

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 835 851**

51 Int. Cl.:

**C07D 209/30** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 403/06** (2006.01)  
**C07D 403/14** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**A61K 31/404** (2006.01)  
**A61P 1/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.08.2014 PCT/KR2014/007761**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.02.2015 WO15026172**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2014 E 14838146 (0)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2020 EP 3037412**

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

30 Prioridad:

**22.08.2013 KR 20130099967**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.06.2021**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 835 851 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuesto de indol amida como inhibidor de necrosis

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto de indol amida de fórmula (1), a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y a una composición y a un método de preparación de una composición para la prevención o el tratamiento de necrosis celular y enfermedades asociadas a necrosis que comprenden el mismo como principio activo.

10

**Antecedentes de la técnica**

La mayoría de las investigaciones asociadas con la muerte celular se han centrado en la apoptosis de células, también conocida como muerte celular programada (PCD, por sus siglas en inglés). Con el descubrimiento de la enzima caspasa, varias empresas farmacéuticas han fomentado el desarrollo durante los últimos 10 años de fármacos que utilizan inhibidores de caspasa. Sin embargo, el estado actual es que la FDA no ha aprobado ningún fármaco. Esto se debe a que la apoptosis de células es una muerte celular que se produce en circunstancias fisiológicas, y una muerte celular de este tipo puede deberse al mecanismo de defensa para el mantenimiento de la homeostasis en el cuerpo. En cambio, la necrosis es una muerte celular que se produce principalmente en circunstancias patológicas y, en la mayoría de los casos, se caracteriza por una respuesta inflamatoria que la acompaña. La necrosis se ha conocido como una muerte celular descontrolada durante mucho tiempo, pero según investigaciones recientes (Proskuryakov SY *et al.*, 2002, Biochemistry), las enfermedades típicas provocadas por necrosis incluyen enfermedades isquémicas (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, infarto renal), neurodegenerativas e inflamatorias. Dado que se cree que la necrosis es una muerte celular accidental descontrolada en circunstancias patológicas, rara vez se han llevado a cabo investigaciones sobre el mecanismo funcional, dianas moleculares, sistemas de transducción de señales, etc., de la misma. Por tanto, surge la necesidad imperiosa de descubrir y desarrollar sustancias que inhiban la necrosis para el tratamiento de enfermedades isquémicas, neurodegenerativas e inflamatorias que están provocadas por necrosis y dilucidar las causas patobiológicas de la necrosis.

15

20

25

30

35

40

Los derivados de indol según la presente invención tienen estructuras muy útiles desde un punto de vista médico, y muchas publicaciones han notificado resultados de investigación con referencia a estas estructuras. Entre los resultados de investigación, los siguientes son los más representativos: la publicación internacional n.º WO 2006/112549 notificó algunos derivados de indol que tienen actividad de glucocinasa, la publicación internacional n.º WO 95/07276 notificó derivados de indol útiles como agentes antitumorales y como inhibidores contra la producción del sistema cardiovascular y la publicación internacional n.º WO 2004/018428 notificó derivados de indol útiles como antibióticos. El documento EP 2 230 238 divulga derivados de indol e indazol que tienen un efecto de conservación de células, tejidos y órganos. El documento WO 02/072548 divulga compuestos heterocíclicos y métodos de elaboración y uso de los mismos. El documento WO 2004/018461 divulga derivados de ácido benzoico antibacterianos. Revesz L *et al.*, "Novel CCR1 antagonists with oral activity in the mouse collagen induced arthritis", Bioorg Med Chem Lett, 2005, vol. 15, n.º 23, páginas 5160-5164 divulgan nuevos antagonistas de CCR1 con actividad oral en la artritis inducida por colágeno en ratones.

**Divulgación de la invención**45 **Problema técnico**

Por consiguiente, los presentes inventores han estudiado extensamente, bajo los antecedentes técnicos mencionados anteriormente, para desarrollar nuevos compuestos que muestren un efecto de prevención o tratamiento y mejora de necrosis celular y enfermedades asociadas a necrosis, y son particularmente útiles para la prevención o el tratamiento de hepatopatías. Como resultado, confirmaron que los derivados de indol amida de la invención, tal como se explica a continuación, muestran un efecto superior para la prevención y el tratamiento de necrosis celular y enfermedades asociadas a necrosis, mediante lo cual completaron la presente invención.

50

Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una nueva indol amida, una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero R o S de la misma.

55

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición para la prevención o el tratamiento de necrosis celular y enfermedades asociadas a necrosis, en particular, para la protección hepática, la mejora funcional hepática y la prevención o el tratamiento de hepatopatías agudas/crónicas, que comprende como principio activo el compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero R o S del mismo junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

60

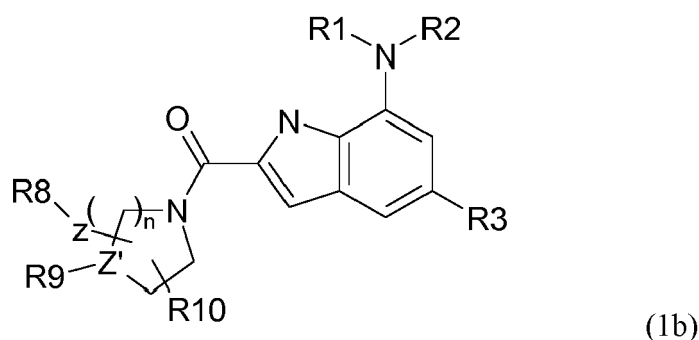
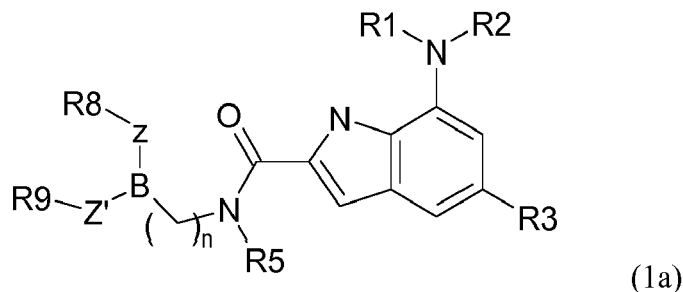
Todavía otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para la prevención o el tratamiento de necrosis celular y enfermedades asociadas a necrosis, en particular, para la protección hepática, la mejora funcional hepática y la prevención o el tratamiento de hepatopatías agudas/crónicas usando dicha composición.

65

**Solución al problema**

Para lograr los objetos anteriores, la presente invención proporciona un compuesto de indol amida de la siguiente fórmula (1a) o (1b), o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero R o S del mismo:

5



10 en la que R1, R2, R3, R5, R8, R9, R10, Z, Z', B y n son los mismos tal como se definen en reivindicación 1.

Además, el compuesto (3-aminometil-pirrolidin-1-il)-(5-cloro-7-piperidin-1-il-1H-indol-2-il)-metanona o [7-ciclopentilamino-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il-metil)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona forman parte de la presente invención. El sustituyente R1 representa más preferiblemente hidrógeno, isopentilo o ciclopentilmetilo.

15 R3 representa preferiblemente cloro, bromo o metilo. Z y Z', independientemente el uno del otro, representan más preferiblemente  $-(CH_2)_m-$ , -O- o -N-. R8 representa más preferiblemente hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fenoxilo opcionalmente sustituido con halógeno, fenilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o bencilamino opcionalmente sustituido con halógeno o di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, o representa heterociclilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S. R8 representa lo más preferiblemente amino, isopentilo, 3,5-dimetil-fenilo, trifluorometilo, fenilo, bencilo, isopropilo, fenoxilo, 3,4-difluorofenoxilo, 3-dimetilaminobencilamino, 3,5-difluorobencilamino, hidroxilo, carboxilo, piperidina o pirrolidina. R9 representa más preferiblemente hidrógeno, fenoxilo o bencilo. R10 representa más preferiblemente hidrógeno, 2,4-difluorofenilo, 4-fluorofenilo o aminometilo.

Los compuestos típicos del compuesto según la presente invención incluyen los siguientes:

- 30 (4-fenoxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-carboxílico;
- (4-fenoxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-(pirrolidin-3-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;
- [4-(3,4-difluorofenoxi)-fenil]-amida de ácido 5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;
- 35 (3-fenoxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;
- bencilamida de ácido 5-cloro-7-[(pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico;
- (4-fenoxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-(piperidin-3-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;
- 40 (4-fenoxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;
- (3-fenoxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-[(pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico;
- 45 (3-ciclopentiloxi-5-fenoxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-[(pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico;

(4-fenoxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-[(pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico;

5 [4-(3,4-difluoro-fenoxi)-fenil]-amida de ácido 7-[(2-amino-piridin-3-ilmetil)-amino]-5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;

(3-ciclopentiloxifenil)-amida de ácido 5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;

(3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;

10 bifenil-3-ilamida de ácido 5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;

(3-benciloxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;

(4-trifluorometoxifenil)-amida de ácido 5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;

15 [4-(3,5-dimetilfenoxi)-fenil]-amida de ácido 5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;

[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;

20 (3-fenoxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-[(tiazol-2-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico;

(4-isopentiloxifenil)-amida de ácido 5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;

25 [4-(3,4-dimetil-fenoxi)-fenil]-amida de ácido 5-cloro-7-[(pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico;

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

éster metílico de ácido (R)-1-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-carbonil)-pirrolidin-3-carboxílico;

30 éster metílico de ácido (S)-1-(5-cloro-7-ciclopentilmetilamino-1H-indol-2-carbonil)-pirrolidin-3-carboxílico;

éster metílico de ácido (R)-1-[5-cloro-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico;

35 éster metílico de ácido (S)-1-[5-metil-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico;

(5-bromo-7-ciclohexilamino-1H-indol-2-il)-morfolin-4-il-metanona;

(7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-morfolin-4-il-metanona;

40 (7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-piperazin-4-il-metanona;

(1-bencil-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-carboxílico;

(2-dimetilaminoetil)-amida de ácido 7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-carboxílico;

45 (2-morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-carboxílico;

(4-bencil-piperazin-1-il)-[5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;

50 [5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-[(R)-3-(3,4-difluorofenoximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona;

[5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-((R)-3-fenoximetilpirrolidin-1-il)-metanona;

55 ácido (R)-1-[5-cloro-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico;

[5-cloro-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-((R)-3-hidroximetilpirrolidin-1-il)-metanona;

ácido (S)-1-[5-metil-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico;

60 (3-aminometil-pirrolidin-1-il)-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-metanona;

(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-(3-piperidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

[5-cloro-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-((R)-3-piperidin-1-ilmetilpirrolidin-1-il)-metanona;

65 (3-aminometil-pirrolidin-1-il)-[5-cloro-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;

- ((R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-metanona;  
 (5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-{3-[(3-dimetilamino-bencilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-metanona;  
 5 (3-aminometil-pirrolidin-1-il)-[5-cloro-7-(3-metil-butilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;  
 (3-aminometil-pirrolidin-1-il)-[5-cloro-7-(ciclopentilmetil-amino)-1H-indol-2-il]-metanona;  
 10 (3-aminometil-pirrolidin-1-il)-(5-cloro-7-piperidin-1-il-1H-indol-2-il)-metanona;  
 (3-aminometil-pirrolidin-1-il)-(5-cloro-7-pentilamino-1H-indol-2-il)-metanona;  
 (3-aminometil-pirrolidin-1-il)-(5-cloro-7-pentilamino-1H-indol-2-il)-metanona;  
 15 (3-aminometil-pirrolidin-1-il)-(5-cloro-7-ciclohexilamino-1H-indol-2-il)-metanona;  
 (3-aminometil-piperidin-1-il)-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-metanona;  
 20 (3-aminometil-pirrolidin-1-il)-[7-(bis-ciclopropilmetil-amino)-5-cloro-1H-indol-2-il]-metanona;  
 (3-aminometil-pirrolidin-1-il)-[7-[bis-(3-metil-butil)-amino]-5-cloro-1H-indol-2-il]-metanona;  
 ((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-metanona;  
 25 {7-[bis-(3-metil-butil)-amino]-5-cloro-1H-indol-2-il}-[3-(4-fluorobencilaminometil)-pirrolidin-1-il]-metanona;  
 {7-[bis-(3-metil-butil)-amino]-5-cloro-1H-indol-2-il}-[3-(3,4-difluorobencilaminometil)-pirrolidin-1-il]-metanona;  
 30 (3-aminometil-pirrolidin-1-il)-(5-bromo-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-metanona;  
 (pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-carboxílico;  
 {7-[bis-(3-metil-butil)-amino]-5-cloro-1H-indol-2-il}-[(3R,4R)-3-(2,4-difluoro-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetilpirrolidin-1-il]-  
 35 metanona;  
 {7-[bis-(3-metil-butil)-amino]-5-cloro-1H-indol-2-il}-[(3R,4R)-3-(4-clorofenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-  
 metanona;  
 40 (5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-[(3R,4R)-3-(2,4-difluoro-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona;  
 (5-cloro-7-(tetrahydro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il)-[(3R,4R)-3-(2,4-difluorofenil)-4-pirrolidin-1-ilmetilpirrolidin-1-il]-  
 metanona;  
 45 (5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-il)-[(3R,4R)-3-(2,4-difluorofenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-  
 metanona;  
 ((R)-2-fenil-1-pirrolidin-1-ilmetil-etil)-amida de ácido (5-cloro-7-ciclopentilamino)-1H-indol-2-carboxílico;  
 50 ácido [5-metil-2-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-indol-7-ilamino]-acético; y  
 [7-ciclopentilamino-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il-metil)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona.

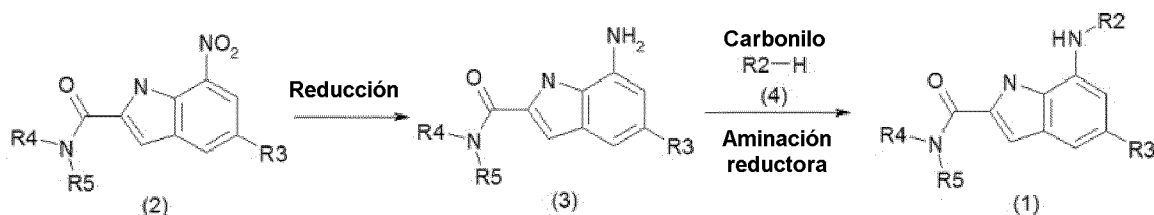
El compuesto según la presente invención también puede formar una sal farmacéuticamente aceptable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" de este tipo incluye sal de adición de ácido no tóxica que contiene un anión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal con ácidos inorgánicos, tales como ácido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

explicaciones adicionales sobre ello.

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

En primer lugar, los compuestos de la invención pueden prepararse según el siguiente esquema de reacción 1 reduciendo el grupo nitro del compuesto (2) para preparar el compuesto de amina (3) y llevar a cabo la aminación reductora sobre el grupo amina formado con el compuesto (4).

[Esquema de reacción 1]



En el esquema de reacción 1 anterior,

R2, R3, R4 y R5 son los mismos tal como se definieron anteriormente.

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

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

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

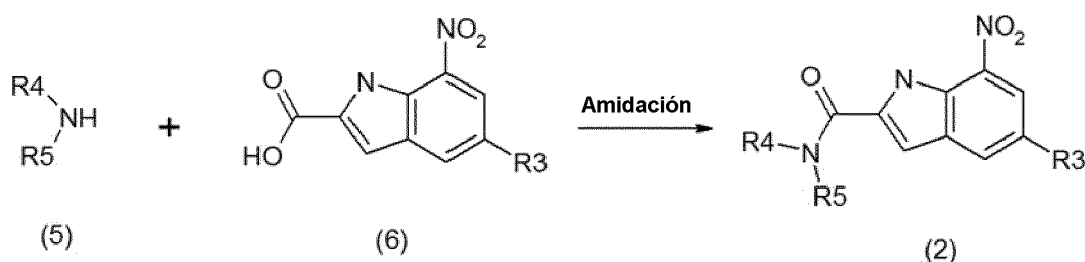
El compuesto (4) puede prepararse mediante aminación reductora sobre el grupo amina del compuesto (3).

La aminación reductora puede llevarse a cabo mediante la reacción con aldehído o cetona usando un agente reductor, y puede usarse un catalizador ácido, si fuera necesario. La cantidad de aldehído o cetona es convencionalmente de 1 a 10 equivalentes basándose en 1 equivalente de compuesto (3), y preferiblemente de 1 a 3 equivalentes. Un agente reductor usado en la reacción puede ser borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio (NaBH<sub>3</sub>CN), triacetoxiborohidruro de sodio (NaBH[OAc]<sub>3</sub>), etc. Un agente reductor se usa convencionalmente en una cantidad de 1 a 10 equivalentes basándose en 1 equivalente de compuesto (3), y preferiblemente de 1 a 3 equivalentes. Un catalizador ácido usado en la reacción es, por ejemplo, un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, etc.; un ácido carboxílico orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, etc.; o una sal de ácido de amina, tal como cloruro de amonio, etc., y preferiblemente ácido clorhídrico o ácido acético. Un ácido se usa convencionalmente en una cantidad de 0,1 a 10 equivalentes basándose en 1 equivalente de compuesto (3), y preferiblemente de 1 a 5 equivalentes. Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo, éter, tal como tetrahidrofurano, dietil éter, etc.; o cloroalcano, tal como diclorometano, cloroformo, dicloroetano, etc., y

preferiblemente dicloroetano o cloroformo. La temperatura de la reacción es convencionalmente de -10 a 100°C, y preferiblemente de -10 a 50°C. El tiempo de reacción es convencionalmente de 10 minutos a 60 horas, y preferiblemente de 10 minutos a 12 horas.

- 5 El compuesto (2) puede prepararse mediante la amidación del compuesto (5) y el compuesto (6) según el siguiente esquema de reacción 2.

[Esquema de reacción 2]



En el esquema de reacción 2 anterior,

15 R3, R4 y R5 son los mismos tal como se definieron anteriormente.

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

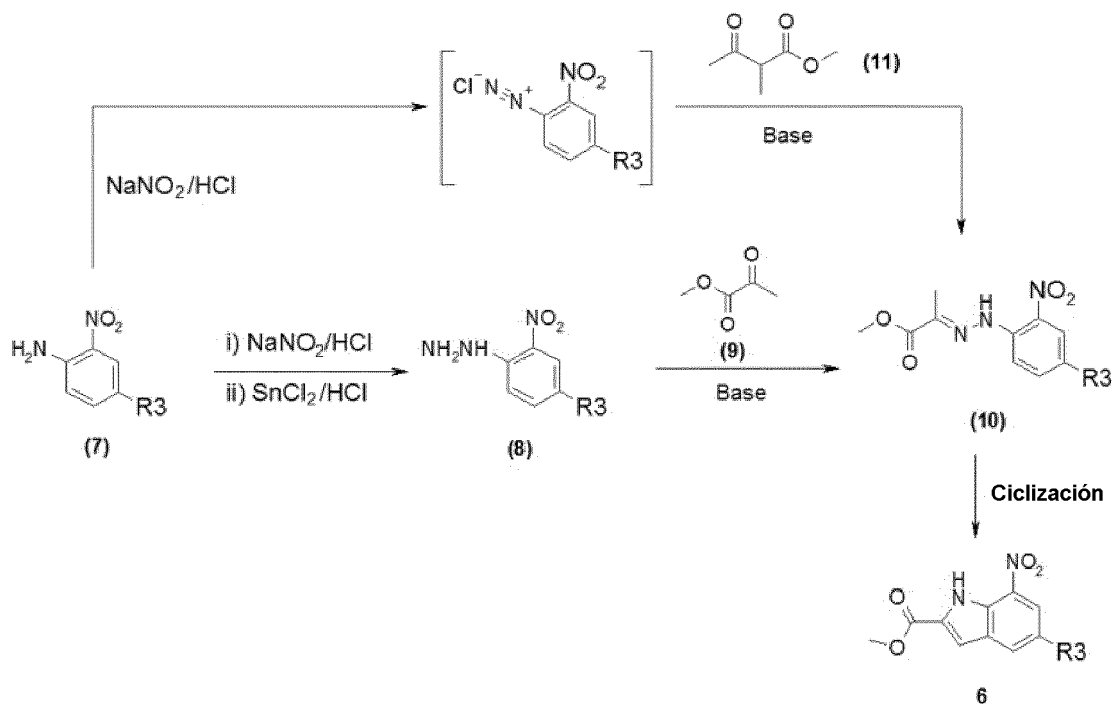
20

25

30

El compuesto de 7-nitroindol (6) está disponible comercialmente o puede sintetizarse según el siguiente esquema de reacción 3.

[Esquema de reacción 3]



5 En el esquema de reacción 3 anterior, R3 es el mismo tal como se definió anteriormente.

El compuesto de nitro-anilina (7) está disponible comercialmente o puede prepararse según el método divulgado en los documentos (Heterocycles, 68[11], 2285-2299, 2006, o Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14[19], 4903-4906, 2004).

10 El compuesto de hidrazina (8) también está disponible comercialmente o puede prepararse modificando el grupo amina del compuesto (7) por un grupo hidracina según el método divulgado en el documento (Journal of the America Chemical Society, 198[48], 15374-15375, 2006).

15 El compuesto de hidrazona (10) puede obtenerse combinando el compuesto de cetona (9) con el compuesto de hidrazina (8). No se usa ninguna base cuando el compuesto de hidrazina (8) es una forma neutra, pero debe usarse cuando el compuesto es una forma de sal ácida para elaborarlo en su forma neutra. Como la base, pueden usarse hidróxidos de metal, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de litio, etc., carbonatos de metal, tales como bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, etc., acetatos de metal, tales como acetato de sodio, etc., bases orgánicas, tales como trietilamina, piridina, etc., preferiblemente acetato de sodio, bicarbonato de sodio, etc.

20 Por otro lado, el compuesto de hidrazona (10) puede prepararse haciendo reaccionar una sal de diazonio con el compuesto de cetona (11) en presencia de una base según el método de transposición de Japp-Klingemann divulgado en el documento (Organic Process Research & Development, 2, 1988, 214-220).

25 La reacción de ciclización del compuesto (10) puede llevarse a cabo según el método divulgado en los documentos (Journal of Organic Chemistry, 68[24], 2003, 9506-9509; Tetrahedron, 55[34], 1999, 10271-10282; etc). El ácido que puede usarse en esta reacción puede ser ácido polifosfórico, ácido clorhídrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido sulfúrico, ácido acético, etc. En el caso de ácido polifosfórico, puede usarse solo o en combinación con un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno, etc.

30 Los compuestos cuyos métodos de preparación no se explican específicamente en la presente memoria descriptiva se conocen *per se*, o aquellos que pueden prepararse a partir de un compuesto conocido según un procedimiento conocido o un procedimiento similar al mismo.

35 En los procedimientos según la presente invención, las mezclas se separan convencionalmente mediante cromatografía en columna. En el caso de un producto final, puede separarse tras completarse la reacción mediante recristalización o HPLC normal o de fase inversa (Waters, Delta Pack, 300 x 50 mm de I.D., C18 5 μm, 100A). Cuando el producto se purifica mediante recristalización o HPLC, el compuesto puede obtenerse en forma de una sal con ácido trifluoroacético. Cuando se desea una sal de ácido clorhídrico, puede usarse una resina de intercambio iónico.

40

Tal como se explicó anteriormente, los compuestos según la presente invención, materiales de partida, productos intermedios, etc., para la preparación de los mismos pueden obtenerse mediante diversos procedimientos.

5 La presente invención proporciona además una composición para la prevención o el tratamiento de necrosis y enfermedades asociadas, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo como principio activo junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 Además, la presente invención proporciona un método para la prevención o el tratamiento de necrosis y enfermedades asociadas usando la composición anterior.

15 La necrosis y las enfermedades asociadas que pueden tratarse y/o prevenirse según la presente invención incluyen hepatopatía aguda/crónica (por ejemplo, hepatitis, fibrosis hepática, cirrosis hepática), enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, demencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington), cardiopatía isquémica, lesión por  
20 reperfusión, accidente cerebrovascular isquémico o lesión isquémica, pancreatitis, septicemia bacteriana/vírica, diabetes mellitus o complicaciones diabéticas, enfermedad vascular diabética (en particular, las diabetes que están provocadas por sustancias que destruyen los hepatocitos y mediadas por virus, hiperglucemia, ácido graso, dieta, toxina, estreptozotocina y similares), procolitis necrosante, fibrosis quística, artritis reumatoide, artritis degenerativa, nefropatía, infección bacteriana, infección vírica (por ejemplo, VIH), esclerosis múltiple, leucemia, linfoma, síndrome  
25 de dificultad respiratoria neonatal, asfixia, tuberculosis, endometriosis, angiastenia, psoriasis, eritema pernio, complicaciones por tratamiento con esteroides, gangrena, úlceras de decúbito, hemoglobinuria, quemaduras, hipertermia, enfermedad de Crohn, celiacía, síndrome compartimental, lesión de la médula espinal, glomerulonefritis, distrofia muscular, enfermedad metabólica hereditaria, enfermedad micoplásmica, carbunco, enfermedad de Andersen, mitocondriopatía congénita, fenilcetonuria, infarto placentario, sífilis, necrosis aséptica, etc. Además, la necrosis y las enfermedades asociadas provocadas por fármacos y sustancias tóxicas se seleccionan del grupo que  
30 consiste en la necrosis asociada con alcoholismo, la exposición a y/o la administración y/o autoadministración de, cocaína, fármacos (por ejemplo, paracetamol), antibióticos, agente antineoplásico, adriamicina, puomicina, bleomicina, AINE, ciclosporina, toxinas químicas (por ejemplo, tetracloruro de carbono, cianuro, metanol, etilenglicol), gas venenoso, productos agroquímicos, metales pesados (por ejemplo, plomo, mercurio, cadmio) o lesión debida a la exposición a radiactividad/UV y necrosis asociada a la misma.

35 Específicamente, la composición según la presente invención muestra no sólo los efectos de protección hepática y mejora funcional hepática, sino que también muestra efectos profilácticos y terapéuticos sobre hepatopatías crónicas, tales como esteatosis hepática, fibrosis hepática, cirrosis hepática, etc., y hepatopatías agudas/crónicas, tales como hepatitis, etc., provocadas por virus o fármacos. En consecuencia, también pueden prevenirse o tratarse complicaciones de hepatopatía, incluyendo, pero sin limitarse a, hipertensión portal. Más particularmente, la composición médica según la presente invención también es eficaz para el tratamiento o la prevención de hepatopatías seleccionadas de trasplante de hígado, esteatosis hepática alcohólica o no alcohólica, fibrosis hepática, cirrosis hepática y hepatitis provocada por virus o fármacos, y es eficaz para hepatopatía alcohólica aguda/grave.

40 Además, la composición según la presente invención es eficaz para el tratamiento o la prevención de esteatosis hepática inducida por ácidos grasos o hepatopatía aguda/crónica derivada de esteatosis hepática.

45 Tal como se usa en el presente documento, "tratamiento" significa la interrupción o el retraso del avance de la enfermedad cuando se aplica a un sujeto que muestra la aparición de síntomas de la enfermedad, y "prevención" significa la interrupción o el retraso del signo de la aparición de la enfermedad cuando se aplica a un sujeto que no muestra, pero está en riesgo de, la aparición de síntomas de la enfermedad.

50 La "composición farmacéutica" mencionada anteriormente puede comprender portadores, diluyentes, excipientes farmacéuticamente aceptables, o sus combinaciones, si fuera necesario, junto con los compuestos de la presente invención. Una composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo vivo. Existen varias técnicas para administrar el compuesto, e incluyen, pero no se limitan a, administración oral, inyectable, en aerosol, parenteral y tópica.

55 Tal como se usa en el presente documento, "portador" significa una sustancia que facilita la incorporación del compuesto en las células o los tejidos. Por ejemplo, el dimetilsulfóxido (DMSO) es un portador típico que se usa para facilitar la introducción de diversos compuestos orgánicos en las células o los tejidos de organismos vivos.

60 Tal como se usa en el presente documento, "diluyente" se define como una sustancia que se diluye en agua que disuelve al compuesto, así como que estabiliza la forma biológicamente activa del compuesto en cuestión. Las sales disueltas en una disolución tampón se utilizan como diluyentes en la técnica. Una disolución tampón usada normalmente es solución salina tamponada con fosfato, que imita la forma de sal de la disolución humana. Los diluyentes tampón rara vez alteran las actividades biológicas del compuesto, ya que las sales tampón pueden controlar el pH de la disolución a baja concentración.

65 Tal como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" significa la propiedad que no otorga las

actividades biológicas ni las propiedades físicas del compuesto.

El compuesto de la presente invención puede formularse como diversas formas de dosificación farmacéuticas según el fin deseado. Para la preparación de la composición farmacéutica de la presente invención, se mezcla el principio activo, específicamente, el compuesto de fórmula (1), una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo, junto con diversos portadores farmacéuticamente aceptables que pueden seleccionarse según la formulación que va a prepararse. Por ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención puede formularse como una preparación inyectable, una preparación oral, etc., según el fin deseado.

El compuesto de la presente invención puede formularse mediante los métodos conocidos en la técnica, que utilizan portadores y excipientes farmacéuticos conocidos en la técnica, y pueden incorporarse en recipientes de forma de dosis unitaria o forma de dosis múltiple. La forma de la preparación puede ser disoluciones, suspensiones o emulsiones en medios oleosos o acuosos, y contiene agentes dispersantes, agentes de suspensión o estabilizantes típicos. Además, por ejemplo, puede ser una forma de polvo seco que está destinada a reconstituirse mediante su disolución en agua estéril libre de pirógenos antes de su uso. El compuesto de la presente invención también puede formularse en formas de supositorio que utilizan una base de supositorio típica, tal como manteca de cacao u otros glicéridos. Como formas de dosificación sólidas para administración oral, pueden prepararse cápsulas, comprimidos, pastillas, polvo y gránulos, y las cápsulas y los comprimidos son especialmente útiles. Preferiblemente, los comprimidos y las pastillas se preparan como formas con recubrimiento entérico. Las formas de dosificación sólidas pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención junto con portadores, tales como uno o más diluyentes inertes tales como sacarosa, lactosa, almidón, etc., lubricantes tales como estearato de magnesio, disgregantes, cargas, etc.

Si fuera necesario, el compuesto de la presente invención o la composición farmacéutica que contiene el mismo puede administrarse en combinación con otros agentes activos, incluyendo agentes crioprotectores con diversos mecanismos de acción de diferentes tipos, especialmente los agentes existentes utilizados para la protección hepática, la mejora funcional hepática y la prevención o el tratamiento de hepatopatía, tales como promotores de la regeneración de hepatocitos, adyuvantes de la función hepática, agentes antivíricos, inmunodepresores, inhibidores de la fibrosis, etc.

El compuesto de la presente invención o la composición farmacéutica que contiene el mismo puede administrarse conjuntamente con un agente terapéutico o profiláctico para cualquiera de necrosis inducida por fármacos y enfermedades asociadas. Estos fármacos incluyen aquellos para cualquier grupo de enfermedades, tales como antibióticos, agentes antineoplásicos, agentes antivíricos, agentes antiinfecciosos, agentes antiinflamatorios, anticoagulantes, agentes mejoradores de lípidos, inhibidores de la muerte celular, agentes antihipertensores, agentes antidiabéticos/contra la obesidad, agentes terapéuticos para enfermedad cardiovascular, agentes terapéuticos para enfermedad neurodegenerativa, agentes antienvjecimiento, agentes terapéuticos para enfermedad metabólica, etc.

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

La dosificación del compuesto de la invención depende de la prescripción de un médico, teniendo en cuenta factores tales como el peso corporal, el sexo, la edad, el estado de salud y la dieta del paciente, la naturaleza específica de la enfermedad, el tiempo de administración del agente, el método de administración, la razón de mezclado de los agentes y la gravedad de la enfermedad, etc. Sin embargo, la dosificación necesaria para el tratamiento de un adulto es normalmente de desde aproximadamente 1,0 mg hasta 2.000 mg al día, dependiendo de la intensidad y frecuencia de la administración. Cuando se administra a un adulto por vía intramuscular o vía intravenosa, una dosificación total normalmente de desde aproximadamente 1,0 mg hasta 300 mg al día será suficiente cuando se administra por separado en una única dosificación, pero para algunos pacientes puede ser deseable una dosificación diaria mayor.

La presente invención proporciona además un método de preparación de la composición para la prevención o el tratamiento de necrosis y enfermedades asociadas, que comprende la etapa de mezclado del compuesto de fórmula (1), una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo como principio activo junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica según la presente invención puede mostrar protección hepática y mejora funcional hepática, y puede prevenir o tratar hepatopatías agudas/crónicas y complicaciones de hepatopatía tales como hipertensión portal, pero no se limita a las mismas.

## **Efectos ventajosos de la invención**

Un nuevo compuesto según la presente invención no sólo muestra los efectos de protección hepática y mejora funcional hepática, sino que también puede usarse en la prevención o el tratamiento de hepatopatías crónicas, tales como esteatosis hepática, fibrosis hepática, cirrosis hepática, etc. y hepatopatías agudas/crónicas, tales como hepatitis, etc., provocadas virus o fármacos. Además, el compuesto de la presente invención muestra eficacia inhibidora de necrosis en células del páncreas, riñón, cerebro, cartílago y corazón.

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

## 5 Modo para la invención

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

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

15 Ac: acetilo

BOC: t-butoxicarbonilo

Bu: butilo

20 Bn: bencilo

c-Pen: ciclopentilo

c-Hex: ciclohexilo

25 DCM: diclorometano

DIPEA: diisopropiletilamina

30 DMAP: 4-dimetilaminopiridina

DMF: N,N-dimetilformamida

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

Hex: n-hexano

HOBT: hidroxibenzotriazol

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

i-Pr: isopropilo

45 i-Pen: isopentilo

KHMDS: bis(trimetilsilil)amida de potasio

Me: metilo

50 Ph: fenilo

PMB: para-metoxibencilo

TEA: trietilamina

55 TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

60 THP: tetrahidropirano

TMS: trimetilsililo

65 Ejemplo de preparación 1: ácido 5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

Etapa A: clorhidrato de (4-cloro-2-nitro-fenil)hidrazina

5 Se disolvió 4-cloro-2-nitroanilina disponible comercialmente (40 g, 0,23 mol) en ácido clorhídrico 12 N (100 ml) y luego se añadió lentamente gota a gota a la misma cantidad de nitrito de sodio (16 g, 0,23 mol) disuelto en agua (50 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a 0°C hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de enfriar el reactante hasta 0°C, se añadió lentamente gota a gota al mismo cloruro de estaño (II) (132 g, 0,70 mol) disuelto en ácido clorhídrico 12 N (100 ml) y luego se agitó la mezcla a 0°C hasta temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtró el sólido amarillo obtenido, se lavó con una pequeña cantidad de HCl 6 N y se secó para dar el compuesto del título (30 g, rendimiento del 63%).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 9,21(s, 1H), 7,98(d, J=2,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J=9,6 Hz, 1H), 7,55(dd, J=2,4, 9,6 Hz, 1H), 4,74(s a, 2H)

Etapa B: éster metílico de ácido 2-[(4-cloro-2-nitro-fenil)hidrazono]propiónico

15 Se disolvieron clorhidrato de (4-cloro-2-nitro-fenil)hidrazina (30 g, 0,14 mol) obtenido en la etapa A y piruvato de metilo (14,4 ml, 0,16 mol) en metanol (300 ml) y luego se añadió a los mismos acetato de sodio (14,2 g, 0,17 mol). Se agitó la disolución de reacción a temperatura ambiente durante 8 horas. Se filtró el sólido amarillo obtenido, se lavó con agua y metanol y luego se secó para dar el compuesto del título (30 g, rendimiento del 82%).

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 10,88(s, 1H), 8,21(d, J=2,4 Hz, 1H), 8,01(d, J=9,2 Hz, 1H), 7,56(dd, J=2,4,9,2 Hz, 1H), 3,90(s, 3H), 2,23(s, 3H).

Etapa C: éster metílico de ácido 5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

25 Se añadió ácido polifosfórico (100 ml) a éster metílico de ácido 2-[(4-cloro-2-nitro-fenil)hidrazono]propiónico (13 g, 46 mmol) obtenido en la etapa B y se calentó la mezcla a 100°C durante 4 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua al reactante a 0°C y luego se agitó el reactante durante 2 horas. Se filtró el reactante para obtener un sólido y luego se lavó el sólido con agua y se secó para dar el compuesto del título (6,0 g, rendimiento del 49%).

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 10,32(s a, 1H), 8,29(d, 1H), 8,03(d, J=2,4 Hz, 1H), 7,31(d, J=2,0 Hz, 1H), 4,01(s, 3H)

Etapa D: ácido 5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

35 Se disolvió éster metílico de ácido 5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico (1,0 g, 3,93 mmol) obtenido en la etapa C en la disolución mixta de THF (10 ml), MeOH (10 ml) y agua (10 ml). Y luego se añadió a la misma hidróxido de litio (330 mg, 7,87 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de completarse la reacción, se añadió a la misma HCl 0,5 N (20 ml) y agua (100 ml) para la cristalización. Luego se filtró el reactante para dar el compuesto del título (870 mg, rendimiento del 92%).

40 EM[M+1]=241(M+1)

Ejemplo de preparación 2: ácido 5-metil-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

45 Se hizo reaccionar 4-metil-2-nitro-anilina disponible comercialmente de la misma manera que en el ejemplo de preparación 1 para dar el compuesto del título.

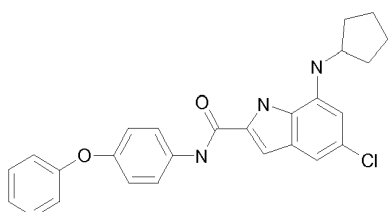
EM[M+1]=221(M+1)

Ejemplo de preparación 3: ácido 5-bromo-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

50 Se hizo reaccionar 4-bromo-2-nitro-anilina disponible comercialmente de la misma manera que en el ejemplo de preparación 1 para dar el compuesto del título.

EM[M+1]=286(M+1)

55 Ejemplo 1: (4-fenoxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-carboxílico



(4-fenoxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-carboxílico

## Etapa A: (4-fenoxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

Se disolvió ácido 5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico (1,0 g, 4,16 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 1 en DMF (30 ml) y luego se añadieron al mismo trimetilamina (841 mg, 8,31 mmol), HBTU (2,36 g, 6,22 mmol) y 4-fenoxifenilamina (0,92 g, 5,05 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de completarse la reacción, se retiró el disolvente a presión reducida y se añadió a la misma disolución de bicarbonato de sodio (100 ml). Se extrajo el material orgánico con acetato de etilo y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se retiró el disolvente del filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título (1,6 g, rendimiento del 94%).

EM[M+1]=408(M+1)

## Etapa B: (4-fenoxi-fenil)-amida de ácido 7-amino-5-cloro-1H-indol-2-carboxílico

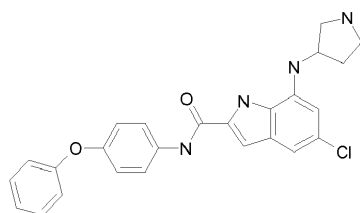
Se disolvió (4-fenoxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico (1,6 g, 2,92 mmol) obtenida en la etapa A en THF (15 ml), metanol (15 ml) y agua (15 ml) y luego se añadieron a la misma cloruro de amonio (2,62 g, 49,0 mmol) y polvo de hierro (1,34 g, 24,0 mmol). Se agitó la mezcla a 70°C durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se filtró el reactante a través de Celite, y se lavó con tetrahidrofurano (100 ml) y se retiró el disolvente a presión reducida. Se diluyó el reactante con acetato de etilo (150 ml) y se añadió agua (80 ml) al mismo. Se extrajo el material orgánico con acetato de etilo y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se retiró el disolvente a presión reducida. Se recristalizó el residuo con diclorometano y hexano para dar el compuesto del título (1,4 g, rendimiento del 94%).

EM[M+1]=378(M+1)

## Etapa C: (4-fenoxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-carboxílico

Se disolvió (4-fenoxi-fenil)-amida de ácido 7-amino-5-cloro-1H-indol-2-carboxílico (50 mg, 0,13 mmol) obtenida en la etapa B en dicloroetano (10 ml) y luego se añadieron gota a gota a la misma ácido acético (16 mg, 0,27 mmol), ciclopentanona (0,30 mg, 0,40 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (84 mg, 0,40 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de completarse la reacción, se diluyó el reactante con agua. Se extrajo el material orgánico con diclorometano, se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título (40 mg, rendimiento del 68%).

EM[M+1]=446(M+1)

Ejemplo 2: (4-fenoxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-(pirrolidin-3-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico

(4-fenoxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-(pirrolidin-3-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico

## Etapa A: éster t-butilico de ácido 3-[5-cloro-2-(4-fenoxi-fenilcarbamoil)-1H-indol-7-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico

Se hicieron reaccionar (4-fenoxi-fenil)-amida de ácido 7-amino-5-cloro-1H-indol-2-carboxílico obtenida en la etapa B del ejemplo 1 y N-BOC-pirrolidin-3-ona de la misma manera que en la etapa C del ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

EM[M+1]=547(M+1)

## Etapa B: (4-fenoxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-(pirrolidin-3-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico

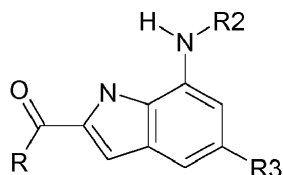
Se disolvió éster t-butilico de ácido 3-[5-cloro-2-(4-fenoxi-fenilcarbamoil)-1H-indol-7-ilamino]-pirrolidin-1-carboxílico (45 mg, 0,082 mmol) obtenido en la etapa A en diclorometano (3 ml) y luego se añadió al mismo ácido trifluoroacético (3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título (18 mg, rendimiento del 49%).

EM[M+1]=447(M+1)

## Ejemplos 3-35:

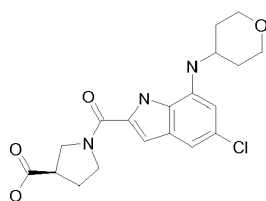
Se hicieron reaccionar los compuestos de indol obtenidos en los ejemplos de preparación 1 a 3 y compuestos de amina disponibles comercialmente de la misma manera que en el ejemplo 1 ó 2 para dar los compuestos de la siguiente tabla.

5



Ejemplo	R	R2	R3	Masa
3	4-(3,4-difluorofenilo)fenil-amino	piperidin-4-ilo	Cl	497
4	3-fenoxi-fenil-amino	piperidin-4-ilo	Cl	461
5	bencilamino	pirrolidin-2-ilmetilo	Cl	383
6	4-fenoxi-fenil-amino	piperidin-3-ilo	Cl	461
7	4-fenoxi-fenil-amino	piperidin-4-ilo	Cl	461
8	3-fenoxi-fenil-amino	pirrolidin-2-ilmetilo	Cl	461
9	3-ciclopentiloxi-5-fenoxi-fenil-amino	pirrolidin-2-ilmetilo	Cl	545
10	4-fenoxi-fenil-amino	pirrolidin-2-ilmetilo	Cl	461
11	4-(3,4-difluorofenilo)fenil-amino	2-amino-piridin-3-ilmetilo	Cl	520
12	3-ciclopentiloxi-fenilamino	piperidin-4-ilo	Cl	453
13	3-(morfolin-4-il)metilfenilamino	piperidin-4-ilo	Cl	468
14	3-fenil-fenilamino	piperidin-4-ilo	Cl	445
15	3-benciloxi-fenil-amino	piperidin-4-ilo	Cl	475
16	4-trifluorometiloxi-fenilamino	piperidin-4-ilo	Cl	453
17	4-(3,5-dimetil-fenilo)xi-fenilamino	piperidin-4-ilo	Cl	489
18	3-fluorofenil-etilamino	piperidin-4-ilo	Cl	415
19	3-fenoxi-fenilamino	tiazol-2-ilmetilo	Cl	474
20	4-isopentiloxi-fenilamino	piperidin-4-ilo	Cl	455
21	4-(3,4-dimetil-fenilo)xi-fenilamino	pirrolidin-2-ilmetilo	Cl	489
22	pirrolidin-1-ilo	ciclopentilo	Cl	332
23	(R)-3-metoxicarbonilpirrolidin-1-ilo	ciclopentilo	Cl	390
24	(R)-3-metoxicarbonilpirrolidin-1-ilo	ciclopentilmetilo	Cl	404
25	(R)-3-metoxicarbonilpirrolidin-1-ilo	tetrahidro-piran-4-ilo	Cl	406
26	(S)-3-metoxicarbonilpirrolidin-1-ilo	tetrahidro-piran-4-ilo	Me	386
27	morfolin-4-ilo	ciclohexilo	Br	406
28	morfolin-4-ilo	ciclopentilo	Me	328
29	piperazin-4-ilo	ciclopentilo	Me	327
30	1-bencil-pirrolidin-3-ilmetilamino	ciclopentilo	Cl	451
31	2-dimetilamino-etilamino	ciclopentilo	Me	329
32	2-morfolin-4-il-etilamino	ciclopentilo	Me	371
33	4-bencil-piperazin-1-ilo	piperidin-4-ilo	Cl	452
34	(R)-3-(3,4-difluorofenoximetil)pirrolidin-1-ilo	piperidin-4-ilo	Cl	489
35	(R)-3-(fenoximetil)pirrolidin-1-ilo	piperidin-4-ilo	Cl	453

10 Ejemplo 36: ácido (R)-1-[5-cloro-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico

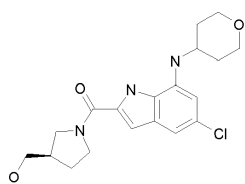


ácido (R)-1-[5-cloro-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico

Se hizo reaccionar éster metílico de ácido (R)-1-[5-cloro-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico obtenido en el ejemplo 25 de la misma manera que en la etapa D del ejemplo de preparación 1 para dar el compuesto del título.

EM[M+1]=392(M+1)

Ejemplo 37: [5-cloro-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-((R)-3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-metanona

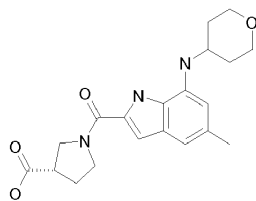


[5-cloro-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-((R)-3-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-metanona

Se disolvió éster metílico de ácido (R)-1-[5-cloro-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico (44 mg, 0,11 mmol) obtenido en el ejemplo 25 en THF (15 ml) y luego se añadió al mismo borohidruro de litio 2,0 M (0,11 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 6 horas. Después de completarse la reacción, se añadieron lentamente a la misma metanol (2 ml) y disolución de ácido clorhídrico 1 N (20 ml). Se extrajo el material orgánico con acetato de etilo y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, se retiró el disolvente del filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título (30 mg, rendimiento del 73%).

EM[M+1]=378(M+1)

Ejemplo 38: ácido (S)-1-[5-metil-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico

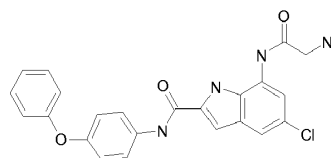


ácido (S)-1-[5-metil-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico

Se hizo reaccionar éster metílico de ácido (S)-1-[5-metil-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico obtenido en el ejemplo 26 de la misma manera que en el ejemplo 36 para dar el compuesto del título.

EM[M+1]=372(M+1)

Ejemplo de referencia 39: (4-fenoxi-fenil)-amida de ácido 7-(2-amino-acetilamino)-5-cloro-1H-indol-2-carboxílico



(4-fenoxi-fenil)-amida de ácido 7-(2-amino-acetilamino)-5-cloro-1H-indol-2-carboxílico

Etapa A: éster t-butílico de ácido {[5-cloro-2-(4-fenoxi-fenilcarbamoil)-1H-indol-7-ilcarbamoil]-metil}-carbámico

Se hicieron reaccionar el compuesto obtenido en la etapa B del ejemplo 1 y N-BOC-glicina de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

EM[M+1]=535(M+1)

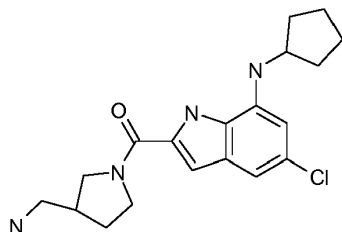
Etapa B: (4-fenoxi-fenil)-amida de ácido 7-(2-amino-acetilamino)-5-cloro-1H-indol-2-carboxílico

Se hizo reaccionar éster t-butilico de ácido {[5-cloro-2-(4-fenoxi-fenilcarbamoil)-1H-indol-7-ilcarbamoil]-metil}-carbámico obtenido en la etapa A de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 2 para dar el compuesto del título.

5

EM[M+1]=435(M+1)

Ejemplo 40: (3-aminometil-pirrolidin-1-il)-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-metanona



10 (3-aminometil-pirrolidin-1-il)-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-metanona

Etapa A: éster t-butilico de ácido [1-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-carbonil)-pirrolidin-3-ilmetil]-carbámico

15 Se hicieron reaccionar ácido 5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico obtenido en el ejemplo de preparación 1 y éster t-butilico de ácido pirrolidin-3-ilmetil-carbámico de la misma manera que en el ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

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

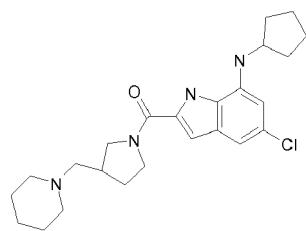
20 Etapa B: (3-aminometil-pirrolidin-1-il)-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-metanona

Se hizo reaccionar éster t-butilico de ácido [1-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-carbonil)-pirrolidin-3-ilmetil]-carbámico obtenido en la etapa A de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 2 para dar el compuesto del título.

25

EM[M+1]=361(M+1)

Ejemplo 41: (5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-(3-piperidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona

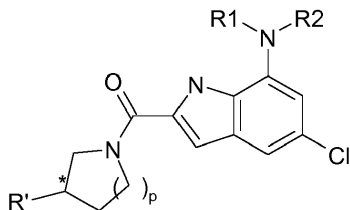


30 (5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-(3-piperidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona

Se hicieron reaccionar (3-aminometil-pirrolidin-1-il)-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-metanona obtenida en el ejemplo 40 y glutaraldehído de la misma manera que en la etapa C del ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

35 EM[M+1]=429(M+1)

Ejemplos 42-57:

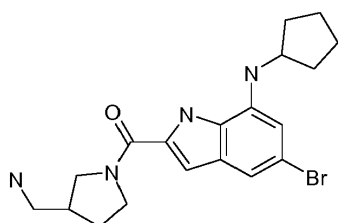


40

Ejemplo	R'	p	*	R1	R2	Masa
42	piperidin-1-ilmetilo	1	--	H	tetrahidropiran-4-ilo	445
43	aminometilo	1	-	H	tetrahidropiran-4-ilo	377

44	amino	1	R	H	ciclopentilo	347
45	3-dimetilaminobencilaminometilo	1	-	H	ciclopentilo	494
46	aminometilo	1	-	H	isopentilo	363
47	aminometilo	1	-	H	ciclopentilmetilo	375
48	aminometilo	1	-	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		361
49	aminometilo	1	-	H	penetilo	383
50	aminometilo	1	-	H	n-pentilo	363
51	aminometilo	1	-	H	ciclohexilo	375
52	aminometilo	2	-	H	ciclopentilo	375
53	aminometilo	1	-	ciclopropilmetilo	ciclopropilmetilo	401
54	aminometilo	1	-	isopentilo	isopentilo	433
55	amino	1	S	H	ciclopentilo	347
56	4-fluorobencilaminometilo	1	-	isopentilo	isopentilo	541
57	3,4-difluorobencilaminometilo	1	-	isopentilo	isopentilo	559

Ejemplo 58: (3-aminometil-pirrolidin-1-il)-(5-bromo-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-metanona



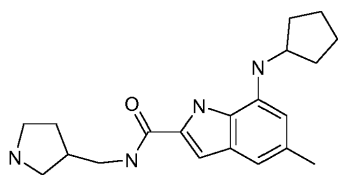
(3-aminometil-pirrolidin-1-il)-(5-bromo-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-metanona

5 Se hizo reaccionar ácido 5-bromo-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico obtenido en el ejemplo de preparación 3 de la misma manera que en el ejemplo 40 para dar el compuesto del título.

EM[M+1]=406(M+1)

10

Ejemplo 59: (pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-carboxílico



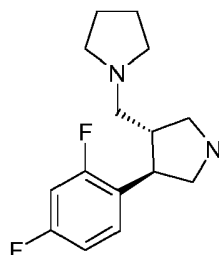
(pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-carboxílico

15 Se hicieron reaccionar ácido 5-metil-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico obtenido en el ejemplo de preparación 2 y éster t-butílico de ácido 3-aminometil-pirrolidin-1-carbámico de la misma manera que en el ejemplo 40 para dar el compuesto del título.

EM[M+1]=341(M+1)

20

Ejemplo de preparación 4: (3R,4S)-3-(2,4-difluoro-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina



(3R,4S)-3-(2,4-difluoro-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina

## Etapa A: (4R)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonitrilo

Se disolvió (4R)-1-*t*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonitrilo (4 g, 15,15 mmol) preparado mediante un método divulgado en la publicación internacional n.º WO 2004/09126 en DCE (10 ml) y luego se añadió gota a gota al mismo cloroformiato de 1-cloroetilo (2,45 ml, 22,68 mmol) a 0°C. Después de calentar hasta 70°C, se añadió gota a gota a los mismos 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (4,87 g, 22,72 mmol) disuelto en DCE (10 ml) durante 2 horas, mientras se mantenía la temperatura. Después de completarse la reacción, se añadió MeOH (10 ml) a la misma. Se agitó adicionalmente la mezcla durante 1 hora mientras se mantenía la temperatura. Luego se concentró el reactante a vacío y se realizó la siguiente reacción sin purificación.

EM[M+1]=209(M+1)

## Etapa B: (4R)-1-BOC-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonitrilo

Se disolvieron (4R)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonitrilo obtenido en la etapa A, DMAP (1,8 g, 15,15 mmol) y TEA (5,56 ml, 15,15 mmol) en DCM (10 ml) y luego se añadió gota a gota dicarbonato de di-*t*-butilo (4,9 g, 22,7 mmol) a 0°C. Se agitó el reactante a temperatura ambiente durante 8 horas, se concentró a vacío y se extrajo con EtOAc. Se lavó la disolución orgánica extraída con HCl 1 N y solución salina, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/Hex = 1/6) para dar el compuesto del título (3,3 g, suma de las etapas A y B: 72 %).

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

## Etapa C: ácido (3S,4R)-1-BOC-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico

Se disolvió (4R)-1-BOC-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carbonitrilo (3,3 g, 10,6 mmol) obtenido en la etapa B en etanol (10 ml), luego se añadió al mismo disolución de NaOH 6 N (5 ml) y se agitó la mezcla a 70°C durante 4 horas. Después de completarse la reacción, se retiró el disolvente y se diluyó el reactante con éter. Se acidificó por completo la disolución orgánica y se lavó con ácido clorhídrico 6 N. Después se lavó la disolución orgánica con solución salina, se secó el reactante con MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (3,43 g, 99,0%).

EM[M+1]=328(M+1)

## Etapa D: alcohol (3S,4R)-1-BOC-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-metílico

Se disolvió ácido (3S,4R)-1-BOC-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxílico (400 mg, 1,22 mmol) obtenido en la etapa C en THF (15 ml) y luego se añadieron al mismo N-metilmorfolina (140 mg, 1,35 mmol) y cloroformiato de isobutilo (183 mg, 1,34 mmol) a -15°C. Se agitó la mezcla durante 15 minutos. Después de completarse la reacción, se añadió a la misma borohidruro de sodio (59,5 mg, 1,57 mmol) y se añadió lentamente a la misma metanol (5 ml), y luego se agitó la mezcla durante 1 hora. Después de completarse la reacción, se añadió a la misma disolución de ácido clorhídrico 1 N. Se extrajo el material orgánico con acetato de etilo y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, se retiró el disolvente del filtrado a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título (300 mg, rendimiento del 79%).

EM[M+1]=314(M+1)

## Etapa E: (3S,4R)-1-BOC-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxaldehído

Se disolvió alcohol (3S,4R)-1-BOC-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-metílico (296 mg, 0,95 mmol) obtenido en la etapa D en diclorometano (40 ml) y metilsulfóxido (10 ml) y luego se añadieron a los mismos trimetilamina (337 mg, 3,33 mmol) y trióxido de azufre-piridina (230 mg, 1,42 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la misma y se extrajo el material orgánico con acetato de etilo, se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título (246 mg, rendimiento del 83%).

EM[M+1]=312(M+1)

## Etapa F: (3R,4S)-3-(2,4-difluoro-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina

Se hicieron reaccionar secuencialmente (3S,4R)-1-BOC-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxaldehído obtenido en la etapa E y pirrolidina de la misma manera que en la etapa C del ejemplo 1 y la etapa B del ejemplo 2 para dar el compuesto del título.

EM[M+1]=267(M+1)

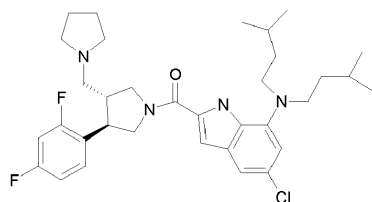
Ejemplo de preparación 5: (3R,4S)-3-(4-cloro-fenil)4-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina

Se hizo reaccionar 3-(4-clorofenil)pirrolidin-4-carbonitrilo de la misma manera que en el ejemplo de preparación 4 para dar el compuesto del título.

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

Ejemplo 60: {7-[bis-(3-metil-butil)-amino]-5-cloro-1H-indol-2-il}-[(3R,4R)-3-(2,4-difluoro-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona

10

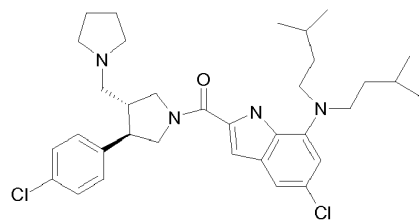


{7-[bis-(3-metil-butil)-amino]-5-cloro-1H-indol-2-il}-[(3R,4R)-3-(2,4-difluoro-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona

15 Se hicieron reaccionar ácido 5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico obtenido en el ejemplo de preparación 1, (3R,4S)-3-(2,4-difluoro-fenil)-4-pirrolidin-1-dimetil-pirrolidina obtenida en el ejemplo de preparación 4 e isobutilaldehído de la misma manera que en el ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

EM[M+1]=599(M+1)

20 Ejemplo 61: {7-[bis-(3-metil-butil)-amino]-5-cloro-1H-indol-2-il}-[(3R,4R)-3-(4-cloro-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona

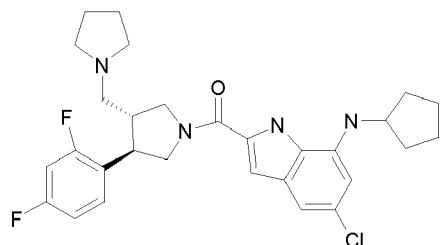


{7-[bis-(3-metil-butil)-amino]-5-cloro-1H-indol-2-il}-[(3R,4R)-3-(4-cloro-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona

25 Se hicieron reaccionar ácido 5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico obtenido en el ejemplo de preparación 1, (3R,4S)-3-(4-cloro-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina obtenida en el ejemplo de preparación 5 e isobutilaldehído de la misma manera que en el ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

30 EM[M+1]=597(M+1)

Ejemplo 62: (5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-[(3R,4R)-3-(2,4-difluoro-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona

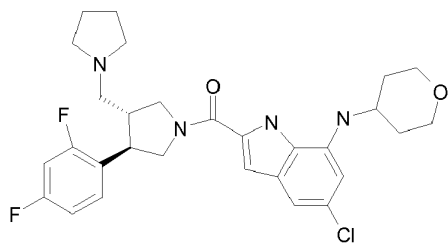


35 (5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-[(3R,4R)-3-(2,4-difluoro-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona

40 Se hicieron reaccionar ácido 5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico obtenido en el ejemplo de preparación 1, (3R,4S)-3-(2,4-difluoro-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina obtenida en el ejemplo de preparación 4 y ciclopentanona de la misma manera que en el ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

EM[M+1]=527(M+1)

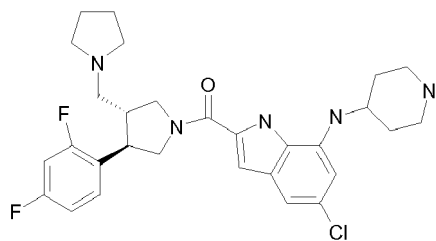
Ejemplo 63: (5-cloro-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il)-[(3R,4R)-3-(2,4-difluoro-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-

pirrolidin-1-il]-metanona

(5-cloro-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il)-[(3R,4R)-3-(2,4-difluoro-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona

5 Se hicieron reaccionar ácido 5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico obtenido en el ejemplo de preparación 1, (3R,4S)-3-(2,4-difluoro-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina obtenida en el ejemplo de preparación 4 y tetrahidro-piran-4-ona de la misma manera que en el ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

10 EM[M+1]=543(M+1)

Ejemplo 64: (5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-il)-[(3R,4R)-3-(2,4-difluoro-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona

15 (5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-il)-[(3R,4R)-3-(2,4-difluoro-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona

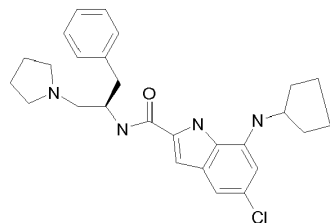
20 Se hicieron reaccionar ácido 5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico obtenido en el ejemplo de preparación 1, (3R,4S)-3-(2,4-difluoro-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidina obtenida en el ejemplo de preparación 4 y 1-BOC-piperidin-4-ona de la misma manera que en el ejemplo 1 y la etapa B del ejemplo 2 para dar el compuesto del título.

EM[M+1]=542(M+1)

Ejemplo de preparación 6: ((R)-2-fenil-1-pirrolidin-1-ilmetil-etilamina

25 Se hizo reaccionar secuencialmente éster t-butilico de ácido ((R)-1-hidroximetil-2-fenil-etil)-carbámico disponible comercialmente de la misma manera que en las etapas E y F del ejemplo de preparación 4 para dar el compuesto del título.

30 EM[M+1]=205(M+1)

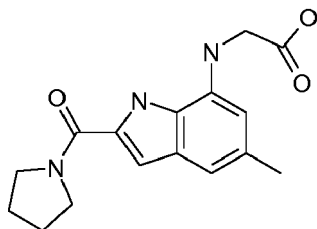
Ejemplo 65: ((R)-2-fenil-1-pirrolidin-1-ilmetiletil)-amida de ácido (5-cloro-7-ciclopentilamino)-1H-indol-2-carboxílico

35 indol-2-carboxílico ((R)-2-fenil-1-pirrolidin-1-ilmetiletil)-amida de ácido (5-cloro-7-ciclopentilamino)-1H-

40 Se hicieron reaccionar ácido 5-cloro-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico obtenido en el ejemplo de preparación 1, ((R)-2-fenil-1-pirrolidin-1-ilmetil)-etilamina obtenida en el ejemplo de preparación 6 y ciclopentanona de la misma manera que en el ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

EM[M+1]=465(M+1)

Ejemplo 66: ácido [5-metil-2-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-indol-7-ilamino]-acético



ácido [5-metil-2-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-indol-7-ilamino]-acético

Etapa A: (7-amino-5-metil-1H-indol-2-il)-pirrolidin-1-il-metanona

5 Se hicieron reaccionar secuencialmente ácido 5-metil-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico obtenido en el ejemplo de preparación 2 y pirrolidina de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

EM[M+1]=244(M+1)

10

Etapa B: éster metílico de ácido 5-metil-2-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-indol-7-ilamino]-acético

15 Se disolvió (7-amino-5-metil-1H-indol-2-il)-pirrolidin-1-il-metanona (100 mg, 0,41 mmol) obtenida en la etapa A en THF y luego se añadieron a la misma trimetilamina (46 mg, 0,45 mmol) y éster metílico de ácido bromoacético (70 mg, 0,45 mmol). Se agitó la mezcla a 80°C durante 4 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la misma. Se extrajo el material orgánico con acetato de etilo, se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título (80 mg, rendimiento del 62%).

20 EM[M+1]=316(M+1)

Etapa C: ácido [5-metil-2-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-indol-7-ilamino]-acético

25 Se hizo reaccionar éster metílico de ácido 5-metil-2-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-indol-7-ilamino]-acético obtenido en la etapa B de la misma manera que en la etapa D del ejemplo de preparación 1 para dar el compuesto del título.

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

Ejemplo de preparación 7: éster metílico de ácido 5-bromometil-7-nitro-indol-2-carboxílico

30

Etapa A: éster metílico de ácido 1-BOC-5-metil-7-nitro-indol-2-carboxílico

35 Se disolvió éster metílico de ácido 5-metil-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico (24,0 g, 100 mmol), que se forma durante la síntesis del compuesto del ejemplo de preparación 2, en diclorometano (500 ml) y luego se añadieron al mismo trimetilamina (84 ml, 601 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (600 mg, 5 mmol). Se añadió gota a gota a los mismos (BOC)<sub>2</sub>O (43,7 g, 200 mmol) disuelto en diclorometano (100 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de completarse la reacción, se añadió agua a la misma. Se extrajo el material orgánico con acetato de etilo, se lavó con cloruro de sodio saturado acuoso, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (34,0 g, rendimiento del 100%).

40

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7,80(s, 1H), 7,67(s, 1H), 7,15(s, 1H), 3,93(s, 3H), 2,51(s, 3H), 1,62(s, 9H)

Etapa B: éster metílico de ácido 1-BOC-5-bromometil-7-nitro-indol-2-carboxílico

45 Se disolvió éster metílico de ácido 1-BOC-5-metil-7-nitro-indol-2-carboxílico (34 g, 101,7 mmol) obtenido en la etapa A en tetracloruro de carbono (100 ml) y luego se añadieron al mismo N-bromosuccinimida (27,2 g, 152,6 mmol) y AIBN (1,7 g, 10,2 mmol). Se agitó la mezcla a 80°C durante 5 horas. Después de completarse la reacción, se destiló el reactante a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título (48,0 g, rendimiento del 100%).

50

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,01(s, 1H), 7,90(s, 1H), 7,21(s, 1H), 4,60(s, 2H), 3,93(s, 3H), 1,62(s, 9H)

Etapa C: éster metílico de ácido 5-bromometil-7-nitro-indol-2-carboxílico

55 Se hizo reaccionar éster metílico de ácido 1-BOC-5-bromometil-7-nitro-indol-2-carboxílico obtenido en la etapa B de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 2 para dar el compuesto del título.

MS[M+H]=314(M+1)

Ejemplo de preparación 8: ácido 5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

5 Etapa A: éster metílico de ácido 5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

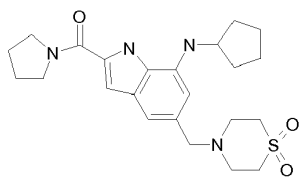
Se disolvió éster metílico de ácido 5-bromometil-7-nitro-indol-2-carboxílico (2,4 g, 7,67 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 7 en acetonitrilo y luego se añadió al mismo 1,1-dióxido de tiomorfolina (1,04 mg, 15,3 mmol). Se agitó la mezcla a 80°C durante 6 horas. Después de completarse la reacción, se retiró el disolvente a presión reducida y se añadió agua (100 ml) a la misma. Se extrajo el material orgánico con acetato de etilo y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título (2,1 g, rendimiento del 75%).

EM[M+1]=368(M+1)

15 Etapa B: ácido 5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico

Se hizo reaccionar éster metílico de ácido 5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico obtenido en la etapa A de la misma manera que en la etapa D del ejemplo de preparación 1 para dar el compuesto del título.

20 EM[M+1]=354(M+1)

Ejemplo 67: [7-ciclopentilamino-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il-metil)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona

25 1-il-metanona

Se hicieron reaccionar ácido 5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilmetil)-7-nitro-1H-indol-2-carboxílico obtenido en el ejemplo de preparación 8, pirrolidina y ciclopentanona de la misma manera que en el ejemplo 1 para dar el compuesto del título.

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

Ejemplo experimental 1: mediciones y análisis de los compuestos de ejemplo para determinar el efecto protector de hepatocitos contra las sustancias que provocan la toxicidad de hepatocitos.

35 Diversos ataques endógenos/exógenos sobre las células desencadenan los mecanismos de muerte celular, que se clasifica ampliamente en dos tipos, es decir, apoptosis o necrosis. Usando estos mecanismos de muerte celular, en el presente ejemplo experimental, se trataron hepatocitos primarios aislados de ratas con fármacos que mostraron clínicamente que dan como resultado graves efectos secundarios de toxicidad de hepatocitos o diversos productos químicos que provocan la muerte celular, y se estimaron los compuestos sintetizados en los ejemplos por sus efectos protectores de hepatocitos, después de 24 - 48 horas. Las sustancias usadas para provocar la muerte de hepatocitos incluyen CCl<sub>4</sub>, ActD, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, doxorubicina, Ac anti-Fas/actinomicina D, acetaminofeno, EtOH, CdCl<sub>2</sub>, palmitato, estearato, ciclofosfamida, terfenadina, diclofenaco, simvastatina y adefovir. Se aislaron hepatocitos primarios usando el método de Seglen PO (Experimental Cell Research 74 (1972), págs. 450-454). En resumen, se aislaron hepatocitos según el método de perfusión de colagenasa de dos etapas y se retiraron las células muertas mediante centrifugación a baja velocidad (500 rpm) durante 10 min usando el gradiente de Percoll (Kreamer BL *et al.*, *In vitro Cellular & Developmental Biology* 22 (1986), págs. 201-211). Durante esta etapa, se mantuvo la viabilidad de las células al 90% o superior. Se suspendieron las células en medios HepatoZYME (Gibco BRL) y se contó el número de células. Se colocaron 1,5 x 10<sup>4</sup> células en 100 µl en la placa de 96 pocillos recubierta con colágeno (BD Biocoat) y se adhirieron al fondo durante 3 - 4 horas.

50 Con el fin de evaluar el efecto protector de hepatocitos, se pretrataron las células adheridas anteriores con los compuestos de ejemplo durante 30 min. En este momento, se diluyó en serie 2 veces o 3 veces la concentración de los compuestos de ejemplo a lo largo de 5 etapas partiendo de 30 µM, 10 µM o 1 µM, dependiendo de los experimentos, y se ajustó la concentración final de DMSO al 0,2%. 30 min después del tratamiento con los compuestos, se trataron las células mediante las sustancias que derivan la muerte de hepatocitos o fármacos hepatotóxicos a las concentraciones indicadas en la tabla 1. Después de 24 - 48 horas, se determinó la viabilidad de las células para estimar los efectos protectores de hepatocitos. Se determinó la viabilidad de las células usando el método WST-1 (MK-400, Takeda) mediante la absorbancia a 440 nm. Se representaron los efectos protectores de hepatocitos de los compuestos de ejemplo mediante "CE<sub>50</sub>", que se calculó a partir de los valores medidos. En el presente documento, "CE<sub>50</sub>" significa la concentración del compuesto a la que se observa el 50% del efecto protector máximo en el

experimento. La tabla 1 muestra la  $CE_{50}$  de los compuestos de ejemplo representativos contra el tratamiento con doxorubicina.

[Tabla 1]

5

Ejemplo	$CE_{50}$ ( $\mu$ M)	Ejemplo	$CE_{50}$ ( $\mu$ M)	Ejemplo	$CE_{50}$ ( $\mu$ M)
13	0,15	29	0,2	38	0,33
46	0,29	49	0,33	50	0,175
51	0,33	52	0,21	53	0,71
55	0,43	60	0,25		

Ejemplo experimental 2: efectos protectores cuando se trataron hepatocitos y otras células derivadas de diversos tejidos con tBHP (hidroperóxido de terc-butilo; t-BuOOH)

10 1) Efecto protector cuando se trataron hepatocitos primarios con tBHP

Se aislaron hepatocitos según el mismo procedimiento que en el ejemplo experimental 1, se suspendieron en medios DMEM (Gibco + FBS al 10% + 1× antibióticos) y se distribuyeron en la placa. Después de 24 h desde la distribución de hepatocitos, se diluyeron en serie 3 veces los compuestos hasta la concentración final de 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1  $\mu$ M, mediante lo cual se pretrataron las células durante 30 min. Se trataron las células con tBHP a la concentración final de 300  $\mu$ M y se determinaron los efectos protectores después de 1 hora. Tal como en el ejemplo experimental 1, después del tratamiento con WST-1 (Takeda, 10  $\mu$ l) durante 1,5 horas, se calcularon los valores de  $CE_{50}$  mediante mediciones de absorbancia a 440 nm usando el dispositivo SpectraMax (Molecular Devices).

20 2) Efecto protector cuando se trataron células pancreáticas (Linm5F) con tBHP

Con el fin de determinar el efecto protector sobre células pancreáticas, células Linm5F, se sembró en placa una especie de células beta en una placa de 96 pocillos en la cantidad de  $2 \times 10^4$  células/pocillo y se incubaron durante 24 horas. Se diluyeron en serie 3 veces los compuestos de ejemplo hasta la concentración final de 30, 10, 3, 1, 0,3 y 0,1  $\mu$ M, mediante lo cual se trató cada pocillo durante 1 hora. Se trataron las células con tBHP a la concentración final de 400  $\mu$ M y se incubaron adicionalmente durante 5 horas. Se determinaron los efectos protectores usando el método de SRB (proteína sulforodamina B), en el que se tiñe la cantidad total de proteína celular. En resumen, se incubaron las células durante 5 horas, se añadieron 50  $\mu$ l de disolución de formaldehído al 4% a cada pocillo para fijar las células y se almacenaron durante aproximadamente 30 min a temperatura ambiente. Después de descartar los medios, se lavó cada pocillo con agua destilada 2 - 3 veces y se secó la placa en un horno a 50°C. Se añadieron 50  $\mu$ l de disolución de SRB a cada pocillo y se colocó la placa durante aproximadamente 30 min a temperatura ambiente. Después de retirar la disolución de SRB, se lavó la placa con disolución de ácido acético al 1% 2 - 3 veces. Después de secar la placa en un horno a 50°C, se añadieron 100  $\mu$ l de disolución de Tris 10 mM para eluir la SRB que tiñó la proteína intracelular. Se midió la absorbancia a 590 nm y 650 nm usando el dispositivo SpectraMax y se restó la absorbancia a 650 nm de la absorbancia a 590 nm para calcular el valor de  $CE_{50}$ .

30 3) Efecto protector cuando se trataron células cardíacas (H9C2, cardiomiocitos de rata blanca) con tBHP

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

45

4) Efecto protector cuando se trataron células de riñón (LLC-PK1) con tBHP

Con el fin de determinar el efecto protector sobre células de riñón, se sembraron en placa  $4 \times 10^4$  células en cada pocillo y se incubaron durante 24 horas. Se trataron las células con los compuestos de ejemplo a la concentración final de 30, 10, 3, 1, 0,3 y 0,1  $\mu$ M y se incubaron durante 30 min. Se trataron las células con tBHP 400  $\mu$ M y se incubaron adicionalmente durante 6 horas. Se determinó el efecto protector de cada compuesto usando el mismo método de SRB que en Linm5F del punto 2 mencionado anteriormente).

50

55 5) Efecto protector cuando se trataron condrocitos con tBHP

Con el fin de determinar el efecto protector sobre condrocitos, se aislaron condrocitos de las 2 patas traseras de ratas SD de 16 semanas de edad (pero corporal: 450 – 460 g). El método de aislamiento fue el siguiente. Se transfirió cartílago aislados de las regiones de la rodilla de las patas traseras de ratas a una placa 100 pi que contenía PBS (+

55

1 x antibióticos). Se mantuvo el PBS a 4°C en un baño de hielo. Se intercambi6 el PBS por uno reci6n preparado y se centrifug6 a 1.000 rpm. Despu6s de la retirada de PBS, se a6adieron 3 ml de 1 x tripsina (Gibco) a la temperatura de 37°C y se sigui6 por el tratamiento durante 15 min. Se descart6 el sobrenadante despu6s de la centrifugaci6n y se lav6 de nuevo con PBS. Se descart6 el sobrenadante despu6s de la centrifugaci6n. Despu6s de la adici6n de colagenasa al 0,2% (Worthington, tipo II) al mismo, se aislaron las c6lulas mediante incubaci6n durante la noche en una incubadora giratoria a 37°C. Se centrifug6 la disoluci6n de c6lulas filtrada y se descart6 el sobrenadante. Tras el lavado con PBS, se suspendieron las c6lulas en 10 ml de DMEM/F-12 (Gibco, FBS al 10%). Se distribuyeron 2 x 10<sup>4</sup> c6lulas a cada pocillo y se incubaron durante 24 horas. Se diluyeron en serie 3 veces los compuestos de ejemplo hasta las concentraciones finales de 30, 10, 3, 1, 0,3 y 0,1  $\mu$ M, mediante lo cual se trat6 cada pocillo durante 1 hora. Se trataron las c6lulas con tBHP a la concentraci6n final de 500  $\mu$ M y se incubaron durante 3 horas. Se determin6 el efecto protector de cada compuesto usando el mismo m6todo de tinci6n con SRB que en Linm5F del punto 2 mencionado anteriormente).

6) Efecto protector cuando se trataron c6lulas neurales (SK-N-MC) con tBHP

Con el fin de evaluar el efecto protector sobre c6lulas de cerebro, se sembraron en placa 2 x 10<sup>4</sup> c6lulas de cerebro en una placa de 96 pocillos usando medios DMEM (Gibco, FBS al 10%) y se incubaron durante 24 horas. Se diluyeron en serie 3 veces los compuestos de ejemplo hasta las concentraciones finales de 30, 10, 3, 1, 0,3 y 0,1  $\mu$ M, mediante lo cual se trat6 cada pocillo durante 1 hora. Se trataron las c6lulas con tBHP a la concentraci6n final de 400  $\mu$ M y se incubaron durante 6 horas. Se tomaron 50  $\mu$ l de medios de cada pocillo para proceder con el ensayo de LDH (Promega). En el ensayo de LDH, se mezclaron 50  $\mu$ l de medios con 50  $\mu$ l de disoluci6n de ensayo. Despu6s de la reacci6n durante 30 min a temperatura ambiente, se midi6 la absorbancia a 490 nm usando un dispositivo SpectraMax (Molecular Devices).

#### 25 **Aplicabilidad industrial**

Tal como se demuestra en los resultados anteriores, el nuevo compuesto seg6n la presente invenci6n no s6lo muestra efectos para la protecci6n hep6tica y la mejora funcional hep6tica, sino que tambi6n puede ser 6til para la prevenci6n y el tratamiento de hepatopat6as cr6nicas, tales como esteatosis hep6tica, fibrosis hep6tica, cirrosis hep6tica, etc., y hepatopat6as agudas/cr6nicas, tales como hepatitis, etc., provocadas por virus o f6rmacos. El compuesto de la presente invenci6n tambi6n muestra eficacia inhibitoria de necrosis en c6lulas del p6ncreas, ri6n, cerebro, cart6lago y coraz6n.

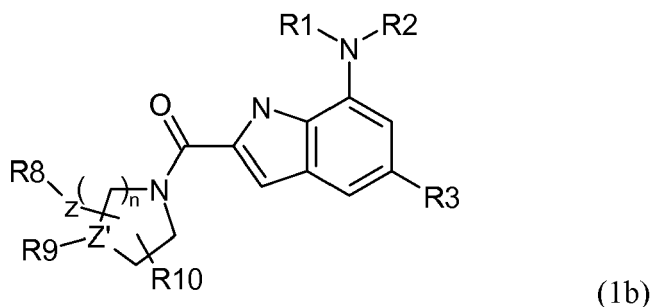
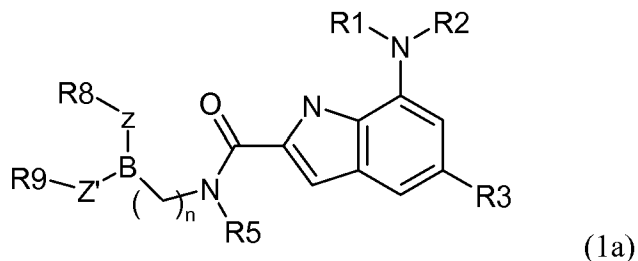
Por tanto, el compuesto de la presente invenci6n puede ser 6til en la prevenci6n y el tratamiento de necrosis y enfermedades asociadas.

Estar6 dentro de la capacidad de los expertos en la t6cnica llevar a cabo diversas aplicaciones y modificaciones dentro del alcance de las presentes reivindicaciones adjuntas.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de indol amida de la siguiente fórmula (1a) o (1b), o sal farmacéuticamente aceptable o isómero o diastereómero R o S del mismo:

5



10 en la que

R1 representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, preferiblemente en la que R1 es hidrógeno, isopentilo o ciclopentilmetilo;

15 R2 representa ciclopentilo, piperidina, isopentilo, ciclopentilmetilo, fenetilo, pentilo, ciclopropilmetilo, 2-aminopiridin-3-ilmetilo, tiazolmetilo, pirrolidina, pirrolidin-2-ilmetilo, piperidin-3-ilo, aminometilcarbonilo, ácido acético, tetrahidropirano o ciclohexilo;

20 R3 representa halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R5 representa -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R10, en el que R10 representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

B representa fenilo, pirrolidina, morfolina, tiazol o indazol;

25 Z y Z', independientemente el uno del otro, representan un enlace directo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, -O- o -N-;

30 R8 y R9, independientemente el uno del otro, representan hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CO<sub>2</sub>R7, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)oxilo, (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o (aril C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, o representan un heterociclilo de 4 a 8 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N y O, siempre que cuando Z' sea -O-, R9 no exista en la fórmula (1b);

R7 representa hidrógeno o representa un heteroarilo o heterociclilo de 5 ó 6 miembros, cada uno de los cuales contiene opcionalmente oxo y tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

35 m indica un número de 0 a 3;

n indica un número de 0 a 2; y

40 en el que alquilo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos, y los sustituyentes son uno o más seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, dialquilamino, alquilo y oxo; o

el compuesto (3-aminometil-pirrolidin-1-il)-(5-cloro-7-piperidin-1-il-1H-indol-2-il]-metanona o [7-ciclopentilamino-5-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il-metil)-1H-indol-2-il]-pirrolidin-1-il-metanona.

45 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que B representa fenilo.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R3 es cloro, bromo o metilo.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Z y Z', independientemente el uno del otro, representan - $(\text{CH}_2)_m$ -, -O- o -N-.
- 5 5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R8 representa hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con halógeno, -CO<sub>2</sub>R7, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fenoxilo opcionalmente sustituido con halógeno, fenilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o bencilamino opcionalmente sustituido con halógeno o di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)amino, o representa un heterociclilo de 5 ó 6 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N y O, en el que R7 representa hidrógeno;
- 10 preferiblemente en el que R8 es amino, isopentilo, 3,5-dimetil-fenilo, trifluorometilo, fenilo, bencilo, isopropilo, fenoxilo, 3,4-difluorofenoxilo, 3-dimetilamino-bencilamino, 3,5-difluorobencilamino, hidroxilo, carboxilo, piperidina o pirrolidina.
- 15 6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R9 es hidrógeno, fenoxilo o bencilo, y/o en el que R10 es hidrógeno, 2,4-difluorofenilo, 4-fluorofenilo o aminometilo.
7. Compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del siguiente grupo:
- 20 (4-fenoxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-carboxílico;
- (4-fenoxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-(pirrolidin-3-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;
- 25 [4-(3,4-difluorofenoxi)-fenil]-amida de ácido 5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;
- (3-fenoxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;
- bencilamida de ácido 5-cloro-7-[(pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico;
- 30 (4-fenoxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-(piperidin-3-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;
- (4-fenoxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;
- (3-fenoxifenil)-amida de ácido 5-cloro-7-[(pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico;
- 35 (3-ciclopentiloxi-5-fenoxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-[(pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico;
- (4-fenoxifenil)-amida de ácido 5-cloro-7-[(pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico;
- 40 [4-(3,4-difluoro-fenoxi)-fenil]-amida de ácido 7-[(2-amino-piridin-3-ilmetil)-amino]-5-cloro-1H-indol-2-carboxílico;
- (3-ciclopentiloxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;
- 45 (3-morfolin-4-ilmetil-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;
- bifenil-3-ilamida de ácido 5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;
- (3-benciloxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;
- 50 (4-trifluorometoxifenil)-amida de ácido 5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;
- [4-(3,5-dimetil-fenoxi)-fenil]-amida de ácido 5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;
- 55 [2-(3-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;
- (3-fenoxifenil)-amida de ácido 5-cloro-7-[(tiazol-2-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico;
- (4-isopentiloxi-fenil)-amida de ácido 5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-carboxílico;
- 60 [4-(3,4-dimetil-fenoxi)-fenil]-amida de ácido 5-cloro-7-[(pirrolidin-2-ilmetil)-amino]-1H-indol-2-carboxílico;
- (5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-pirrolidin-1-il-metanona;
- 65 éster metílico de ácido (R)-1-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-carbonil)-pirrolidin-3-carboxílico;

éster metílico de ácido (S)-1-(5-cloro-7-ciclopentilmetilamino-1H-indol-2-carbonil)-pirrolidin-3-carboxílico;

éster metílico de ácido (R)-1-[5-cloro-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico;

5 éster metílico de ácido (S)-1-[5-metil-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico;

(5-bromo-7-ciclohexilamino-1H-indol-2-il)-morfolin-4-il-metanona;

10 (7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-morfolin-4-il-metanona;

(7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-il)-piperazin-4-il-metanona;

15 (1-bencil-pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-carboxílico;

(2-dimetilamino-etil)-amida de ácido 7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-carboxílico;

20 (2-morfolin-4-il-etil)-amida de ácido 7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-carboxílico;

(4-bencil-piperazin-1-il)-[5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;

[5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-[(R)-3-(3,4-difluoro-fenoximetil)-pirrolidin-1-il]-metanona;

25 [5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-[(R)-3-fenoximetil-pirrolidin-1-il]-metanona;

ácido (R)-1-[5-cloro-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico;

[5-cloro-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-[(R)-3-hidroximetil-pirrolidin-1-il]-metanona;

30 ácido (S)-1-[5-metil-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-carbonil]-pirrolidin-3-carboxílico;

(3-aminometil-pirrolidin-1-il)-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-metanona;

35 (5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-(3-piperidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il)-metanona;

[5-cloro-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-[3-piperidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona;

(3-aminometil-pirrolidin-1-il)-[5-cloro-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;

40 [(R)-3-amino-pirrolidin-1-il)-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-metanona;

(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-{3-[(3-dimetilamino-bencilamino)-metil]-pirrolidin-1-il}-metanona;

45 (3-aminometil-pirrolidin-1-il)-[5-cloro-7-(3-metil-butilamino)-1H-indol-2-il]-metanona;

(3-aminometil-pirrolidin-1-il)-[5-cloro-7-(ciclopentilmetil-amino)-1H-indol-2-il]-metanona;

(3-aminometil-pirrolidin-1-il)-(5-cloro-7-piperidin-1-il-1H-indol-2-il)-metanona;

50 (3-aminometil-pirrolidin-1-il)-(5-cloro-7-fenetilamino-1H-indol-2-il)-metanona;

(3-aminometil-pirrolidin-1-il)-(5-cloro-7-pentilamino-1H-indol-2-il)-metanona;

55 (3-aminometil-pirrolidin-1-il)-(5-cloro-7-ciclohexilamino-1H-indol-2-il)-metanona;

(3-aminometil-piperidin-1-il)-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-metanona;

(3-aminometil-pirrolidin-1-il)-[7-(bis-ciclopropilmetil-amino)-5-cloro-1H-indol-2-il]-metanona;

60 (3-aminometil-pirrolidin-1-il)-[7-[bis-(3-metil-butil)-amino]-5-cloro-1H-indol-2-il]-metanona;

((S)-3-amino-pirrolidin-1-il)-(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-metanona;

65 {7-[bis-(3-metil-butil)-amino]-5-cloro-1H-indol-2-il}-[3-(4-fluoro-bencilaminometil)-pirrolidin-1-il]-metanona;

{7-[bis-(3-metil-butil)-amino]-5-cloro-1H-indol-2-il}-[3-(3,4-difluoro-bencilaminometil)-pirrolidin-1-il]-metanona;  
(3-aminometil-pirrolidin-1-il)-(5-bromo-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-metanona;

5 (pirrolidin-3-ilmetil)-amida de ácido 7-ciclopentilamino-5-metil-1H-indol-2-carboxílico ;

{7-[bis-(3-metil-butil)-amino]-5-cloro-1H-indol-2-il}-[(3R,4R)-3-(2,4-difluorofenil)-4-pirrolidin-1-ilmetilpirrolidin-1-il]-metanona;

10 {7-[bis-(3-metil-butil)-amino]-5-cloro-1H-indol-2-il}-[(3R,4R)-3-(4-clorofenil)-4-pirrolidin-1-ilmetilpirrolidin-1-il]-metanona;

(5-cloro-7-ciclopentilamino-1H-indol-2-il)-[(3R,4R)-3-(2,4-difluoro-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona;

15 (5-cloro-7-(tetrahidro-piran-4-ilamino)-1H-indol-2-il)-[(3R,4R)-3-(2,4-difluorofenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona;

20 (5-cloro-7-(piperidin-4-ilamino)-1H-indol-2-il)-[(3R,4R)-3-(2,4-difluoro-fenil)-4-pirrolidin-1-ilmetil-pirrolidin-1-il]-metanona;

((R)-2-fenil-1-pirrolidin-1-ilmetil-etil)-amida de ácido (5-cloro-7-ciclopentilamino)-1H-indol-2-carboxílico; y ácido [5-metil-2-(pirrolidin-1-carbonil)-1H-indol-7-ilamino]-acético.

25 8. Composición para su uso en la prevención o el tratamiento de necrosis o una enfermedad asociada a necrosis, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 como principio activo junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable;

30 preferiblemente en la que la necrosis o la enfermedad asociada a necrosis se selecciona del grupo que consiste en hepatopatía aguda/crónica, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad isquémica, diabetes, pancreatitis, septicemia bacteriana/vírica, procolitis necrosante, fibrosis quística, artritis reumatoide, artritis degenerativa, nefropatía, infección bacteriana, infección vírica, esclerosis múltiple, leucemia, linfoma, síndrome de dificultad respiratoria neonatal, asfisia, tuberculosis, endometriosis, angiastenia, psoriasis, eritema pernio, complicaciones por tratamiento con esteroides, gangrena, úlceras de decúbito,

35 eritema hemoglobinuria, quemaduras, hipertermia, enfermedad de Crohn, celiaquía, síndrome compartimental, lesión de la médula espinal, glomerulonefritis, distrofia muscular, enfermedad metabólica hereditaria, enfermedad micoplásmica, carbunco, enfermedad de Andersen, mitocondriopatía congénita, fenilcetonuria, infarto placentario, sífilis y necrosis aséptica; o

40 preferiblemente en la que la necrosis o la enfermedad asociada a necrosis está provocada por un fármaco y una sustancia tóxica, y se selecciona del grupo que consiste en la necrosis asociada con alcoholismo, la exposición a, o la administración o autoadministración de, cocaína, fármaco, antibiótico, agente antineoplásico, adriamicina, puromicina, bleomicina, AINE, ciclosporina, toxina química, gas venenoso,

45 producto agroquímico, metal pesado, o lesión debida a la exposición a radiactividad/UV y necrosis asociada a la misma.

50 9. Composición para su uso según la reivindicación 8, que es para su uso en protección hepática, mejora funcional hepática y prevención o tratamiento de hepatopatía;

preferiblemente en la que

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

55 la hepatopatía es hepatopatía alcohólica aguda/grave; o

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

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

10. Composición para su uso según la reivindicación 8, que se administra conjuntamente con un agente terapéutico o profiláctico para necrosis inducida por fármacos o enfermedad asociada a necrosis;

65 preferiblemente en la que el agente terapéutico o profiláctico para necrosis inducida por fármacos o

enfermedad asociada a necrosis se selecciona del grupo que consiste en antibiótico, agente antineoplásico, agente antivírico, agente antiinfeccioso, agente antiinflamatorio, anticoagulante, agente mejorador de lípidos, inhibidor de la muerte celular, agente antihipertensor, agente antidiabético/contra la obesidad, agente terapéutico para enfermedad cardiovascular, agente terapéutico para enfermedad neurodegenerativa, agente antienvjecimiento y agente terapéutico para enfermedad metabólica.

- 5
11. Composición para su uso según la reivindicación 10, que se administra conjuntamente con un agente seleccionado del grupo que consiste en promotor de la regeneración de hepatocitos, adyuvante de la función hepática, agente antivírico, inmunodepresor e inhibidor de la fibrosis.
- 10
12. Composición para su uso según la reivindicación 8, en la que la enfermedad neurodegenerativa es demencia, enfermedad de Parkinson o enfermedad de Huntington; o
- 15
- en la que la enfermedad isquémica es cardiopatía, lesión por reperfusión, accidente cerebrovascular isquémico o lesión isquémica; o
- 20
- en la que la diabetes está provocada por una sustancia que destruye los hepatocitos, complicaciones diabéticas o enfermedad vascular diabética, preferiblemente en la que la diabetes está mediada por virus, hiperglucemia, ácido graso, dieta, toxina o estreptozotocina.
13. Método de preparación de una composición para la prevención o el tratamiento de necrosis o una enfermedad asociada a necrosis, que comprende la etapa de mezclar un compuesto según la reivindicación 1 como principio activo junto con un portador farmacéuticamente aceptable.