contiene un resto básico. Las formas de sales preparadas usando bases inorgánicas incluyen hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de los metales alcalinos o metales alcalino-térreos terapéuticamente aceptables, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio y similares. Las bases orgánicas aceptables incluyen aminas, tales como bencilamina, mono-, di- y trialquilaminas, preferentemente aquellas que comprenden grupos alquilo de 1 hasta 6 átomos de carbono, más preferentemente 1 hasta 3 átomos de carbono, tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, mono-, di-, y trietanolamina. Las sales ejemplares incluyen asimismo alquilendiaminas que contienen hasta 6 átomos de carbono, tales como hexametilendiamina; bases cíclicas saturadas o insaturadas que contienen hasta 6 átomos de carbono, incluyendo pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina y sus derivados N-alquilicos y N-hidroalquilicos, tales como N-metil-morfolina y N-(2-hidroxietyl)-piperidina, o piridina. También se pueden formar sales cuaternarias, tales como formas tetralquílicas, tales como formas tetrametilicas, formas de alquil-alcanol, tales como formas de metil-trietanol o trimetil-monoetanol, y formas cíclicas de sales de amonio, tales como formas de sal de N-metilpiridinio, N-metil-N-(2-hidroxietyl)-morfolinio, N,N-di-metilmorfolinio, N-metil-N-(2-hidroxietyl)-morfolinio, o N,N-dimetil-piperidinio. Estas formas de sales se pueden preparar usando el o los compuestos ácidos de Fórmulas 1-4 y procedimientos conocidos en la técnica.

35

40

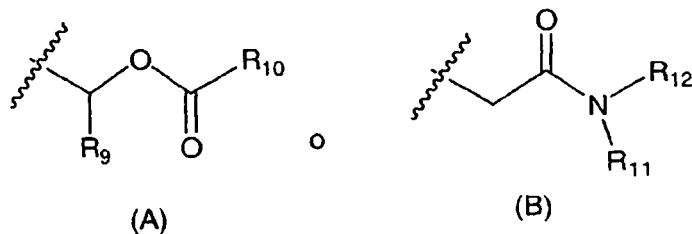
45

Las formas de ésteres ejemplares de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, ésteres de alquilo de cadena lineal que comprenden de 1 hasta 6 átomos de carbono, o grupos alquilo de cadena ramificada que contienen 1 hasta 6 átomos de carbono, incluyendo ésteres de metilo, etilo, propilo, butilo, 2-metilpropilo y 1,1-dimetiletilo, ésteres de cicloalquilo, ésteres alquilarílicos, ésteres bencílicos, y similares. Otros ésteres ejemplares incluyen, pero no se limitan a, aquellos de la fórmula $-COOR_8$ en la que R_8 se selecciona de la fórmula:

50

55

60



65

en la que R_9 , R_{10} , R_{11} , y R_{12} se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo de 1 hasta 10 átomos de carbono, arilo de 6 hasta 12 átomos de carbono, arilalquilo de 6 hasta 12 átomos de carbono; heteroarilo o alquilheteroarilo, en el que el anillo de heteroarilo está unido por una cadena de alquilo de 1 hasta 6 átomos de carbono.

Los compuestos preferidos de la presente invención inhiben la actividad de PAI-1. En consecuencia, los compuestos se pueden usar para el tratamiento, incluyendo la prevención, inhibición, y/o mejora, de trastornos relacionados con PAI-1 en un sujeto, incluyendo, por ejemplo, el tratamiento de diabetes mellitus no dependiente de insulina, el tratamiento de enfermedad cardiovascular, y el tratamiento de sucesos trombóticos asociados con arteriopatía coronaria y enfermedad cerebrovascular. Usando los métodos de la presente invención, el médico experimentado sabrá cómo administrar pirrolindoles sustituidos, incluyendo los representados por las fórmulas 1-4, a un sujeto que padece alguna de las enfermedades asociadas con la actividad o expresión incrementada de PAI-1, por ejemplo, diabetes o enfermedad cardiovascular, a fin de efectuar el tratamiento de esa enfermedad.

En una forma de realización ejemplar, los pirrol-indoles sustituidos se administran a un sujeto a fin de tratar procesos mórbidos que involucran estados trombóticos y protrombóticos los cuales incluyen, pero no se limitan a, formación de placas ateroscleróticas, trombosis venosa y arterial, isquemia del miocardio, fibrilación auricular, trombosis de venas profundas, síndromes de coagulación, trombosis pulmonar, trombosis cerebral, complicaciones tromboembólicas de la cirugía (tal como sustitución de cadera o articulaciones), y oclusión arterial periférica.

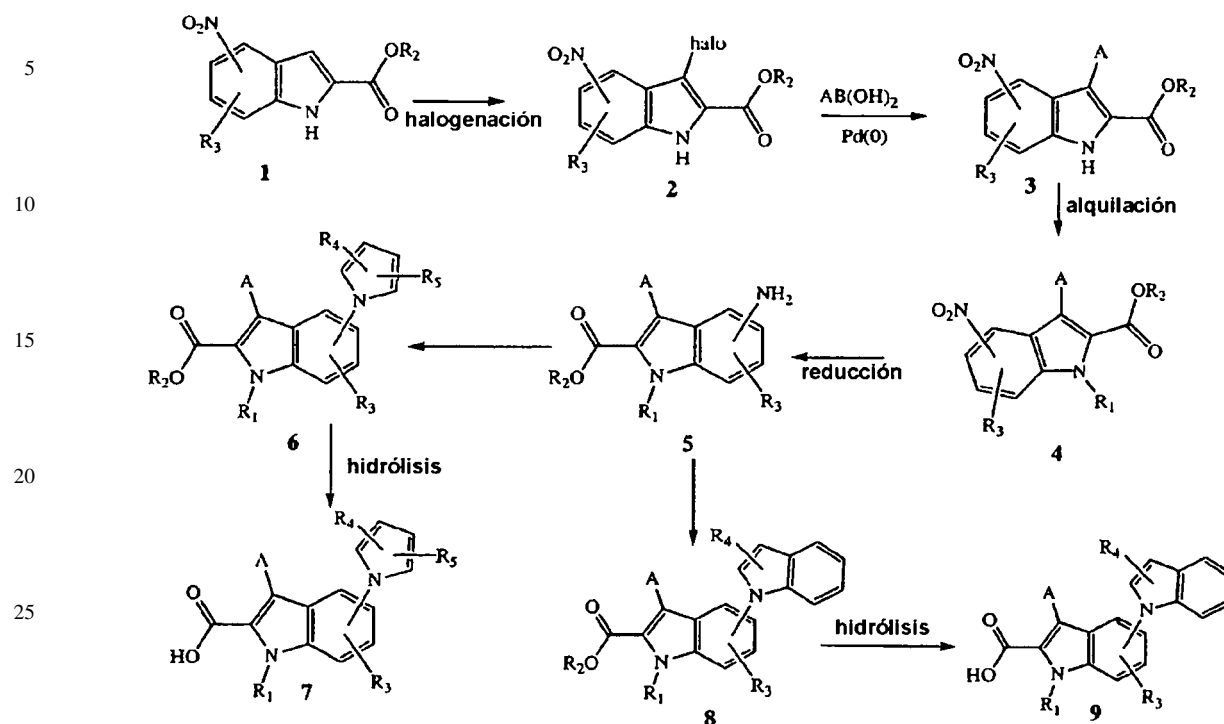
Cualquier enfermedad o condición que esté asociada con actividad o expresión incrementada de PAI-1 en un sujeto se puede tratar usando pirrol-indoles sustituidos. Las enfermedades y condiciones ejemplares incluyen apoplejía, por ejemplo, apoplejía asociada con o que resulta de fibrilación auricular; enfermedades asociadas con la acumulación de matriz extracelular, incluyendo, pero sin limitarse a, fibrosis renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, poliquistosis ovárica, restenosis, enfermedad renovascular, y rechazo a trasplante de órgano; enfermedades asociadas con neoangiogénesis, incluyendo, pero sin limitarse a, retinopatía diabética; enfermedad de Alzheimer, por ejemplo, incrementando o normalizando los niveles de concentración de plasmina en un sujeto; mielofibrosis con metaplasia mieloide, por ejemplo, regulando la hiperplasia de células estromales y los aumentos de proteínas de la matriz extracelular; nefropatía diabética y diálisis renal asociada con nefropatía; neoplasias o cánceres, incluyendo, pero sin limitarse a, leucemia, cáncer de mama y cáncer de ovarios; tumores, incluyendo, pero sin limitarse a, liposarcomas y tumores epiteliales; septicemia; obesidad; resistencia a la insulina; enfermedades proliferativas, incluyendo, pero sin limitarse a, soriasis; condiciones asociadas con homeostasis anormal de la coagulación; inflamación vascular de bajo grado; enfermedades cerebrovasculares; hipertensión; demencia; osteoporosis; artritis; enfermedades respiratorias, tales como asma; insuficiencia cardíaca; arritmia; angina, incluyendo, pero sin limitarse a, angina de pecho; aterosclerosis y secuelas; insuficiencia renal; esclerosis múltiple; osteoporosis; osteopenia; demencia; insuficiencia venosa periférica; enfermedad arterial periférica; síndromes vasculares agudos; enfermedades microvasculares, incluyendo, pero sin limitarse a, nefropatía, neuropatía, retinopatía y síndrome nefrótico; hipertensión; diabetes de Tipo I y II y enfermedades relacionadas; hiperglucemia; hiperinsulinemia; lesiones neoplásicas; lesiones preneoplásicas; neoplasias gastrointestinales; cardiopatía coronaria, incluyendo, pero sin limitarse a, prevención primaria y secundaria de infarto al miocardio, angina estable e inestable, prevención primaria de sucesos coronarios, y prevención secundaria de sucesos cardiovasculares; y enfermedades inflamatorias, incluyendo, pero sin limitarse a, choque séptico y el daño vascular asociado con infecciones.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar asimismo a un sujeto en combinación con un segundo agente terapéutico, incluyendo, pero sin limitarse a, agentes protrombóticos, fibrinolíticos, y anticoagulantes, o conjuntamente con otras terapias, por ejemplo, terapia antirretroviral muy activa que contiene un inhibidor de proteasa (HAART), para el tratamiento de enfermedades que se originan a partir de la alteración fibrinolítica e hipercoagulabilidad de pacientes infectados con VIH-1. En ciertas formas de realización, los compuestos de la presente invención se pueden administrar conjuntamente con y/o tras los procedimientos o procesos que implican mantener la permeabilidad de los vasos sanguíneos, incluyendo, pero sin limitarse a, cirugía vascular, permeabilidad por endoprótesis vascular e injerto vascular, implante y trasplante de órganos, tejidos y células. Los compuestos de la presente invención se pueden usar asimismo para el tratamiento de sangre y productos sanguíneos usados en diálisis, almacenamiento de sangre en fase fluida, especialmente agregación de plaquetas *ex vivo*. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar asimismo a un sujeto como un agente de sustitución hormonal, o para reducir marcadores inflamatorios o proteína reactiva C. Los compuestos se pueden administrar para mejorar la homeostasis de la coagulación, para mejorar la función endotelial, o como una aplicación tópica para la curación de heridas, por ejemplo, la prevención de formación de cicatrices. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un sujeto a fin de reducir el riesgo de someterse a un proceso de revascularización del miocardio. Los presentes compuestos se pueden añadir asimismo al plasma humano durante el análisis bioquímico de la sangre en instalaciones hospitalarias, para determinar la capacidad fibrinolítica de los mismos. En ciertas formas de realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar como agentes formadores de imágenes, para la identificación de cánceres metastásicos.

C. Síntesis de pirrol-indoles sustituidos

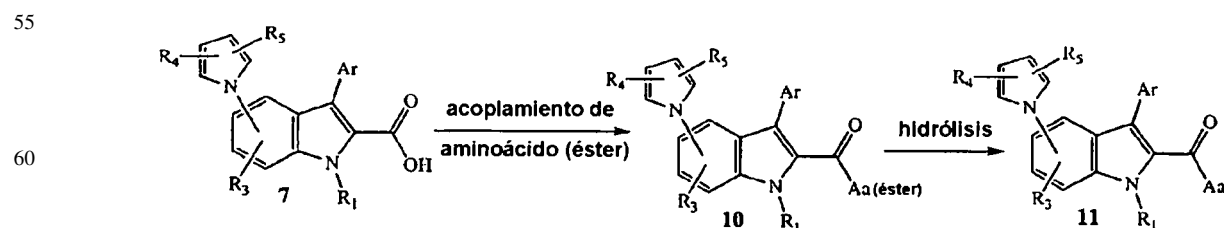
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por los expertos en la técnica de síntesis orgánica, empleando métodos convencionales que utilizan reactivos y materiales de partida fácilmente disponibles. Los compuestos representativos de la presente invención se pueden preparar usando los siguientes esquemas de reacción sintéticos. El practicante experto sabrá cómo hacer uso de variantes de estas etapas de procedimiento que, por sí mismas, son bien conocidas en la técnica. R₁ a R₅, X, Ar (arilo), A y Aa se seleccionan de entre los grupos definidos arriba.

Esquema 1



El indol 1 sustituido se halogena primero en la posición C-3 del indol con agentes de halogenación conocidos, tales como cloro, bromo, N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida y similares, en un disolvente tal como tetracloruro de carbono, cloroformo, dimetilformamida (DMF), o N-metilpirrolidinona (NMP), a temperaturas de 0 hasta 30°C. Halo en el compuesto 2 es cloro, bromo o yodo. El grupo C3-A se puede introducir mediante una reacción de acoplamiento de Suzuki con ácido borónico, en presencia de una base, preferentemente Na_2CO_3 , y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, en un disolvente inerte tal como tolueno, a 80 hasta 100°C. El intermedio 3 de 1H-indol se puede alquilar con yoduro bromuro, cloruro, o triflato de alquilo, bencilo, fenetilo, o de naftilmetilo, en presencia de una base, tal como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , KOH o NaH, en un disolvente inerte, tales como THF, dioxano, piridina, DMF, NMP, o DMSO, a -40 hasta 100°C. El nitro intermedio 4 resultante se puede reducir a la amina 5 mediante tratamiento con níquel Raney® en una mezcla de hidrazina y etanol a temperatura de 0 hasta 40°C. La condensación del 5-aminoindol 5 con un exceso de compuestos 1,4-dicarbonílicos, tales como acetonilacetona, utilizando un colector Dean-Stark para la eliminación de agua azeotrópica, conduce a pirroloindol 6 (síntesis Paal-Knorr). Una variante de la síntesis Paal-Knorr que puede ser aplicable a la síntesis de pirroles 1-sustituidos es la reacción del aminoindol 5 con un gran exceso de acetal cíclico 2,5-dimetoxite-trahidrofurano. Además del pirrol 6, también se puede aislar un derivado de bisindol 8 como un producto minoritario. El ácido final 7 ó 9 se obtiene por medio de una hidrólisis básica del éster correspondiente 6 u 8 (Esquema 1). En esta reacción, se pueden usar hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares como una base, y, como disolvente, se puede usar agua o una mezcla de agua con metanol, etanol, dioxano y similares. Los productos finales se pueden purificar mediante recristalización, trituración, cromatografía de capa fina preparativa, cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice, o cromatografía de líquidos de alta resolución. La purificación de los intermedios se puede llevar a cabo de la misma manera. Una sal se produce opcionalmente por adición de un ácido o base, tal como cloruro de hidrógeno gaseoso, o ácido clorhídrico.

Esquema 2



El monopéptido derivado del ácido 7, y el aminoácido y su éster del mismo, se puede preparar, por ejemplo, mediante los siguientes Esquemas sintéticos (Esquema 2). El ácido carboxílico 7 se acopla al nitrógeno amínico del aminoácido (éster), en el que el aminoácido (éster) significa que la funcionalidad de ácido carboxílico del aminoácido se protegió como un éster. En este proceso de formación de enlace de amida, se pueden usar, como agentes de

acoplamiento, 1,3-diciclohexilcarbodiimida, 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, 1,1'-carbonyldiimidazol, 6-cloro-2,4-dimetoxi-1,3,5-triazina y similares, y, como base, se pueden usar trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y similares. En este momento, como disolvente, se usan cloruro de metileno, éter de dietilo, tetrahidrofurano, dioxano y similares. La hidrólisis de éster, como se describió previamente en el Esquema 1, proporciona el producto final deseado 11, en el que A, R₁, R₃, R₄ y R₅ son como se definen anteriormente (Esquema 2), y Aa es aminoácido. Los aminoácidos preferidos incluyen alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, triptófano, metionina, glicina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, histidina, β-alanina, aminoácidos ciclopropanicos (tales como ácido 1-aminociclopropan-1-carboxílico, ácido alo-coronámico y 2,3-metanohomoserina), ácido 1-aminociclohexan-1-carboxílico, ácido isonipecótico, ácido 2-azetidincarboxílico, y ésteres de los mismos.

D. Pirrol-indoles sustituidos como composiciones farmacéuticas

La presente invención proporciona pirrol-indoles sustituidos como fármacos. En una forma de realización preferida, los pirrol-indoles sustituidos se formulan como fármacos para tratar enfermedades asociadas con actividad incrementada de PAI-1, por ejemplo, inhibiendo la actividad de PAI-1 en un sujeto.

En general, los pirrol-indoles sustituidos se pueden administrar como composiciones farmacéuticas por cualquier método conocido en la técnica para administrar fármacos terapéuticos, incluyendo el oral, bucal, tópico, sistémico (por ejemplo, transdérmico, intranasal, o mediante supositorios), o parenteral (por ejemplo, inyección intramuscular, subcutánea, o intravenosa). Las composiciones pueden tener la forma de comprimidos, pastillas, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, disoluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, aerosoles, o cualesquiera otras composiciones apropiadas; y comprenden al menos un compuesto de esta invención en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes adecuados son bien conocidos para personas expertas en la técnica, y estos, y los métodos para formular las composiciones, se pueden encontrar en referencias estándar tales como Alfonso AR: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton PA, 1985. Los vehículos líquidos adecuados, especialmente para disoluciones inyectables, incluyen agua, disolución salina acuosa, disolución de dextrosa acuosa, y glicoles. En algunas formas de realización de la presente invención, los pirrol-indoles sustituidos adecuados para uso en la práctica de esta invención se pueden administrar ya sea solos o en combinación con al menos algún otro compuesto de esta invención. Los pirrol-indoles sustituidos adecuados para uso en la práctica de la presente invención también se pueden administrar con al menos algún otro agente terapéutico convencional para la enfermedad a tratar.

Las suspensiones acuosas de la invención pueden contener un pirrol-indol sustituido en mezcla con excipientes apropiados, para la preparación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes pueden incluir un agente de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido de origen natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso con hexitol (por ejemplo, mono-oleato de polioxietilensorbitol), o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácido graso con un anhídrido de hexitol (por ejemplo, mono-oleato de polioxietilensorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, aspartamo o sacarina. Las formulaciones se pueden ajustar para osmolaridad.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo un pirrol-indol sustituido en un aceite vegetal, tales como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida; o una mezcla de estos. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral de buen sabor, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones se pueden conservar mediante adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico. Como ejemplo de un vehículo oleoso inyectable, véase Minto, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 281:93-102, 1997. Las formulaciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral, descrito arriba, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de haba de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos con anhídridos de hexitol, tales como mono-oleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como mono-oleato de polioxietilensorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y agentes saborizantes, como en la formulación de jarabes y elixires. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, o un agente colorante.

El compuesto de elección, solo o en combinación con otros componentes apropiados, se puede obtener en formulaciones en aerosol (*esto es*, se pueden "nebulizar") a administrar por medio de inhalación. Las formulaciones en aerosol se pueden colocar en propelentes aceptables a presión, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno, y similares.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral, tales como, por ejemplo, por vías intraarticular (en las articulaciones), intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, y subcutánea, incluyen disoluciones para

inyección estériles isotónicas, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos, y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido, y suspensiones estériles, acuosas y no acuosas, que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservadores. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua y disolución de Ringer, un cloruro de sodio isotónico. Además, como disolvente o medio de suspensión, se pueden emplear convencionalmente aceites fijos estériles. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, igualmente se pueden usar ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables. Estas disoluciones son estériles y generalmente están libres de materia indeseable. Cuando los compuestos son suficientemente solubles, se pueden disolver directamente en disolución salina normal, con o sin el uso de disolventes orgánicos adecuados, tales como propilenglicol o polietilenglicol. Las dispersiones de los compuestos finamente divididos se pueden obtener en almidón acuoso o disolución de carboximetilcelulosa de sodio, o en un aceite apropiado, tal como aceite de cacahuete. Estas formulaciones se pueden esterilizar por técnicas de esterilización convencionales, bien conocidas. Las formulaciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, según se requiera, para acercarse a las condiciones fisiológicas, tales como agentes para ajustar el pH y agentes tamponantes, agentes para ajustar la toxicidad, por ejemplo, acetato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, lactato de sodio y similares. La concentración de pirrol-indoles sustituidos en estas formulaciones puede variar ampliamente, y se seleccionará principalmente basándose en los volúmenes de fluido, viscosidades, peso corporal, y similares, de acuerdo con el modo particular de administración seleccionado y las necesidades del paciente. Para la administración IV, la formulación puede ser una preparación estéril inyectable, tales como una suspensión acuosa u oleaginosas inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de conformidad con la técnica conocida, usando aquellos agentes dispersantes o humectantes apropiados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable, no tóxico, tales como una disolución de 1,3-butanodiol. Las formulaciones de recomendadas se pueden presentar en recipientes cerrados, de dosis unitaria o de múltiples dosis, tales como ampollas o viales.

Las disoluciones y suspensiones para inyección se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos, y comprimidos de los tipos previamente descritos.

Los pirrol-indoles sustituidos adecuados para uso en la práctica de esta invención se pueden administrar oralmente. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición puede variar ampliamente dependiendo del tipo de composición, del tamaño de una dosificación unitaria, del tipo de excipientes, y de otros factores bien conocidos por los expertos en la materia. En general, la composición final puede comprender, por ejemplo, desde 0,000001 por ciento en peso (% en peso) hasta 10% en peso del pirrol-indol sustituido, preferentemente 0,00001% en peso hasta 1% en peso, siendo el resto el excipiente o excipientes.

Las formulaciones farmacéuticas para administración oral se pueden formular usando vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica, en dosis adecuadas para administración oral. Dichos vehículos permiten que las formulaciones farmacéuticas se formulen en formas de dosis unitarias, como comprimidos, píldoras, polvos, grageas, cápsulas, líquidos, pastillas, geles, jarabes, suspensiones lechosas, suspensiones, etc., apropiadas para ingestión por el paciente. Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden consistir en (a) disoluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz del ácido nucleico empaquetado, suspendido en diluyentes tales como agua, disolución salina o PEG 400; (b) cápsulas, saquitos o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como líquidos, sólidos, gránulos o gelatina; (c) suspensiones en un líquido apropiado; y (d) emulsiones apropiadas.

Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener a través de la combinación de los compuestos de la presente invención con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, añadiendo después compuestos adicionales apropiados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes sólidos apropiados son cargas de hidratos de carbono o de proteína, e incluyen, pero no se limitan a, azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; almidón de maíz, trigo, arroz, patata, u otras plantas; celulosa tal como metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa o carboximetilcelulosa de sodio; y gomas incluyendo arábica y tragacanto; así como proteínas tales como gelatina y colágeno. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes o solubilizantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar, ácido algínico, o una sal de los mismos, tales como alginato de sodio. Las formas de comprimidos pueden incluir uno o más de lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, fosfatos de calcio, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa microcristalina, gelatina, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, y otros excipientes, colorantes, cargas, aglutinantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes humectantes, conservantes, agentes saborizantes, colorantes, agentes disgregantes, y vehículos farmacéuticamente compatibles. Las formas de pastillas pueden comprender el ingrediente activo en un sabor, por ejemplo, sacarosa, así como pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o emulsiones de sacarosa y goma arábica, geles, y similares, que contienen, además del ingrediente activo, vehículos conocidos en la técnica.

Los pirrol-indoles sustituidos de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas formulaciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente adecuado no irritante, el cual es sólido a temperaturas normales pero líquido a las temperaturas rectales y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vías intranasal, intraocular, intravaginal, e intrarrectal, incluyendo formulaciones en forma de supositorios, de insuflación, de polvo y en aerosol (para ejemplos de inhalantes esteroides, véase Rohatagi, *J. Clin. Pharmacol.* 35: 1187-1193, 1995; Tjwa, *Ann. Allergy Asma Immunol.* 75: 107-111, 1995).

5

Los pirrol-indoles sustituidos de la presente invención se pueden suministrar transdérmicamente, por vía tópica, formulados como barras aplicadoras, disoluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, ungüentos, pastas, jaleas, pinturas, polvos, y aerosoles.

10

También se pueden emplear materiales encapsulantes con los compuestos de la presente invención, y el término "composición" puede incluir el ingrediente activo en combinación con un material encapsulante como una formulación, con o sin otros vehículos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención también se pueden suministrar como microesferas para liberación lenta en el cuerpo. En una forma de realización, las microesferas se pueden administrar por medio de inyección intradérmica de microesferas que contienen el fármaco, el cual se libera lentamente de forma subcutánea (véase Rao, *J. Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995; como formulaciones en gel biodegradables e inyectables (véase, por ejemplo, Gao, *Pharm Res.* 12:857-863, 1995); o como microesferas para administración oral (véase, por ejemplo, Eyles, *J. Pharm Pharmacol.* 49: 669-674, 1997). Tanto las vías transdérmica como intradérmica dan un suministro constante durante semanas o meses. Los saquitos también se pueden usar en el suministro de los compuestos de la presente invención, por ejemplo, medicamentos anti-ateroescleróticos.

20

En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención se pueden suministrar por el uso de liposomas, los cuales se fusionan con la membrana celular o sufren endocitosis, *es decir*, empleando ligandos unidos al liposoma, o unidos directamente al oligonucleótido, que se unen a los receptores de la proteína de membrana de superficie de la célula, dando como resultado la endocitosis. Usando liposomas, particularmente cuando la superficie del liposoma porta ligandos específicos para las células diana, o se dirigen preferentemente de otra manera a un órgano específico, se puede particularizar el suministro del compuesto en las células diana *in vivo*. (Véase, por ejemplo, Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, *Am. J. Hosp. Pharm.* 46:576-1587, 1989).

30

En otros casos, la preparación preferida puede ser un polvo liofilizado que puede contener, por ejemplo, cualquiera o todos los siguientes: 1 mM-50 mM de histidina, 0,1%-2% de sacarosa, 2%-7% de manitol, a un intervalo de pH de 4,5 hasta 5,5, que se combinan con tampón antes del uso.

35

Una composición farmacéutica de la invención puede contener opcionalmente, además a un pirrol-indol sustituido, al menos algún otro agente terapéutico útil en el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con un incremento de la actividad de PAI-1.

40

Las composiciones farmacéuticas se formulan generalmente como estériles, substancialmente isotónicas, y cumplen por completo todas las reglamentaciones de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP por sus siglas en inglés) de la Administración de Fármacos y Alimentos de los E.U.

E. Determinación de los regímenes de dosificación para los pirrol-indoles sustituidos

45

La presente invención proporciona métodos para inhibir la actividad de PAI-1 en un sujeto, para el tratamiento de enfermedades y condiciones asociadas con un incremento en la actividad de PAI-1, usando pirrol-indoles sustituidos. En una forma de realización ejemplar de la presente invención, la persona experta tratará a un sujeto que padece una enfermedad asociada con niveles y/o actividad elevados de PAI-1 con el compuesto de la presente invención.

50

Con fines de tratamiento, las composiciones o compuestos descritos en la presente memoria se pueden administrar al sujeto en un suministro individual de bolo, por medio de suministro continuo (por ejemplo, suministro transdérmico, mucosal o intravenoso continuo) durante un periodo de tiempo prolongado, o en un protocolo de administración repetido (por ejemplo, mediante un protocolo de administración repetida cada hora, diariamente o semanalmente). Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar, por ejemplo, una o más veces al día, 3 veces por semana, o semanalmente. En una forma de realización ejemplar de la presente invención, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención se administran oralmente una o dos veces al día.

60

En este contexto, una dosis terapéuticamente eficaz del o los agentes biológicamente activos puede incluir dosis repetidas dentro de un régimen de tratamiento prolongado que proporciona resultados clínicamente importantes para aliviar uno o más síntomas o condiciones detectables, asociados con un incremento de la actividad de PAI-1. La determinación de las dosis eficaz en este contexto se basa típicamente en estudios de modelos de animales, seguidos de ensayos clínicos con seres humanos, y se guía determinando las dosis eficaces y los protocolos de administración que reducen significativamente la presencia o gravedad de los síntomas o condiciones de la exposición diana en el sujeto. Los modelos adecuados a este respecto incluyen, por ejemplo, murino, rata, porcino, felino, primate no humano, y otros sujetos de modelos de animales aceptados conocidos en la técnica. Alternativamente, la dosis eficaz se puede determinar usando modelos *in vitro* (por ejemplo, ensayos inmunológicos e histopatológicos). Usando dichos modelos, solamente se requieren típicamente cálculos y ajustes normales para determinar una concentración y dosis apropiadas

65

para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del o de los agentes biológicamente activos (por ejemplo, cantidades que son intranasalmente eficaces, transdérmicamente eficaces, intravenosamente eficaces, o intramuscularmente eficaces, para provocar una respuesta deseada). En formas de realización alternativas, una “cantidad eficaz” o “dosis terapéuticamente eficaz” del o de los agentes biológicamente activos puede simplemente inhibir o elevar una o más actividades biológicas seleccionadas, correlacionadas con una enfermedad o condición, como se indica más arriba, para cualquiera fin terapéutico o de diagnóstico.

La dosis real de agentes biológicamente activos variará por supuesto de acuerdo con factores tales como el grado de exposición y el estado particular del sujeto (por ejemplo, la edad, talla y complejión del sujeto, grado de los síntomas, factores de susceptibilidad, etc), el tiempo y la vía de administración, así como otros fármacos o tratamientos administrados concurrentemente. Los regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar una respuesta terapéutica o profiláctica óptima. Por “dosis terapéuticamente eficaz” en la presente memoria se quiere decir una dosis que produce efectos para los cuales se administra. Más específicamente, una dosis terapéuticamente eficaz del o de los compuestos de la invención alivia preferentemente síntomas, complicaciones, o indicios bioquímicos de enfermedades asociadas con la actividad incrementada de PAI-1. La dosis exacta dependerá del objetivo del tratamiento, y se determinará por el experto en la materia usando técnicas conocidas (véase, por ejemplo, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (Vols. 1-3, 1992); Lloyd, 1999, *The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding*; y Pickar, 1999, *Dosage Calculations*). Una dosis terapéuticamente eficaz es también una en la cual prevalecen, en términos clínicos, los efectos terapéuticamente benéficos sobre cualesquiera efectos secundarios tóxicos o perjudiciales del agente activo. Se debe observar además que para cada sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos se deben evaluar y ajustar a lo largo del tiempo, de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de los compuestos.

En una forma de realización ejemplar de la presente invención, las formas de dosificación unitaria de los compuestos se preparan para regímenes de administración estándar. De esta forma, la composición se puede subdividir fácilmente en dosis más pequeñas según la instrucción de los médicos. Por ejemplo, las dosis unitarias se pueden preparar en polvos empaquetados, viales o ampollas, y preferentemente en forma de cápsulas o comprimidos. El compuesto activo presente en estas formas de dosificación unitaria de la composición puede estar presente en una cantidad de, por ejemplo, aproximadamente un gramo hasta aproximadamente quince gramos o más, para administración diaria individual o múltiple, de acuerdo con la necesidad particular del paciente. Al iniciar el régimen de tratamiento con una dosis diaria mínima de aproximadamente un gramo, se pueden usar los niveles de sangre de PAI-1 y el análisis del alivio sintomático de los pacientes para determinar si se indica una dosis más grande o más pequeña. La administración eficaz de los compuestos de esta invención se puede dar a una dosis oral de, por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg/kg/día hasta aproximadamente 1.000 mg/kg/día. Preferentemente, la administración será de aproximadamente 10 mg/kg/día hasta aproximadamente 600 mg/kg/día, más preferentemente desde aproximadamente 25 hasta aproximadamente 200 mg/kg/día, y aún más preferentemente desde aproximadamente 50 mg/kg/día hasta aproximadamente 100 mg/kg/día.

En ciertas formas de realización, la presente invención se dirige a profármacos de compuestos de fórmulas 1-4. El término “profármaco”, como se usa en la presente memoria, significa un compuesto que se convierte *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, mediante hidrólisis) a un compuesto de fórmulas 1-4. Se conocen en la técnica diversas formas de profármacos, como aquellas que se discuten en, por ejemplo, Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, *et al.* (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, *et al.*, (ed.) “Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Capítulo 5, 113-191 (1991), Bundgaard, *et al.*, *Journal of Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992), Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77: 285 y sig. (1988); y Higuchi y Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975).

F. Kits

Después de que un producto farmacéutico que comprende un pirrol-indol sustituido se ha formulado en un vehículo adecuado, éste se puede colocar en un recipiente adecuado, y etiquetar para el tratamiento de un trastorno relacionado con PAI-1, por ejemplo, leucemia. Adicionalmente, se puede colocar en el recipiente otro producto farmacéutico que comprende al menos algún otro agente terapéutico útil en el tratamiento del trastorno relacionado con PAI-1, así como se puede etiquetar para el tratamiento de la enfermedad indicada. Alternativamente, un producto farmacéutico individual, que comprende un pirrol-indol sustituido, y al menos algún otro agente terapéutico útil en el tratamiento de un trastorno relacionado con PAI-1 se pueden colocar en un recipiente adecuado, y etiquetar para tratamiento. Para la administración de los productos farmacéuticos que comprenden pirrol-indoles sustituidos y de los productos farmacéuticos que comprenden, en un producto farmacéutico individual, los pirrol-indoles sustituidos y al menos algún otro agente terapéutico útil en el tratamiento de un trastorno relacionado con PAI, tal etiquetado incluiría, por ejemplo, instrucciones referentes a la cantidad, frecuencia y método de administración. De forma similar, para la administración de productos farmacéuticos múltiples suministrados en el recipiente, tal etiquetado incluiría, por ejemplo, instrucciones referentes a la cantidad, frecuencia y método de administración de cada producto farmacéutico.

65

Ejemplos

Las síntesis de los compuestos 1 a 12 se describen en los ejemplos 1 a 12 respectivamente.

5 Ejemplo 1

Síntesis de ácido 1-bencil-3-fenil-5-(1H-pirrol-1-il)-1H-indol-2-carboxílico

Etapa 1: Una disolución de 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,23 mmoles) y bromuro de bencilo (0,60 g, 3,5 mmoles) en THF (50 ml) se trató con Cs₂CO₃ (3,26 g, 10 mmoles) y se calentó a un reflujo suave durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se paralizó mediante adición de agua, y luego se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, y se concentró hasta producir 1-bencil-5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxilato de etilo como un sólido amarillento (1,20 g, 93%): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,93 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 5,91 (s, 2H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,30-7,32 (m, 3H), 7,50-7,55 (m, 5H), 7,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H); MS (EI) m/z 400,1 (MH⁺); Análisis calculado para C₂₄H₂₀N₂O₄: C, 71,99; H, 5,03; N, 7,00. Encontrado: C, 71,77; H, 5,14; N, 6,71.

Etapa 2: Se añadió un gran exceso de níquel Raney[®] en porciones a una disolución agitada de 1-bencil-5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1,20 g, 3 mmoles), e hidrazina (1,5 ml, 47,9 mmoles) en 50 ml de etanol. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, el catalizador se eliminó luego filtrando a través de una almohadilla corta de Celite[®] 521. El filtrado se concentró para dar 5-amino-1-bencil-3-fenil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1,0 g, 90%) como un sólido blanquecino: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,91 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,03 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,77 (s, 2H), 5,71 (s, 2H), 6,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,21-7,45 (m, 11H); MS (EI) m/z 371,2 (MH⁺).

Etapa 3: Una disolución de 5-amino-1-bencil-3-fenil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0,74 g, 2 mmoles), y 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (0,40 g, 3 mmoles), en ácido acético, se calentó hasta 90°C durante 3 horas. La reacción se enfrió y se concentró. El residuo se purificó luego mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 5/1) para proporcionar 0,8 g (95%) de 1-bencil-3-fenil-5-(1H-pirrol-1-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo como un sólido blanquecino: RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 5,84 (s, 2H), 6,30 (t, J = 2,1 Hz, 2H), 7,01 (t, J = 2,1 Hz, 2H), 7,10-7,50 (m, 13H); MS (ESI) m/z 421 (MH⁺); HRMS calculado para C₂₈H₂₅N₂O₂: 421,1917; Encontrado (ESI⁺): 421,1903; Análisis calculado para C₂₈H₂₄N₂O₂: C, 79,98; H, 5,75; N, 6,66. Encontrado: C, 80,03; H, 5,67; N, 6,49.

Etapa 4: A una disolución agitada de 1-bencil-3-fenil-5-(1H-pirrol-1-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo (0,80 g, 1,9 mmoles), en 20 ml de 2:1:1 THF/MeOH/agua, se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,80 g, 19,0 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. La mayoría de los disolventes orgánicos se eliminaron, y la mezcla de reacción se puso ácida (pH 6) con ácido acético glacial, y el sólido se recogió y se purificó mediante HPLC semi-preparativa (Columna: Phenomenex C18 Luna 21,6 mm x 60 mm, 5 μM; disolvente A: Agua (disolución tampón de TFA al 0,1%); disolvente B: Acetonitrilo (disolución tampón de TFA al 0,1%); Gradiente de disolvente: Tiempo 0: 0% de B; 10 min.: 100% de B; Espera: 100% de B, 5 min. Caudal: 22,5 ml/min.). El producto se recogió basándose en absorción UV, y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,70 g, 94%): RMN ¹H (DMSO-d₆ + CDCl₃) δ 5,88 (s, 2H), 6,23 (t, J = 2,1 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 2,1 Hz, 2H), 7,10-7,50 (m, 13H); MS (ESI) m/z 393 (MH⁺); MS (ESI) m/z 391 ([M-H]⁻); HRMS calculado para C₂₆H₂₁N₂O₂: 393,1604; Encontrado (ESI⁺): 393,1590; Análisis calculado para C₂₆H₂₀N₂O₂: C, 79,57; H, 5,14; N, 7,14. Encontrado: C, 79,25; H, 5,04; N, 7,12.

Ejemplo 2

Síntesis de N-[[1-metil-3-fenil-5-(1H-pirrol-1-il)-1H-indol-2-il]carbonil]-1-fenilalanina

Etapa 1: Una disolución de 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,23 mmoles) y yodometano (2,5 ml, 40,2 mmoles) en DMF (25 ml) se trató con Cs₂CO₃ (3,26 g, 10 mmoles), y se agitó durante 16 horas. La reacción se paralizó por adición de agua, y el sólido se recogió y se secó hasta producir 1-metil-5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (I13064-48) como un sólido amarillento (1,1 g, 100%): RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,03 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,09 (s, 3H), 4,18 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,40-7,55 (m, 5H), 7,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H); MS (EI) m/z 325,2 (MH⁺).

Etapa 2: El 1-metil-3-fenil-5-(1H-pirrol-1-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo se preparó a partir del 1-metil-5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxilato siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, Etapa 2 y Etapa 3, como un sólido gris: RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,05 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,31 (t, J = 2,1 Hz, 2H), 7,03 (t, J = 2,1 Hz, 2H), 7,30-7,51 (m, 8H); MS (ESI) m/z 345 (MH⁺); HRMS calculado para C₂₂H₂₁N₂O₂: 345,1604; Encontrado (ESI⁺): 345,1590; Análisis calculado para C₂₂H₂₀N₂O₂ · 0,3 H₂O: C, 75,54; H, 5,94; N, 8,01. Encontrado: C, 75,35; H, 5,77; N, 7,69.

Etapa 3: El ácido 1-metil-3-fenil-5-(1H-pirrol-1-il)-1H-indol-2-carboxílico (I13064-66-1) se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 4, como un sólido blanco: RMN ¹H (DMSO-d₆ + CDCl₃) δ 4,10 (s, 3H), 6,24 (t, J = 2,1 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 2,1 Hz, 2H), 7,30-7,60 (m, 8H); MS (ESI) m/z 317 (MH⁺); Análisis calculado para C₂₀H₁₆N₂O₂ · 0,1 H₂O: C, 75,50; H, 5,13; N, 8,81. Encontrado: C, 75,32; H, 5,05; N, 8,81.

ES 2 285 523 T3

Etapa 4: Una mezcla de ácido 1-metil-3-fenil-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-carboxílico (0,28 g, 0,9 mmoles), hidrocloreto de 1-[3-(dimetilamino)propil-3-etilcarbodiimida (0,29 g, 1,2 mmoles), e hidrocloreto de éster etílico de L-fenilalanina (0,34 g, 1,5 mmoles) se agitó en CH₂Cl₂ (15 ml). Se añadió N-metilmorfolina (0,50 g, 5 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se lavó luego con HCl 0,05 N y con agua. La disolución resultante se secó con MgSO₄, y se concentró. El residuo se disolvió en 20 ml de 2:1:1 THF/MeOH/agua, y se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,30 g, 7,1 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Más de los disolventes orgánicos se eliminaron, y la mezcla de reacción se puso ácida (pH 6) con ácido acético glacial, y el sólido se recogió y purificó mediante HPLC semi-preparativa (Columna: Phenomenex C18 Luna 21,6 mm x 60 mm, 5 μM; disolvente A: Agua (disolución tampón de TFA al 0,1%); disolvente B: Acetonitrilo (disolución tampón de TFA al 0,1%); Gradiente de disolvente: Tiempo 0: 0% de B; 10 min.: 100% de B; Espera: 100% de B, 5 min. Caudal: 22,5 ml/min). El producto se recogió basándose en absorción UV, y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,25 g, 60%) : RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,91 (dd, *J* = 13,9, 3,0 Hz, 1H), 3,19 (dd, *J* = 13,9, 4,0 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 4,65-4,75 (m, 1H), 6,22 (t, *J* = 2,2 Hz, 2H), 7,20-7,50 (m, 13H), 7,60-7,68 (m, 2H), 8,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 12,94 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 464 (MH⁺); MS (ESI) *m/z* 462 ([M-H]⁻); HRMS calculado para C₂₉H₂₆N₃O₃: 464,1975; Encontrado (ESI⁺): 464,1959; Análisis calculado para C₂₉H₂₅N₃O₃: C, 75,14; H, 5,44; N, 9,07. Encontrado: C, 74,72; H, 5,30; N, 8,93.

Ejemplo 3

Síntesis de *N*-{[1-bencil-3-fenil-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-il]carbonil}-1-fenilalanina

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 1-bencil-3-fenil-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-carboxílico e hidrocloreto del éster etílico de L-fenilalanina, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, Etapa 4, como un sólido blanquecino: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 2,90 (dd, *J* = 13,8, 10,7 Hz, 1H), 3,17 (dd, *J* = 13,8, 4,3 Hz, 1H), 4,65-4,75 (m, 1H), 5,23 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,21 (t, *J* = 3,9 Hz, 2H), 7,10-7,50 (m, 18 H), 7,57 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 9,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 12,93 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 540 (MH⁺); MS (ESI) *m/z* 538 ([M-H]⁻); HRMS calculado para C₃₅H₃₀N₃O₃: 540,2288; Encontrado (ESI⁺): 540,2277; Análisis calculado para C₃₅H₂₉N₃O₃ · 0,4 H₂O: C, 76,88; H, 5,49; N, 7,68. Encontrado: C, 76,68; H, 5,24; N, 7,87.

Ejemplo 4

Síntesis de *N*-{[1-bencil-3-fenil-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-il]carbonil}-1-leucina

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 1-bencil-3-fenil-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-carboxílico e hidrocloreto del éster etílico de L-leucina, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, Etapa 4, como un sólido blanco: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,76 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,77 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,20-1,40 (m, 1H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 1H), 4,28-4,40 (m, 1H), 5,55 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 5,61 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,21 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H), 7,20-7,50 (m, 12H), 7,55-7,65 (m, 3H), 8,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 12,64 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 506 (MH⁺); MS (ESI) *m/z* 504 ([M-H]⁻); HRMS calculado para C₃₂H₃₂N₃O₃: 506,2444; Encontrado (ESI⁺): 506,2429; Análisis calculado para C₃₂H₃₁N₃O₃ · 0,25 H₂O: C, 75,35; H, 6,22; N, 8,23. Encontrado: C, 75,42; H, 5,86; N, 7,98.

Ejemplo 5

Síntesis de ácido 1-bencil-5-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxílico

Etapa 1: Una mezcla de 5-amino-1-bencil-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (0,93 g, 2,5 mmoles), acetona (2,5 ml, 21,3 mmoles), y tolueno (25 ml) se calentó a reflujo en nitrógeno usando un colector Dean-Stark, durante 6 horas. La reacción se enfrió y se concentró. El residuo se purificó luego mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo 4/1) para proporcionar 1,0 g (89%) de 1-bencil-5-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo como un sólido blanco: RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 2,00 (s, 6H), 4,15 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 5,83 (s, 2H), 5,86 (s, 2H), 7,10-7,51 (m, 13H); MS (ESI) *m/z* (MH⁺) 449; Análisis calculado para C₃₀H₂₈N₂O₂ · 0,25 H₂O: C, 79,53; H, 6,34; N, 6,18. Encontrado: C, 79,67; H, 6,40; N, 5,91.

Etapa 2: El compuesto del título se preparó a partir de 1-bencil-5-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 4, como un sólido blanquecino: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,90 (s, 6H), 5,75 (s, 2H), 5,88 (s, 2H), 7,15-7,51 (m, 12H), 7,74 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 12,6 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 421 (MH⁺); MS (ESI) *m/z* 419 ([M-H]⁻); HRMS calculado para C₂₈H₂₅N₂O₂: 421,1917; Encontrado (ESI⁺): 421,1907; Análisis calculado para C₂₈H₂₄N₂O₂ · 0,4 H₂O: C, 78,63; H, 5,84; N, 6,55. Encontrado: C, 78,45; H, 5,60; N, 6,75.

Ejemplo 6

Síntesis de *N*-{[1-bencil-5-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fenil-1*H*-indol-2-il]carbonil}-L-leucina

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 1-bencil-5-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxílico e hidrocloreto del éster etílico de L-leucina, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, Etapa 4, como un sólido blanquecino: RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 0,77 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,78 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,25-1,40 (m, 1H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,90 (s, 6H), 4,30-4,40 (m, 1H), 5,56 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H),

ES 2 285 523 T3

5,76 (s, 2H), 7,05-7,65 (m, 13H), 8,95 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 12,35 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 534 (MH^+); MS (ESI) m/z 532 ($[M-H]^-$); HRMS calculado para $C_{34}H_{36}N_3O_3$: 534,2757; Encontrado (ESI⁺): 534,2745; Análisis calculado para $C_{34}H_{35}N_3O_3 \cdot 0,65 H_2O$: C, 74,88; H, 6,71; N, 7,70. Encontrado: C, 74,55; H, 6,31; N, 7,68.

5 Ejemplo 7

Síntesis de ácido 1-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-3-fenil-5-(1H-pirrol-1-il)-1H-indol-2-carboxílico

10 Etapa 1: El 1-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxilato de etilo se preparó a partir del 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxilato de etilo y 4-bromometilbifenilo, de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 1, como un sólido amarillento: RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,95 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 4,13 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 5,96 (s, 2H), 7,30-7,32 (m, 14H), 7,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H); MS (ESI) m/z 477 (MH^+); HRMS calculado para $C_{30}H_{25}N_2O_4$: 477,1815; Encontrado (ESI⁺): 477,1806; Análisis calculado para $C_{30}H_{24}N_2O_4$: C, 75,62; H, 5,08; N, 5,88. Encontrado: C, 75,25; H, 5,18; N, 5,47.

15 Etapa 2: El 5-amino-1-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-3-fenil-1H-indol-2-carboxilato de etilo se preparó a partir del 1-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxilato de etilo de conformidad con el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 2, como un sólido amarillento: RMN ¹H (CDCl₃) δ 0,96 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 4,12 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 5,79 (s, 2H), 6,75-6,85 (m, 2H), 7,15-7,60 (m, 17H); MS (ESI) m/z 447 (MH^+).

20 Etapa 3: El compuesto del título se preparó a partir del 5-amino-1-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-3-fenil-1H-indol-2-carboxilato de etilo siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, Etapa 3 y Etapa 4, como un sólido gris: RMN ¹H (CDCl₃) δ 5,89 (s, 2H), 6,30 (t, $J = 2,1$ Hz, 2H), 7,01 (t, $J = 2,1$ Hz, 2H), 7,10-7,50 (m, 17H); MS (ESI) m/z 467 ($[M-H]^-$); HRMS calculado para $C_{32}H_{25}N_2O_2$: 469,1917; Encontrado (ESI⁺): 469,1904; Análisis calculado para $C_{32}H_{24}N_2O_2$: C, 82,03; H, 5,16; N, 5,98. Encontrado: C, 81,75; H, 5,09; N, 5,05.

Ejemplo 8

Síntesis de ácido 1'-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-3'-fenil-1'H-1,5'-biindol-2'-carboxílico

30 El compuesto del título se aisló a partir del Ejemplo 7, Etapa 3, como un producto minoritario, como un sólido gris: RMN ¹H (CDCl₃) δ 5,93 (s, 2H), 6,62 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,10-7,70 (m, 22H); MS (ESI) m/z 519 (MH^+); HRMS calculado para $C_{36}H_{27}N_2O_2$: 519,2073; encontrado (ESI⁺): 519,2065; Análisis calculado para $C_{36}H_{26}N_2O_2 \cdot 1,0 H_2O$: C, 80,58; H, 5,26; N, 5,22. Encontrado: C, 80,38; H, 4,97; N, 5,53.

35 Ejemplo 9

Síntesis de ácido 3-fenil-5-(1H-pirrol-1-il)-1H-indol-2-carboxílico

40 Etapa 1: El 3-fenil-5-(1H-pirrol-1-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo se preparó a partir de 5-nitro-3-fenil-1H-indol-2-carboxilato de etilo siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, Etapa 2 y Etapa 3, como un sólido blanquecino: RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,21 (t, $J = 2,2$ Hz, 2H), 7,22 (t, $J = 2,2$ Hz, 2H), 7,35-7,65 (m, 7H), 12,05 (s, 1H); MS (ESI) m/z 331 (MH^+); MS (ESI) m/z 329 ($[M-H]^-$); HRMS calculado para $C_{21}H_{19}N_2O_2$: 331,1447; encontrado (ESI⁺): 331,1434; Análisis calculado para $C_{21}H_{18}N_2O_2$: C, 76,34; H, 5,49; N, 8,48. encontrado: C, 76,36; H, 5,47; N, 8,28.

45 Etapa 2: El compuesto del título se preparó a partir de 3-fenil-5-(1H-pirrol-1-il)-1H-indol-2-carboxilato de etilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 4, como un sólido blanquecino: RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 6,21 (s, 2H), 7,20 (s, 2H), 7,20-7,60 (m, 7H), 11,92 (s, 1H), 13,0 (br s, 1H); MS (ESI) m/z 303 (MH^+); MS (ESI) m/z 301 ($[M-H]^-$); HRMS calculado para $C_{19}H_{15}N_2O_2$: 303,1134; encontrado (ESI⁺): 303,1124; Análisis calculado para $C_{19}H_{14}N_2O_2 \cdot 1,3 H_2O$: C, 70,06; H, 5,13; N, 8,60. Encontrado: C, 70,22; H, 5,08; N, 8,21.

Ejemplo 10

Síntesis de ácido 1-bencil-3-(4-terc-butilfenil)-5-(1H-pirrol-1-il)-1H-indol-2-carboxílico

55 Etapa 1: Se añadió gota a gota una disolución de N-bromosuccinimida (0,83 g, 4,7 mmoles) en DMF (5 ml) a una disolución agitada de 5-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1,0 g, 4,27 mmoles) en DMF (5 ml), a 0 ~ 5°C. Después de que la adición estuvo terminada, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente, y la agitación se continuó durante 1,5 horas adicionales. La mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo, y el precipitado resultante se recogió y se secó. El sólido seco se redisolvió en DMF (10 ml), y se añadieron sucesivamente bromuro de bencilo (0,68 g, 4,0 mmoles) y Cs₂CO₃ (6,56 g, 20 mmoles). La reacción se agitó durante la noche, y luego se diluyó con agua. El producto se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato de magnesio. La recristalización en acetato de etilo y hexano dio 0,99 g (57%) de 1-bencil-3-bromo-5-nitro-1H-indol-2-carboxilato de etilo como un sólido blanquecino: RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,28 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 4,35 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 5,90 (s, 2H), 7,00-7,10 (m, 2H), 7,20-7,35 (m, 3H), 7,95 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 9,3, 2,0$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 403/405 (MH^+).

ES 2 285 523 T3

Etapa 2: Una mezcla de 1-bencil-3-bromo-5-nitro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (0,40 g, 1 mmol), ácido 4-*terc*-butilbencenoborónico (0,36 g, 2 mmoles), carbonato de sodio acuoso 2 M (5 ml), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,20 g, 0,17 mmoles), en etanol (5 ml) y tolueno (5 ml), se calentó a 65°C durante 16 horas, y luego se enfrió. La mezcla de reacción se diluyó con ácido clorhídrico 1 N, y luego se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 5 25% de acetato de etilo/hexano, dio 0,41 g (90%) de 1-bencil-3-(4-*terc*-butilfenil)-5-nitro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo como un sólido amarillento: RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,92 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,36 (s, 9H), 4,10 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 5,89 (s, 2H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,22-7,45 (m, 3H), 7,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,91 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 11,2, 2,1 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); MS (ESI) *m/z* 457 (MH⁺); HRMS calculado para C₂₈H₂₉N₂O₄: 457,2128; encontrado (ESI⁺): 457,2114; Análisis calculado para C₂₈H₂₈N₂O₄: C, 73,66; H, 6,18; N, 6,14. Encontrado: C, 73,48; H, 6,30; N, 5,97.

Etapa 3: El 5-amino-1-bencil-3-(4-*terc*-butilfenil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo se preparó a partir del 1-bencil-3-(4-*terc*-butilfenil)-5-nitro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 2, como un sólido amarillento pálido: RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,89 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (s, 9H), 4,03 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,77 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 6,60-6,65 (m, 1H), 6,74 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,20-7,32 (m, 5H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); MS (ESI) *m/z* 427 (MH⁺); HRMS calculado para C₂₈H₃₁N₂O₂: 427,2386; encontrado (ESI⁺): 427,2375.

Etapa 4: El compuesto del título se preparó a partir de 5-amino-1-bencil-3-(4-*terc*-butilfenil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo siguiendo los procedimientos del Ejemplo 1, Etapa 3 y Etapa 4, como un sólido beige: RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,35 (s, 9H), 5,86 (s, 2H), 6,21 (s, 2H), 7,05-7,85 (m, 14H); MS (ESI) *m/z* 447 ([M-H]⁻); HRMS calculado para C₃₀H₂₉N₂O₂: 449,2230; Encontrado (ESI⁺): 449,2225; Análisis calculado para C₃₀H₂₈N₂O₂ · 0,2 H₂O: C, 79,69; H, 6,33; N, 6,20. Encontrado: C, 79,70; H, 6,18; N, 6,20.

Ejemplo 11

Síntesis de ácido 1'-bencil-3'-(4-*terc*-butilfenil)-1'*H*-1,5'-biindol-2'-carboxílico

El compuesto del título se aisló como un producto minoritario a partir del Ejemplo 10, Etapa 4, como un sólido beige: RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,31 (s, 9H), 5,91 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,05-7,65 (m, 16H), 7,80-7,90 (m, 1H); MS (ESI) *m/z* 499 (MH⁺); MS (ESI) *m/z* 497 ([M-H]⁻); HRMS calculado para C₃₄H₃₁N₂O₂: 499,2386; Encontrado (ESI⁺): 499,2371; Análisis calculado para C₃₄H₃₀N₂O₂ · 0,6 H₂O: C, 80,16; H, 6,17; N, 5,60. Encontrado: C, 80,03; H, 6,03; N, 5,61.

Ejemplo 12

Síntesis de N-[[3-fenil-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-il]carbonil]-L-fenilalanina

Etapa 1: El N-[[3-fenil-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-il]carbonil]-L-fenilalaninato de etilo se preparó a partir de ácido 3-fenil-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-carboxílico e hidrocloreuro del éster etílico de L-fenilalanina, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, Etapa 4, como un sólido amarillento pálido: RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 1,12 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 2,93 (dd, *J* = 13,5, 6,2 Hz, 1H), 3,05 (dd, *J* = 13,5, 8,0 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,70 (dd, *J* = 8,0, 6,2 Hz, 1H), 6,21 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,95-7,05 (m, 1H), 7,20-7,60 (m, 16H), 11,89 (s, 1H); MS (ESI) *m/z* 478 (MH⁺); MS (ESI) *m/z* 476 ([M-H]⁻); HRMS calculado para C₃₀H₂₈N₃O₃: 478,2131; Encontrado (ESI⁺): 478,2113; Análisis calculado para C₃₀H₂₇N₃O₃: C, 75,45; H, 5,70; N, 8,80. Encontrado: C, 75,30; H, 5,79; N, 8,72.

Etapa 2: El compuesto del título se preparó a partir del N-[[3-fenil-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-il]carbonil]-L-fenilalaninato de etilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 4, como un sólido blanquecino: RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,90 (dd, *J* = 14,0, 6,1 Hz, 1H), 3,09 (dd, *J* = 14,0, 9,0 Hz, 1H), 4,65 (dd, *J* = 9,0, 6,1 Hz, 1H), 6,20 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,95-7,05 (m, 1H), 7,15-7,60 (m, 16H), 11,87 (s, 1H), 12,91 (br s, 1H); MS (ESI) *m/z* 450 (MH⁺); MS (ESI) *m/z* 448 ([M-H]⁻); HRMS calculado para C₂₈H₂₄N₃O₃: 450,1818; Encontrado (ESI⁺): 450,1809; Análisis calculado para C₂₈H₂₃N₃O₃ · 0,5 H₂O: C, 73,35; H, 5,28; N, 9,16. Encontrado: C, 73,27; H, 4,94; N, 9,37.

Ejemplo 13

Identificación sistemática primaria para la inhibición de PAI-1

Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO, a una concentración final de 10 mM, se diluyeron luego 100X en tampón fisiológico. El ensayo del inhibidor se inició mediante adición del compuesto de ensayo (concentración final 1-100 μM, concentración máxima de DMSO de 0,2%), en una disolución amortiguadora con un pH de 6,6 que contiene 140 nM de inhibidor 1 del activador de plasminógeno humano recombinante (PAI-1; *Molecular Innovations, Royal Oak, MI*). Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente, se añadieron 70 nM de un activador de plasminógeno de tejido humano recombinante (tPA), y la combinación del compuesto de ensayo, PAI-1 y tPA se incubó durante 30 minutos adicionales. Después de la segunda incubación, se añade Spectrozyme-tPA (*American Diagnostica, Greenwich, CT*), un sustrato cromogénico para tPA, y se lee la absorbancia a 405 nm a 0 y 60 minutos. La inhibición relativa de PAI-1 es igual a la actividad residual de tPA en presencia de los compuestos de ensayo y PAI-

ES 2 285 523 T3

1. Los tratamientos de control incluyen la inhibición completa de tPA por PAI-1 a la relación molar empleada (2:1), y la ausencia de cualquier efecto del compuesto de ensayo sobre el tPA solo.

Ejemplo 14

5

Ensayo para determinar la IC₅₀ de la inhibición de PAI-1

Este ensayo se basa en la interacción no disociable por SDS entre el tPA y el PAI-1 activo. Las placas de ensayo se recubren inicialmente con tPA humano (10 µg/ml). Los compuestos de ensayo de la presente invención se disuelven en DMSO a 10 mM, luego se diluyen con disolución amortiguadora fisiológica (pH 7,5) hasta una concentración final de 1-50 µM. Los compuestos de ensayo se incuban con PAI-1 humano (50 ng/ml) durante 15 minutos a temperatura ambiente. La placa recubierta con tPA se lava con una disolución de Tween 20 al 0,05% y BSA al 0,1%, luego la placa se bloquea con una disolución de BSA al 3%. Se añade luego una alícuota de la disolución de pirrol-indol sustituido/PAI-1 a la placa recubierta con tPA, se incuba a temperatura ambiente durante 1 hora, y se lava. El PAI-1 activo unido a la placa se evalúa añadiendo una alícuota de una dilución 1:1000 del anticuerpo monoclonal 33B8 contra el PAI-1 humano, e incubando la placa a temperatura ambiente durante 1 hora (*Molecular Innovations, Royal Oak, MI*). La placa se lava de nuevo, y se añade una disolución de conjugado de fosfatasa alcalina con anti-IgG de ratón de cabra, a una dilución de 1:50.000 en suero de cabra. La placa se incuba durante 30 minutos a temperatura ambiente, se lava, y se añade una disolución de sustrato de fosfatasa alcalina. La placa se incuba 45 minutos a temperatura ambiente, y el desarrollo del color se determina a 405 nm de OD. La cuantificación del PAI-1 activo unido a tPA a concentraciones variables del compuesto de ensayo se usa para determinar el IC₅₀. Los resultados se analizan usando una ecuación logarítmica de mejor ajuste. La sensibilidad del ensayo es de 5 ng/ml de PAI-1 humano según se determina a partir de una curva patrón en el intervalo de 0-100 ng/ml.

25 Los compuestos de la presente invención inhiben el inhibidor 1 del activador del plasminógeno, como se resume en la Tabla 1.

TABLA 1

30

Compuesto de Ejemplo	IC₅₀, µM	% de inhibición @ 10 µM	% de inhibición @ 25 µM
1		12	69
2		4	61
3		15	52
4		18	90
5		23	83
6	12,9	76	79
7		56	90
8		60	79
9		19	47
10		49	90
11		66	99
12		39	51

50 Aunque la invención anterior se ha descrito con detalle a título de ejemplo con fines de claridad de entendimiento, resultará evidente para el técnico que ciertos cambios y modificaciones están comprendidos en la descripción, y que se pueden poner en práctica sin experimentación indebida dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, las cuales se presentan a título ilustrativo y no limitativo.

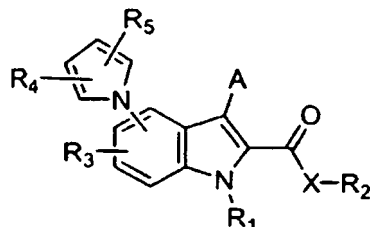
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que presenta la fórmula:



Fórmula 1

o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que

X es O o NH;

R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₇, alquinilo C₂-C₇, cicloalquilo C₃-C₈, bicicloalquilo C₇-C₁₁, arilalquilo, carboxialquilo, arilo C₆-C₁₀, o heterociclo;

R₃ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, o -C(=O)-alquilo C₁-C₃;

R₄ y R₅ son, independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, o -C(=O)-alquilo C₁-C₃;

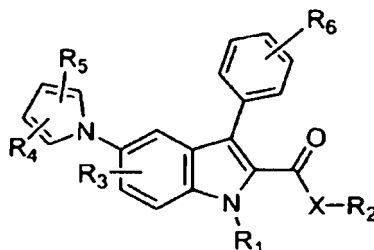
o R₄ y R₅, juntos, forman un anillo fenilo; y

A es hidrógeno, arilo C₆-C₁₀, o heterociclo.

y en la que cada uno de dichos grupos alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, fenilo y heterociclo, o partes de grupos, pueden ser sustituidos opcionalmente con uno, dos, tres o más sustituyentes.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, seleccionados de entre alquilo C₁-C₆, halógeno, alquenilo C₂-C₇, alquinilo C₂-C₇, cicloalquilo C₃-C₈, aralquilo, arilo C₆-C₁₀, heterociclo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, aril-oxi, oxo (=O), -CN, -C(=O)H, -CO₂H, -OCO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-alquilo C₁-C₆, -CO₂-arilo, -CO₂alquil-arilo, -OCO₂-arilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHOH, amino, alquilamino C₁-C₆, dialquilamino de 1-6 carbono por resto de alquilo, -NHC(=O)NH-alquilo C₁-C₆, -NHSO₂-alquilo C₁-C₆, -NHSO₂-arilo, o -NHSO₂-heterociclo.

3. Compuesto según la reivindicación 2, que presenta la fórmula:

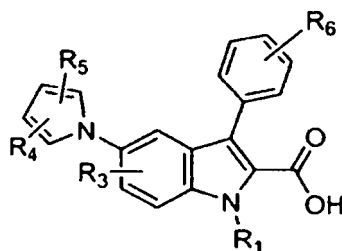


o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Compuesto según la reivindicación 2, que presenta la fórmula:

5

10



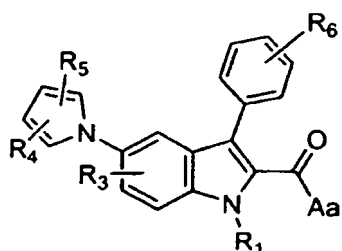
o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

5. Compuesto según la reivindicación 2, que presenta la fórmula:

20

25



o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Aa es un aminoácido.

30

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₆ es hidrógeno o alquilo C₄ ramificado.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o -(CH₂)_n-arilo opcionalmente sustituido con un grupo arilo, hidrógeno, o alquilo C₁-C₆; en el que n es un número entero de 1 a 6.

35

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que X es O, y R₂ es H.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que X es NH, y R₂ es carboxialquilo opcionalmente sustituido con arilo o alquilo C₁-C₆.

40

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R₃ es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, o alcoxi.

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, o alcoxi, o R₄ y R₅, juntos, forman un anillo de fenilo.

45

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que A es arilo opcionalmente sustituido con alquilo.

50

13. Compuesto según la reivindicación 1, que es uno de los siguientes:

ácido 1-bencil-3-fenil-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-carboxílico;

55

ácido 1-bencil-5-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fenil-1*H*-indol-2-carboxílico;

ácido 1-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-3-fenil-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-carboxílico

60

ácido 1'-(1,1'-bifenil-4-ilmetil)-3'-fenil-1'*H*-1,5'-biindol-2'-carboxílico

ácido 3-fenil-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-carboxílico

ácido 1-bencil-3-(4-*terc*-butilfenil)-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-carboxílico

65

ácido 1'-bencil-3'-(4-*terc*-butilfenil)-1'*H*-1,5'-biindol-2'-carboxílico

N-{[1-metil-3-fenil-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-il]carbonil}-*L*-fenilalanina

ES 2 285 523 T3

N-{[1-bencil-3-fenil-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-il]carbonil}-*L*-fenilalanina

N-{[1-bencil-3-fenil-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-il]carbonil}-1-leucina

5 *N*-{[1-bencil-5-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)-3-fenil-1*H*-indol-2-il]carbonil}-*L*-leucina o

N-{[3-fenil-5-(1*H*-pirrol-1-il)-1*H*-indol-2-il]carbonil}-*L*-fenilalanina

o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

14. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en la preparación de un medicamento destinado a inhibir la actividad de PAI-1 en el tratamiento de trombosis, fibrilación auricular, fibrosis pulmonar, complicación tromboembólica de la cirugía, apoplejía, isquemia del miocardio, formación de placas ateroscleróticas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o fibrosis renal.

15

15. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en la preparación de un medicamento destinado a tratar un trastorno relacionado con PAI-1 seleccionado de entre trombosis, fibrilación auricular, fibrosis pulmonar, complicación tromboembólica de la cirugía, apoplejía, isquemia del miocardio, formación de placas ateroscleróticas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o fibrosis renal.

20

16. Uso según la reivindicación 15, en el que el trastorno relacionado con PAI-1 es la alteración del sistema fibrinolítico.

25

17. Uso según la reivindicación 15, en el que el trastorno relacionado con PAI-1 es trombosis, fibrilación auricular, fibrosis pulmonar, isquemia del miocardio, apoplejía, complicación tromboembólica de la cirugía, enfermedad cardiovascular, formación de placas ateroscleróticas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis renal, poliquistosis ovárica, diabetes, enfermedad de Alzheimer, o cáncer.

30

18. Uso según la reivindicación 16, en el que la trombosis se selecciona de entre el grupo que consiste en trombosis venosa, trombosis arterial, trombosis cerebral, y trombosis de venas profundas.

19. Uso según la reivindicación 15, en el que el trastorno relacionado con PAI-1 es enfermedad cardiovascular provocada por diabetes mellitus no dependiente de insulina en un sujeto.

35

20. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, en el que la cantidad farmacéuticamente eficaz es de 25 mg/kg/día hasta 200 mg/kg/día.

40

21. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

45

22. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en la preparación de un medicamento destinado a tratar trombosis, fibrilación auricular, fibrosis pulmonar, complicación tromboembólica de la cirugía, apoplejía, isquemia del miocardio, formación de placas ateroscleróticas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o fibrosis renal.

50

55

60

65