



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-37623

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO DERIVADOS DE INDOLILMALEIMIDA COMO INHIBIDORES DE PROTEINA DE CINASA C.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C 07D 403/04; A61K31/404

71. SOLICITANTE NOVARTIS AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C. MAYO 6, 2003

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35

Nacionalidad o Domicilio: CH -4056 Basilea,
Suiza.

Lugar de Constitución : Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 41613227532

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/12785

Fecha Noviembre 5, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/38561 A1

Fecha Mayo 16, 2002

6 **TÍTULO (54)** DERIVADOS DE INDOLILMALEIMIDA COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA DE
CINASA C.

6

Clasificación Internacional (51)

C 07D 403/04 ; A 61K 31/404

7 **Preferencia**

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

(32) Fecha

Noviembre 7, 2000

Abril 13, 2001

(31) Número de Solicitud

60/246,400

60/283,705

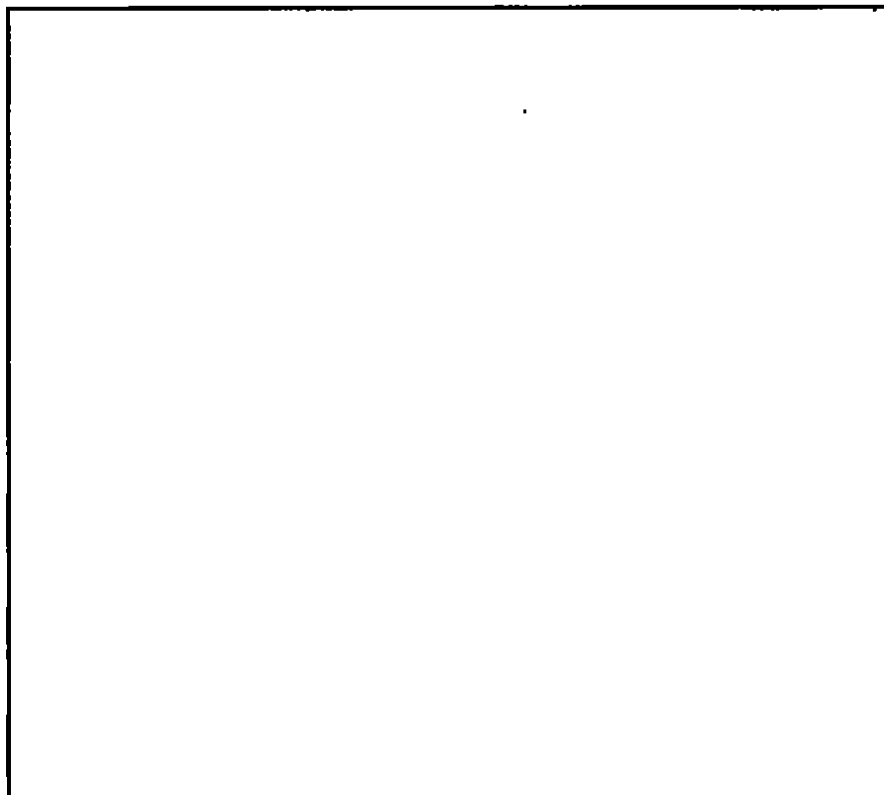
9

Comprobante de pago No. 03 - 17,316

Fecha Marzo 11, 2003

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica Prot. 17.398
- ☒ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2553 PCT

ANEXOS**INVENTORES**

1.)

RAINER ALBERT ✓
(4052 Basilea, Suiza);

2.)

NIGEL GRAHAM COOKE ✓
(4104 Oberwil, Suiza);

3.)

SYLVAIN COTTENS ✓
(4108 Witterswil, Suiza);

4.)

CLAUS EHRHARDT ✓
(79541 Lörrach, Alemania);

5.)

JEAN-PIERRE EVENOU ✓
(68300 St. Louis, Francia);

7.)

RICHARD SEDRANI ✓
(4054 Basilea, Suiza);

8.)

PETER VON MATT ✓
(4105 Biel-Benken, Suiza);

9.)

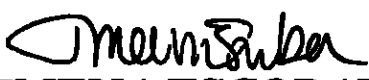
JÜRGEN WAGNER ✓
(4103 Bottmingen, Suiza);

10.)

GERHARD ZENKE ✓
(79618 Rheinfelden, Alemania).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada "**DERIVADOS DE INDOLILMALEIMIDA COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA DE CINASA C**".

Clase: C 07


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen
T.P. 68.228

2552



4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03037623 00000000

Folios: 120

Fecha (MM): 2003-05-06 16:17:12

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 17,316
FECHA : MARZO 11 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCORBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6510321	07/03/2003	4,645,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No. PCT/EP 0 1 / 1 27 8 5

05 NOV 2001

International Filing Date

(05.11.01)

EUROPEAN PATENT OFFICE
PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4 -31625A/31940

Box No. I TITLE OF INVENTION Indolylmaleimide Derivatives	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	
Telephone No. +41 61 324 11 11	
Facsimile No. +41 61 322 75 32	
Teleprinter No.	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	
This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) BECKER, Konrad Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department 4002 Basel CH	
Telephone No. +41 61 324 11 11	
Facsimile No. +41 61 322 75 32	
Teleprinter No.	
Agent's registration No. with the Office	
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)			
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> ALBERT, Rainer Wartenbergstrasse 21 4052 Basel CH		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: AT		State (that is, country) of residence: CH	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> COOKE, Nigel Graham Tichelengraben 13 4104 Oberwil CH		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: GB		State (that is, country) of residence: CH	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> COTTENS, Sylvain Traubenweg 34 4108 Witterswil CH		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> EHRHARDT, Claus Grossmannstrasse 17 79541 Lörrach DE		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: DE		State (that is, country) of residence: DE	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.			

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> EVENOU, Jean-Pierre 9 bis, rue du Sauvage 68300 St.Louis FR	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: FR	State (that is, country) of residence: FR
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
SEDRANI, Richard Herrngrabenweg 15 4054 Basel CH	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: LU	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
VON MATT, Peter Fichtlirain 38 4105 Biel-Benken CH	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
WAGNER, Jürgen Nussbaumweg 24 4103 Bottmingen CH	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.*

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

ZENKE, Gerhard
Adolf Glattacker-Strasse 8
79618 Rheinfelden
DE

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

DE

State (that is, country) of residence:

DE

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No.V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line) 62

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ GE Georgia | ☐ MW Malawi |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ GH Ghana | ☒ MX Mexico |
| ☒ AL Albania | ☐ GM Gambia | ☐ MZ Mozambique |
| ☒ AM Armenia | ☒ HR Croatia | ☒ NO Norway |
| ☒ AT Austria | ☒ HU Hungary | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AU Australia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BB Barbados | ☒ JP Japan | |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KE Kenya | ☐ SD Sudan |
| ☒ BR Brazil | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SE Sweden |
| ☒ BY Belarus | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BZ Belize | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☒ CA Canada | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LC Saint Lucia | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CN China | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CO Colombia | ☐ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CR Costa Rica | ☐ LS Lesotho | ☒ TR Turkey |
| ☒ CU Cuba | ☒ LT Lithuania | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LU Luxembourg | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DE Germany | ☒ LV Latvia | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DK Denmark | ☒ MA Morocco | ☐ UG Uganda |
| ☒ DM Dominica | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ US United States of America |
| ☒ DZ Algeria | | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ EE Estonia | ☐ MG Madagascar | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ ES Spain | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ FI Finland | ☒ MN Mongolia | ☒ ZA South Africa |
| ☒ GB United Kingdom | | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GD Grenada | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- | | | |
|--|--|--------------------------|
| ☒ EC Ecuador | ☒ OM Oman | ☐ |
| ☒ PH Philippines | ☐ TN Tunisia (from 10 Dec 01) | ☐ |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box*If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No. ..." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*
 - (i) *If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below:*
 - (ii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*
 - (iii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*
 - (iv) *If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*
 - (v) *If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;*
 - (vi) *If, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*
2. *If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.*

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

Continuation of Box No. III

Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. is applicant for AT (Austria) only.

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 07 November 2000 07.11.00	60/246,400	US		
item (2) 13 April 2001 13.04.01	60/283,705	US		
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		
This international application contains: (a) the following number of sheets in paper form: request (including declaration sheets) : 8 description (excluding sequence listing part) : 43 claims : 4 abstract : 1 drawings : - Sub-total number of sheets : 56 sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below) : - Total number of sheets : 56 (b) sequence listing part of description filed in computer readable form (i) ☐ only (under Section 801(a)(i)) (ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii)) Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column):		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): 1. ☒ fee calculation sheet : 1 2. ☒ original separate power of attorney : 1 3. ☐ original general power of attorney : 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV.36671 + 37586 : 2 5. ☐ statement explaining lack of signature : 6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): (1) + (2) : 2 7. ☐ translation of international application into (language): : 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : 9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other)) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column : 10. ☐ other (specify): :
Figure of the drawings which should accompany the abstract: -		Language of filing of the international application: English

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

In the name of the applicants
The representative

K. Becker

BECKER, Konrad. AV 36671 + 37586

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application: 05 NOV 2001 (05.11.01)	2. Drawings: ☐ received: NONE ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
16 May 2002 (16.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/38561 A1

(51) International Patent Classification: C07D 403/04,
403/14, A61K 31/404, A61P 29/00, 37/06

F-68300 St. Louis (FR). SEDRANI, Richard [LU/CH];
Herrengrabenweg 15, CH-4054 Basel (CH). VON MATT,
Peter [CH/CH]; Fichtlinstr. 38, CH-4105 Biel-Benken
(CH). WAGNER, Jürgen [DE/CH]; Nussbaumweg 24,
CH-4103 Bottmingen (CH). ZENKE, Gerhard [DE/DE];
Adolf Glatzacker-Strasse 8, 79618 Rheinfelden (DE).

(21) International Application Number: PCT/EP01/12785

(22) International Filing Date:
5 November 2001 (05.11.2001)

(74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate
Intellectual Property, Patent & Trademark Department,
CH-4002 Basel (CH).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH,
PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US,
UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(30) Priority Data:
60/246,400 7 November 2000 (07.11.2000) US
60/283,705 13 April 2001 (13.04.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4002 Basel
(CH).

(84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT];
Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): ALBERT, Rainer
[AT/CH]; Wartenbergstrasse 21, CH-4052 Basel (CH).
COOKE, Nigel, Graham [GB/CH]; Tichelengraben 13,
CH-4104 Oberwil (CH). COTTENS, Sylvain [CH/CH];
Traubenweg 34, CH-4108 Witterswil (CH). EHRHARDT,
Claus [DE/DE]; Grossmannstrasse 17, 79541 Lörrach
(DE). EVENOU, Jean-Pierre [FR/FR]; 9, rue du Sauvage,

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: INDOLYLMALEIMIDE DERIVATIVES AS PROTEIN KINASE C INHIBITORS

(57) Abstract: Indolylmaleimide derivatives comprising either a substituted phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, quinoxalyl,
quinolyl, isoquinolyl or pyrimidinyl residue have interesting pharmaceutical properties, e.g. in the treatment and/or prevention of
T-cell mediated acute or chronic inflammatory diseases or disorders, autoimmune diseases, graft rejection or cancer.

WO 02/38561 A1

27.05.2002
4 -31625A/31940
Béatrice Molac

VT
PCT
EP01/12785

P + TM Dept.

27. März 2002

APPL	M/D	P/L	PS/Ts
27/03			

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Attn. Becker, Konrad
Patent & Trademark Department
CH-4002 Base1
SWITZERLAND

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing (day/month/year)	27/03/2002
Applicant's or agent's file reference 4 -31625A/31940	FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/EP 01/12785	International filing date (day/month/year) 05/11/2001
Applicant NOVARTIS AG	

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for International publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for International preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 551 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Véronique Baillou

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4 -31625A/31940	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP 01/12785	International filing date (day/month/year) 05/11/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 07/11/2000
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 2 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

INDOLYLMALEIMIDE DERIVATIVES AS PROTEIN KINASE C INHIBITORS

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.



as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D403/04 C07D403/14 A61K31/404 A61P29/00 A61P37/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	P. D. DAVIS ET AL.: "Inhibitors of Protein Kinase C. 1. 2,3-Bisarylmalimides" J. MED. CHEM., vol. 35, no. 1, 1992, pages 177-184, XP000910195 table V	1-11
X	EP 0 328 026 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG) 16 August 1989 (1989-08-16) claims 1-13	1-11
E	WO 02 10158 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 7 February 2002 (2002-02-07) * compounds II * claims 1-35	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 March 2002

Date of mailing of the international search report

27/03/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5016 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Herz, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/12785

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 328026	A	16-08-1989	AT 88704 T 15-05-1993
		AU 623630 B2 21-05-1992	
		AU 2965889 A 10-08-1989	
		CA 1320194 A1 13-07-1993	
		CZ 8900752 A3 13-12-1995	
		DE 58904168 D1 03-06-1993	
		DK 55889 A 11-08-1989	
		EP 0328026 A1 16-08-1989	
		ES 2054890 T3 16-08-1994	
		FI 890652 A ,B, 11-08-1989	
		HU 49348 A2 28-09-1989	
		IE 63489 B 03-05-1995	
		IL 89167 A 27-02-1994	
		JP 1233281 A 19-09-1989	
		JP 1994298 C 22-11-1995	
		JP 7030071 B 05-04-1995	
		MC 2010 A 16-02-1990	
		MX 14871 A 01-09-1993	
		NO 890568 A ,B, 11-08-1989	
		NZ 227850 A 26-11-1991	
		PH 25185 A 27-03-1991	
		PT 89661 A ,B 04-10-1989	
		SK 75289 A3 06-05-1998	
		SU 1799382 A3 28-02-1993	
		US 5057614 A 15-10-1991	
		YU 28489 A1 30-06-1991	
		ZA 8900865 A 25-10-1989	
WO 0210158	A	07-02-2002	WO 0210158 A2 07-02-2002

International Bureau of WIPO
PCT Examination Section
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20

April 14, 2003

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

Case: 4 -31625A/31940
International Application No. PCT/EP 01/12785

Ladies and Gentlemen

Please be informed of a change of address of the following inventor and applicant (for the United States of America only):

new address: EVENOU, Jean-Pierre
10, av. du Général de Gaulle
68300 St.Louis
FR

Yours very truly

In the name of the applicant
The representative



GROS, Florent GA 36671

he

19

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

P + TM Dept.

PCT

To:

GROS, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

13 Juni 2002

IPC Class. (Int. Cl.)

Repton:

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year)

11/06/2002

Applicant's or agent's file reference

4 -31625A/31940

REPLY DUE

within 2 / 00 months/days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/EP 01/ 12785

International filing date (day/month/year)

05/11/2001

Priority date (day/month/year)

07/11/2000

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

C07D403/04

Applicant

NOVARTIS AG et al.

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 07/03/2003

Name and mailing address of the IPEA/

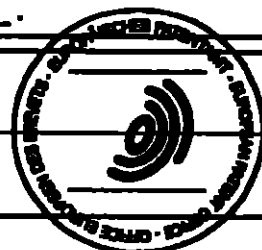


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

Examiner

Formalities officer
(incl. extension of time limits)
Tel. (+49-89) 2399 2828



I. Basis of the opinion

1. The basis of this written opinion is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

1. In light of the documents cited in the International search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see International search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claims references).
2. If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the International preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.

NB: Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested.

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference 4 -31625A/31940	
International application No. PCT/EP 01/12785	International filing date (day/month/year) 05 November 2001 (05.11.2001)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 07 November 2000 (07.11.00)	
Title of invention INDOLYLMALEIMIDE DERIVATIVES AS PROTEIN KINASE C INHIBITORS	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	
Telephone No. +4161 324 11 11	
Facsimile No. +4161 322 75 32	
Teleprinter No.	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
ALBERT, Rainer Wartenbergstrasse 21 4052 Basel CH	
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: CH
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/EP 01/12785

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.*Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*COOKE, Nigel Graham
Tichelengraben 13
4104 Oberwil
CHState *(that is, country)* of nationality:
GBState *(that is, country)* of residence:
CHName and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*COTTENS, Sylvain
Traubenweg 34
4108 Witterswil
CHState *(that is, country)* of nationality:
CHState *(that is, country)* of residence:
CHName and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*EHRHARDT, Claus
Grossmannstrasse 17
79541 Lörrach
DEState *(that is, country)* of nationality:
DEState *(that is, country)* of residence:
DEName and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*EVENOU, Jean-Pierre
9 bis, rue du Sauvage
68300 St.Louis
FRState *(that is, country)* of nationality:
FRState *(that is, country)* of residence:
FR☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box No. II APPLICANT(S) <i>If none of the following sub-boards is used, this sheet should not be included in the demand.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> SEDRANI, Richard Herreng Grabenweg 15 4054 Basel CH	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: LU	State <i>(that is, country)</i> of residence: CH
Name and address: <i>(Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> VON MATT, Peter Fichtlirain 38 4105 Blei-Benken CH	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: CH	State <i>(that is, country)</i> of residence: CH
Name and address: <i>(Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> WAGNER, Jürgen Nussbaumweg 24 4103 Bottmingen CH	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: DE	State <i>(that is, country)</i> of residence: CH
Name and address: <i>(Family name followed by given names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> ZENKE, Gerhard Adolf Glattacker-Strasse 8 79618 Rheinfelden DE	
State <i>(that is, country)</i> of nationality: DE	State <i>(that is, country)</i> of residence: DE
☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.	

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representative
and ☐ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.
☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.
☒ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> GROS, Florent Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department 4002 Basel CH	Telephone No. +4161 324 11 11
	Facsimile No. +4161 322 75 32
	Teleprinter No.
	Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:
☒ the international application as originally filed
the description ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34
the claims ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34
the drawings ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English
☒ which is the language in which the international application was filed.
☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.
☒ which is the language of publication of the international application.
☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)
excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Sheet No. .5.

International application No.
PCT/EP 01/12785

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

received	not received
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☒ other (specify): copy of general sub-authorisation |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative



13.05.2002

GROS, Florent AV 36671 + 37586

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPRA on:

CHAPTER II

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

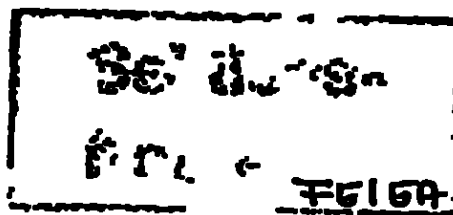
International application No. PCT/EP 01/12785 Applicant's or agent's file reference 4 -31625A/31940 Applicant Novartis AG et al. CALCULATION OF PRESCRIBED FEES 1. Preliminary examination fee _____ EUR 1530.- P 2. Handling fee <i>(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.)</i> _____ EUR 159.- H 3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box _____ EUR 1689.- TOTAL	For International Preliminary Examining Authority use only Date stamp of the IPEA								
MODE OF PAYMENT <table style="width: 100%;"> <tr> <td>☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)</td> <td>☐ cash</td> </tr> <tr> <td>☐ cheque</td> <td>☐ revenue stamps</td> </tr> <tr> <td>☐ postal money order</td> <td>☐ coupons</td> </tr> <tr> <td>☐ bank draft</td> <td>☐ other (specify):</td> </tr> </table>		☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash	☐ cheque	☐ revenue stamps	☐ postal money order	☐ coupons	☐ bank draft	☐ other (specify):
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)	☐ cash								
☐ cheque	☐ revenue stamps								
☐ postal money order	☐ coupons								
☐ bank draft	☐ other (specify):								
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT <i>(This mode of payment may not be available at all IPEAs)</i> <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> ☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)</i> Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above. </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> IPEA/EP _____ Deposit Account No.: 2811 0031 Date: 13.05.2002 Name: Novartis AG Signature: <i>[Handwritten Signature]</i> </td> </tr> </table>		☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)</i> Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/EP _____ Deposit Account No.: 2811 0031 Date: 13.05.2002 Name: Novartis AG Signature: <i>[Handwritten Signature]</i>						
☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)</i> Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/EP _____ Deposit Account No.: 2811 0031 Date: 13.05.2002 Name: Novartis AG Signature: <i>[Handwritten Signature]</i>								



European Patent Office
D-80298 Munich

Timothy Holman
Intellectual Property Specialist

Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61 324 4428
Fax: +41 61 324 0104



Your Ref:

Our Ref:
HO/GM

14 March 2000

General sub-authorisations

Dear Sirs

I Konrad Becker authorised under the following General Authorisations

Novartis AG	36871
Systemix Inc.	39505
Genetic Therapy Inc.	39407
Imutran Ltd	39104
Biochemie GmbH	37946
The Scripps Research Institute	37685
Novartis Erfindungen Verwaltungsges. mbH	37586
Ciba-Geigy Japan Ltd.	37441
Novartis Consumer Health	37125

do hereby sub-authorise

Florent Gros (EPO code no 87080)
c/o Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent and Trademark Department
CH-4002 Basel
Switzerland

to represent the authorisers in all proceedings established by the EPC and to act for the authorisers in all patent transactions and to receive payments on their behalf. These sub-authorisations shall also apply to the same extent to any proceedings established by the Patent Cooperation Treaty.

Yours faithfully
NOVARTIS AG

Dr Konrad Becker
Head of Patent & Trademark Department

26

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (PCT artículo 36 y regla 70)

Referencia del solicitante o agente 4-31625A/31940	Ver notificación de la transmisión del examen preliminar internacional (formato PCT/IPEA/416) PARA PROSEGUIR	
No. Solicitud Internacional PCT/EP 01/12785	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 05/11/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 07/11/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D403/04		
Solicitante NOVARTIS AG et al.		

1. Este examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional y es transmitida al solicitante de acuerdo con el artículo 36. 2. Este INFORME consiste de un total de 2 páginas, incluyendo esta hoja. ___ Este informe también está acompañado por ANEXOS, esto es hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos, los cuales han sido modificados y son la base para este informe y/o hojas que contienen rectificaciones presentadas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 807 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT). Estos anexos consisten en un total de ___ hojas.
3. Este informe contiene indicaciones que se relacionan con los siguientes puntos: I. <u>X</u> Base del Informe II. ___ Prioridad III. ___ El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial IV. ___ Falta de unidad de invención V. <u>X</u> Declaración motivada bajo el Art. 35(2) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración VI. ___ Ciertos documentos citados VII. ___ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII. ___ Ciertas observaciones en la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 16/05/2002	Fecha en que se completó este informe 28/08/2002
Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Oficial autorizado TZSCHOPPE D A Teléfono: +49 89 2399 2828

**INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**Solicitud internacional No. PCT/EP 01/12785

I. BASE DEL INFORME

La base de este Informe del examen preliminar internacional es la solicitud como fue presentada originalmente.

V. Declaración motivada bajo la Regla 66.2 (a) (II) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que la invención como es definida en por lo menos algunas de las reivindicaciones no aparenta cumplir los criterios mencionados en el Artículo 33 (1) PCT, esto es, no aparenta ser novedosa y/o tener nivel inventivo (ver Informe de búsqueda internacional, especialmente los documentos citados X y/o Y, y las referencias de las reivindicaciones correspondientes).

PATENT COOPERATION TREATY

P + TM Dept.

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

- 4 Sep. 2002 PCT

To:

GROS, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

APPL. M/D F/L PS/TS

Kopien:

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

02/09/2002

Applicant's or agent's file reference

4 - 31625A/31940

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP 01/ 12785

International filing date (day/month/year)

05/11/2001

Priority date (day/month/year)

07/11/2000

Applicant

NOVARTIS AG et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27 (5), 33 (5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

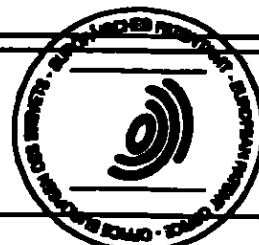
Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

LODOLO F
Tel. (+49-89) 2399 2828



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 4 -31625A/31940	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP 01/ 12785	International filing date (day/month/year) 05/11/2001	Priority date (day/month/year) 07/11/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D403/04		
Applicant NOVARTIS AG et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 16/05/2002	Date of completion of this report 28/08/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2828



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No PCT/EP 01/ 12785

I. Basis of the report

The basis of this International preliminary examination is the application as originally filed.

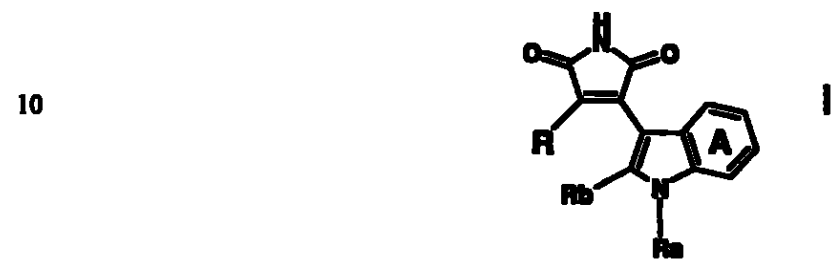
V. Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the International search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see International search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

DERIVADOS DE INDOLILMALEIMIDA COMO INHIBIDORES DE PROTEÍNA DE
CINASA C

La presente invención se refiere a derivados de indolilmaleimida, a un proceso para su producción, y a composicio-
5 nes farmacéuticas que los contienen.

De una manera más particular, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I:

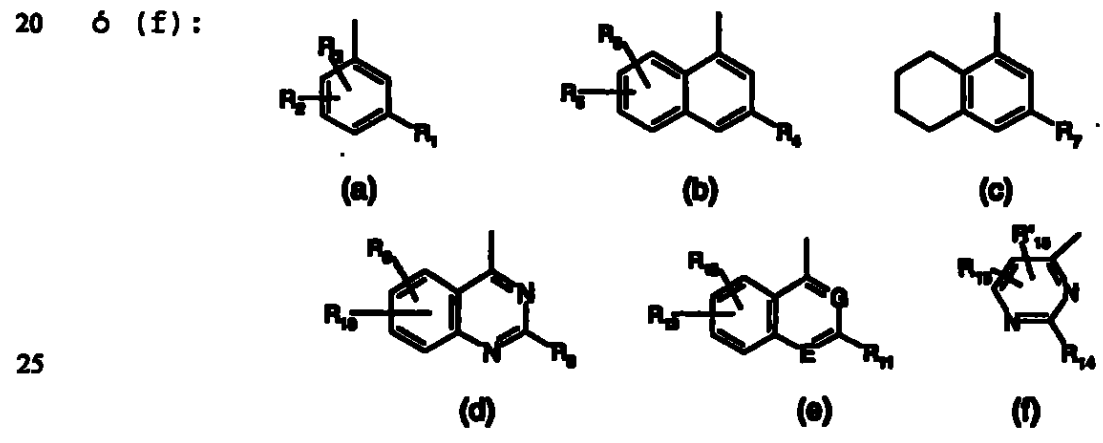


en donde:

R_a es H; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o alquilo
15 de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por OH, NH₂, NH-alquilo de
1 a 4 átomos de carbono, ó N(dialquilo de 1 a 4 átomos de car-
bono)₂;

R_b es H; o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R es un radical de la fórmula (a), (b), (c), (d), (e),
20 ó (f):



en donde:

cada uno de R_1 , R_4 , R_7 , R_9 , R_{11} , y R_{14} es OH; SH; un residuo heterocíclico; $NR_{16}R_{17}$, en donde cada uno de R_{16} y R_{17} es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R_{16} y R_{17} forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que están enlazados, un residuo heterocíclico; o un radical de la fórmula α :



en donde X es un enlace directo, O, S, ó NR_{18} , en donde R_{18} es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

R_c es alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono en donde un CH_2 es reemplazado por CR_xR_y , en donde uno de R_x y R_y es H y el otro es CH_3 , cada uno de R_x y R_y es CH_3 , ó R_x y R_y forman juntos $-CH_2-CH_2-$, e

Y está enlazado con el átomo de carbono terminal, y se selecciona a partir de OH, un residuo heterocíclico, y $NR_{19}R_{20}$, en donde cada uno de R_{19} y R_{20} es independientemente H, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono opcionalmente sustituido sobre el átomo de carbono terminal por OH, o R_{19} y R_{20} forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que están enlazados, un residuo heterocíclico;

cada uno de R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_9 , R_{10} , R_{12} , R_{13} , R_{15} , y R'_{15} es independientemente H, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de

carbono, CF_3 , OH, SH, NH_2 , alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, $\text{N}(\text{dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono})_2$, o CN;

E es $-\text{N}=\text{}$ y G es $-\text{CH}=\text{}$, o bien E es $-\text{CH}=\text{}$ y G es $-\text{N}=\text{}$; y
5 el anillo A está opcionalmente sustituido.

Cualquier alquilo o fracción de alquilo en, por ejemplo, alcoxilo, puede ser lineal o ramificada. Halógeno puede ser F, Cl, Br, ó I, de preferencia F ó Cl. Cualquier arilo puede ser fenilo o naftilo, de preferencia fenilo.
10

Un residuo heterocíclico como R_1 , R_4 , R_7 , R_8 , R_{11} , R_{14} , ó Y, o formado respectivamente por $\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$ ó $\text{NR}_{19}\text{R}_{20}$, es un anillo heterocíclico de 3 a 8, de preferencia de 5 a 8 miembros, saturado, insaturado, o aromático, que comprende 1 ó 2 heteroátomos, de preferencia seleccionados a partir de N, O, y S, y está
15 opcionalmente sustituido. Los ejemplos adecuados incluyen, por ejemplo, piridilo, por ejemplo 3- ó 4-piridilo, piperidilo, por ejemplo piperidin-1-ilo, 3- ó 4-piperidilo, homopiperidilo, piperazinilo, homopiperazinilo, morfolin-4-ilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirrolilo, o pirrolidinilo, opcionalmente sustituido, por ejemplo mono- ó poli-sustituido. Cuando el residuo heterocíclico está sustituido, esto puede ser sobre uno o más átomos de carbono del anillo, y/o sobre un átomo de nitrógeno cuando está presente. Los ejemplos de un sustituyente sobre un
20 átomo de carbono del anillo incluyen, por ejemplo, alquilo de 1

a 4 átomos de carbono, por ejemplo CH₃; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, opcionalmente además sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;



en donde p es 1, 2, ó 3, de preferencia 1; CF₃; halógeno; OH; NH₂; -CH₂-NH₂; -CH₂-OH; piperidin-1-ilo, ó pirrolidinilo. Los

10 ejemplos de un sustituyente sobre un átomo de nitrógeno del anillo son, por ejemplo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; acilo, por ejemplo R'_x-CO, en donde R'_x es H, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o fenilo opcionalmente sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono,

15 bono, o amino, por ejemplo formilo; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; fenilo; fenilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo bencilo; un residuo heterocíclico, por ejemplo como se da a conocer anteriormente, por ejemplo un

20 residuo heterocíclico aromático que comprende 1 ó 2 átomos de nitrógeno; o un residuo de la fórmula β:



en donde R₂₁ es alquileo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquileo de 2 a 4 átomos de carbono interrumpido por O, e Y' es OH, NH₂, NH(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), o N(alquilo

25

de 1 a 4 átomos de carbono)₂.

Alquileo de 2 a 4 átomos de carbono interrumpido por O puede ser, por ejemplo, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-.

Cuando el sustituyente sobre un nitrógeno cíclico es un residuo heterocíclico, puede ser un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, saturado, insaturado, o aromático, que comprende uno o dos heteroátomos, de preferencia seleccionados a partir de N, O, y S. Los ejemplos incluyen, por ejemplo 3- ó 4-piridilo, piperidilo, por ejemplo piperidin-1-ilo, 3- ó 4-piperidilo, homopiperidilo, piperazinilo, homopiperazinilo, pirimidinilo, morfolin-4-ilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirrolilo, o pirrolidinilo.

Cuando R_a es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido, el sustituyente de preferencia está sobre el átomo de carbono terminal.

Cuando el anillo A está sustituido, puede estar mono- ó poli-sustituido, de preferencia monosustituido, seleccionándose los sustituyentes a partir del grupo que consiste, por ejemplo, en halógeno, OH, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo OCH₃, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo CH₃, NO₂, CF₃, NH₂, NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, N(dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono)₂, y CN. Por ejemplo, el anillo A puede ser un residuo de la fórmula:



en donde:

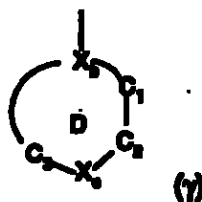
R_d es H; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o halógeno; y

R_e es OH; NO_2 ; NH_2 ; NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; ó N(dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono)₂.

De preferencia R_d está en la posición 1; de preferencia R_e está en la posición 3.

Cuando R_c tiene un CH_2 reemplazado por CR_xR_y , de preferencia el CH_2 es el que lleva Y.

Los ejemplos del residuo heterocíclico como R_1 , R_4 , R_7 , R_8 , R_{11} , R_{14} , ó Y, o formados respectivamente por $NR_{16}R_{17}$ ó $NR_{19}R_{20}$, incluyen, por ejemplo, un residuo de la fórmula (γ):



en donde:

el anillo D es un anillo de 5, 6, ó 7 miembros, saturado, insaturado, o aromático;

X_b es -N-, -C=, ó -CH-;

X_c es -N=, -NR_f-, -CR'_f= ó -CHR'_f-, en donde R_f es un sustituyente como se indica anteriormente para un átomo de nitrógeno del anillo, y R'_f es un sustituyente como se indica anteriormente para un átomo de carbono del anillo;

el enlace entre C₁ y C₂ está saturado o insaturado;

cada uno de C₁ y C₂, independientemente, es un átomo de carbono que está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre aquéllos indicados anteriormente para un átomo de carbono del anillo; y

5 la línea entre C₃ y X_b y entre C₁ y X_b, respectivamente, representa el número de átomos de carbono requerido para obtener un anillo D de 5, 6, ó 7 miembros.

Un residuo preferido de la fórmula (γ) es uno en donde el anillo D forma un anillo de 1,4-piperazinilo, opcionalmente
10 C- y/o N-sustituido, como se indica.

Los ejemplos representativos de un residuo de la fórmula (γ) son, por ejemplo, 3- ó 4-piridilo; piperidin-1-ilo; 1-N-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)- ó -(ω-hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-3-piperidilo; morfolin-4-ilo, imidazo-
15 lilo; pirrolidinilo; 1-piperazinilo; 2-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono- ó -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-1-piperazinilo; 3-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono- ó -cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-1-piperazinilo; 2,2- ó 3,5- ó 2,5- ó 2,6-di(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-1-
20 piperazinilo; 3,4,5-tri(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-1-piperazinilo; 4-N-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)- ó -(ω-hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono)- ó -(ω-dimetilaminoalquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-1-piperazinilo; 4-N-piridin-4-il-1-piperazinilo; 4-fenilo- ó -cicloalquilo de 3
25 a 6 átomos de carbono-1-piperazinilo; 4-N-(alquilo de 1 a 4

átomos de carbono)- ó -(ω-hidroxi alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-3-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono- ó -3,3-di(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-1-piperazinilo; 4-N-(1-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono)-1-piperazinilo; 4-N-formil-1-piperazinilo; 4-N-pirimidin-2-il-1-piperazinilo; ó 4-N-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-1-homopiperazinilo.

Los compuestos de la fórmula I pueden existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo sales de adición con, por ejemplo, ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido acético cuando R₁, R₄, R₇, R₈, R₁₁, ó R₁₄ y/o R₂, R₃, R₅, R₆, R₉, R₁₀, R₁₂, R₁₃, ó R₁₅ comprenda un grupo amino opcionalmente sustituido o un residuo heterocíclico que pueda formar sales de adición de ácido.

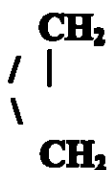
Se apreciará que los compuestos de la fórmula I pueden existir en la forma de isómeros ópticos, racematos, o diastereoisómeros. Por ejemplo, un átomo de carbono del anillo que lleve un sustituyente en el residuo heterocíclico como R₁, R₄, R₇, R₈, R₁₁, R₁₄, ó Y, o que esté formado, respectivamente, por NR₁₆R₁₇ ó NR₁₉R₂₀, es asimétrico, y puede tener la configuración D ó L. Se debe entender que la presente invención abarca todos los enantiómeros y sus mezclas. Se aplican consideraciones similares en relación con los materiales de partida que exhiban átomos de carbono asimétricos como se mencionó.

En los compuestos de la fórmula I, se prefieren los

siguientes significados individualmente o en cualquier subcombinación:

1. R_a es H ó CH_3 ;
2. R_b es H;
- 5 3. El anillo A está insustituido; o está sustituido por metilo en la posición 7;
4. El residuo heterocíclico preferido como se forma mediante $NR_{16}R_{17}$ es, por ejemplo, piperazin-1-ilo opcionalmente N-sustituido, por ejemplo por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ω -hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ω -dimetilaminoalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 5 a 6 átomos de carbono, un residuo heterocíclico aromático que comprende 1 ó 2 átomos de nitrógeno, por ejemplo piridilo ó pirimidin-2-ilo, o un residuo de la fórmula β como se define anteriormente, y/u opcionalmente C-sustituido, por ejemplo por CH_3 , por ejemplo en las posiciones 2 y/o 3 y/o 5 y/o 6 y/o 2,2 ó 3,3, o por

20



por ejemplo en la posición 2 ó 3; piperidin-1-ilo opcionalmente C-sustituido, por ejemplo en la posición 4, por NH_2 ,

25

-CH₂-NH₂, ó piperidin-1-ilo, ó en la posición 3, por ejemplo por OH ó NH₂; o pirrolidinilo opcionalmente C-sustituido en la posición 3 por OH ó NH₂;

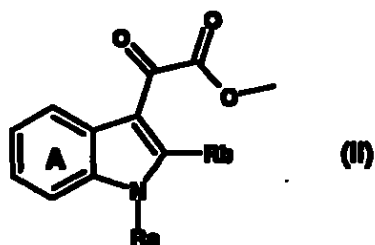
5. R₁₈ es H ó CH₃;
- 5 6. R_c es alquileo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquileo de 1 a 4 átomos de carbono en donde el CH₂ terminal está reemplazado por CR_xR_y, en donde R_x y R_y forman juntos -CH₂-CH₂-;
7. X es O;
8. El radical de la formula (α) es -O-CH₂-CH₂-Y;
- 10 9. Cada uno de R₁₉ y R₂₀ es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido sobre el átomo de carbono terminal por OH, por ejemplo -CH₂-CH₂-OH, o ciclopropilo;
10. El residuo heterocíclico preferido como es formado por NR₁₉R₂₀ es, por ejemplo, piperazin-1-ilo opcionalmente N-sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o un residuo de la fórmula β; piperidin-1-ilo; 1-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-piperidin-3-ilo; 3- ó 4-piridilo; imidazolilo; pirrolidinilo; o morfolin-4-ilo;
- 15 11. Cada uno de R₁, R₄, R₇, R₈, R₁₁, ó R₁₄ es independientemente 1-N-metilpiperidin-4-ilo; 4-metilpiperazin-1-ilo; 4-metil-1-homopiperazinilo; 4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-ilo; ó -X'-alquileo de 1, 2, ó 3 átomos de carbono-NR₁₉R₂₀, en donde X' es un enlace directo, O, ó NH;
- 20 12. En el residuo de la fórmula (a), cada uno de R₂ y R₃ es H, o

- bien uno de R_2 y R_3 es H y el otro es F, Cl, CH_3 , OH, OCH_3 , ó CF_3 ;
13. En el residuo de la fórmula (a), R_2 es OH;
14. En el residuo de la fórmula (b), cada uno de R_5 y R_6 es H, o
 5 bien uno de R_5 y R_6 es H y el otro es F, Cl, CH_3 , OCH_3 , ó CF_3 ;
15. En el residuo de la fórmula (b), R_4 es un radical de la fórmula (a), ó $NR_{16}R_{17}$;
16. En el residuo de la fórmula (d), cada uno de R_9 y R_{10} es H, o
 10 bien uno de R_9 y R_{10} es H, y el otro es F, Cl, CH_3 , OCH_3 , ó CF_3 ; de preferencia R_{10} es H y R_9 está en la posición 5, 6, 7, u 8, de preferencia en la posición 6;
17. En el residuo de la fórmula (e), cada uno de R_{12} y R_{13} es H;
18. En el residuo de la fórmula (e), uno de R_{12} y R_{13} es H, y el
 15 otro es F, Cl, CH_3 , OCH_3 , ó CF_3 ;
- cuando E es $-N=$ y G es $-CH=$, de preferencia R_{13} es H y R_{12} está en la posición 6 ó 7;
- cuando E es $-CH=$ y G es $-N=$, de preferencia R_{13} es H y R_{12} está en la posición 7;
- 20 19. En el residuo de la fórmula (f), R_{15} es H, CH_3 , ó Cl, por ejemplo en la posición 5 ó 6;
20. En el residuo de la fórmula (f), R'_{15} es H ó CH_3 , por ejemplo en la posición 5, de preferencia H;
21. R es un radical de la fórmula (d), (e), ó (f).

La presente invención también incluye un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I, cuyo proceso comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:

5



10

en donde R_a , R_b , y el anillo A son como se definen anteriormente,

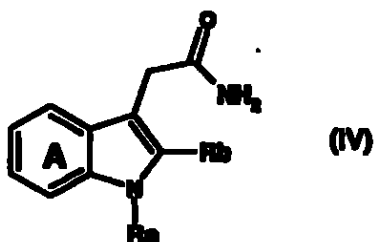
con un compuesto de la fórmula III:



en donde R es como se define anteriormente,

15

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV:



20

en donde R_a , R_b y el anillo A son como se definen anteriormente,

con un compuesto de la fórmula V:



25

en donde R es como se define anteriormente; o

c) convertir, en un compuesto de la fórmula I, un sustituyente R_1 , R_4 , R_7 , R_8 , R_{11} , ó R_{14} , en otro sustituyente R_1 , R_4 , R_7 , R_8 , R_{11} , ó R_{14} ,

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

Los pasos del proceso a) y b) convenientemente se pueden efectuar en la presencia de una base fuerte, por ejemplo t-BuOK. Cuando se utilicen compuestos de la fórmula III ó V que comprendan un grupo OH que no deba participar en la reacción, este grupo OH está en forma protegida. El grupo protector de OH se puede remover de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica al final del paso de condensación a) ó b). El paso del proceso c) se puede realizar de acuerdo con los métodos conocidos: por ejemplo, cuando R_1 , R_4 , R_7 , R_8 , R_{11} , ó R_{14} comprenda un grupo OH final, este grupo OH puede ser reemplazado por el $-NR_{16}R_{17}$ ó $-NR_{19}R_{20}$ deseado.

Los compuestos de la fórmula II se pueden preparar mediante la reacción del compuesto de indol correspondiente con un haluro de oxalilo, por ejemplo cloruro, o con un cloruro de monoalquiloxalilo, bajo condiciones básicas, por ejemplo como se da a conocer en el Ejemplo 28.

Los compuestos de la fórmula III ó V, utilizados como materiales de partida, se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos, por ejemplo mediante la introducción del

sustituyente deseado R_1 , R_4 , R_7 , R_8 , R_{11} ó R_{14} , respectivamente, en un compuesto de la fórmula III' ó V':

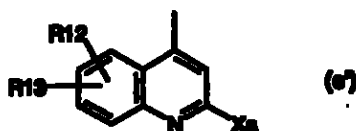


5 en donde cada uno de R' ó R'' es respectivamente un radical de la fórmula (a), (b), (c), (d), (e), ó (f), cada uno de los cuales comprende un grupo saliente, por ejemplo halógeno, en lugar de R_1 , R_4 , R_7 , R_8 , R_{11} , ó R_{14} .

De una manera alternativa, los compuestos de la fórmula
10 la III, en donde R es un radical de la fórmula (a), (b), ó (c), siendo R_1 , R_4 , ó R_7 un radical de la fórmula (a), se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos mediante la reacción de un compuesto de la fórmula III', en donde R' es respectivamente un radical de la fórmula (a), (b), ó (c), comprendiendo
15 cada uno de los cuales OH en lugar de R_1 , R_4 , ó R_7 , con un compuesto de la fórmula $X_a - X - R_c - Y$, en donde X_a es un grupo saliente, por ejemplo Cl, y X, R_c , ó Y son como se definen anteriormente.

Los compuestos de la fórmula I, en donde R es un radical
20 cal de la fórmula (e), en donde E es $-N=$, G es $-CH=$, y R_{11} es $-O-R_c-Y$ ó $-S-R_c-Y$, también se pueden preparar mediante la reacción entre sí de un compuesto de la fórmula II como se define anteriormente, con un compuesto de la fórmula III' en donde R' es un radical de la fórmula (e'):

25

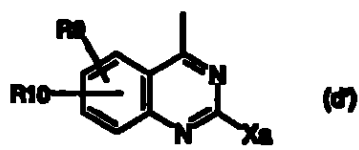


en donde R_{12} y R_{13} son como se definen anteriormente, y X_a es un grupo saliente, por ejemplo halógeno, y con un compuesto de la fórmula VI:



en donde R'_{11} es $-O-R_c-Y$ ó $-S-R_c-Y$. Esta reacción se puede realizar de acuerdo con los métodos conocidos, por ejemplo como se da a conocer en el Ejemplo 28 más adelante.

Los compuestos de la fórmula I, en donde R es un radical de la fórmula (d) ó (f), en donde R_8 ó R_{14} es $-O-R_c-Y$ ó $-S-R_c-Y$, también se pueden preparar mediante la reacción entre sí de un compuesto de la fórmula II como se define anteriormente, con un compuesto de la fórmula III' en donde R'' es un radical de la fórmula (d') o (f'):



6



20

en donde R_9 , R_{10} , R_{15} , y R'_{15} son como se definen anteriormente, y X_a es un grupo saliente, por ejemplo halógeno, y con un compuesto de la fórmula VI':



25

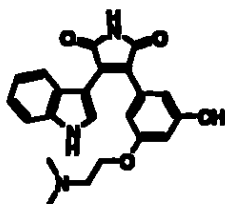
en donde A es $-O-R_c-Y$ ó $-S-R_c-Y$. Esta reacción se puede realizar de acuerdo con los métodos conocidos.

Hasta donde no se describa en particular la producción de los materiales de partida, los compuestos son conocidos o se pueden preparar de una manera análoga a los métodos conocidos en la técnica, o como se describe posteriormente en la presente.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la invención.

TA	=	temperatura ambiente
THF	=	tetrahidrofurano
FCC	=	cromatografía en columna por evaporación
TBAF	=	fluoruro de tetrabutilamonio
BINAP	=	2,2-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo.

Ejemplo 1: 3-(1.H.indol-3-il)-4-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-5-hidroxi-fenil]-pirrol-2,5-diona



Una solución de 400 miligramos (0.58 milimoles) de 3-(1.H.indol-3-il)-4-[3-(2-metansulfonilo-etoxi)-5-trifenilmetoxi-fenil]-pirrol-2,5-diona en 5 mililitros de dime-

tilamina al 33 por ciento en etanol, se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo. La mezcla resultante se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con tres porciones de acetato de etilo. La solución orgánica combinada se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se filtra a través de un tapón de gel de sílice (70:30, acetato de etilo/metanol) para proporcionar la 3-(1.H.indol-3-il)-4-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-5-trifenilmetoxi-fenil]-pirrol-2,5-diona, la cual se utiliza inmediatamente en el siguiente paso sin mayor purificación.

A una solución de 370 miligramos (0.58 milimoles) de 3-(1.H.indol-3-il)-4-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-5-trifenilmetoxi-fenil]pirrol-2,5-diona en 5 mililitros de metanol, se le agregan 251 miligramos (1.46 milimoles) de ácido para-toluensulfónico. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con acetato de etilo, y se lava con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa acuosa se extrae con tres porciones de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera saturada, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (7:3, acetato de etilo/metanol), para proporcionar el compuesto del título como una espuma na-

ranja.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.89 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.50 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.69 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.35 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.06 (s, 6H); MS (EI, ionización negativa) m/z 390 $[\text{M} - \text{H}]^-$, (EI, ionización positiva) m/z 392 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

La 3-(1.H.-indol-3-il)-4-[3-(2-metansulfoniloxi-etoxi)-5-hidroxi-fenil]-pirrol-2,5-diona, utilizada como material de partida, se puede preparar como sigue:

a) metiléster del ácido [3-(2-tri-isopropilsililoxi-etoxi)-5-hidroxi-fenil]-acético

Una mezcla de 9.39 gramos (51.5 milimoles) del metiléster del ácido (3,5-dihidroxi-fenil)-acético (preparado de acuerdo con U. Eder, G. Sauer, G. Haffer, G. Neef, R. Wiechert, Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,066,674), 11.38 gramos (61.8 milimoles) de 1-bromo-2-tri-isopropilsililoxi-etano, y 14.50 gramos (51.5 milimoles) de carbonato de cesio, se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, y a 60°C durante otra hora. Luego la mezcla de reacción se trata con carbonato de sodio acuoso saturado, y se extrae con acetato de etilo. Las capas se separan, y la capa orgánica se lava tres veces con carbonato de sodio acuoso saturado. Las capas acuosas se combinan y se extraen tres veces con acetato

de etilo. Entonces las soluciones orgánicas combinadas se lavan con salmuera saturada, se secan, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (85:15, hexano/acetato de etilo, luego 70:30, hexano/acetato de etilo, y finalmente acetato de etilo puro), para proporcionar el compuesto del título anterior como un aceite amarillo.

MS (EI, ionización negativa) m/z 381 $[M-H^-]$, (EI, ionización positiva) m/z 405 $[M + Na]^+$.

10

b) 2-[3-(2-tri-isopropilsililoxi-etoxi)-5-hidroxi-fenil]-acetamida

Una mezcla de 3.9 gramos (10.2 milimoles) del compuesto del paso a), y 40 mililitros de amoníaco acuoso concentrado, se agita a temperatura ambiente durante 2 días, y los solventes se remueven bajo presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo, y se filtra a través de un tapón de gel de sílice. El filtrado se reduce bajo presión reducida. El residuo se disuelve en un mínimo de acetato de etilo, y se agrega hexano normal, después de lo cual se cristaliza el producto deseado, proporcionando el compuesto del título anterior después de la filtración y el secado.

MS (EI, ionización negativa) m/z 366 $[M-H^-]$, (EI, ionización positiva) m/z 390 $[M + Na]^+$.

25 c) 2-[3-(2-tri-isopropilsililoxi-etoxi)-5-trifenilmetoxi-

fenil]-acetamida

Una solución de 1.6 gramos (4.38 milimoles) del compuesto b), 3.7 gramos (13.27 milimoles) de trifenilclorometano, 3.7 mililitros (26.69 milimoles) de trietilamina, y 535 miligramos (4.38 milimoles) de dimetilaminopiridina en 50 mililitros de diclorometano, se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agrega dicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla se extrae con tres porciones de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan dos veces con dicarbonato de sodio acuoso saturado, y una vez con salmuera saturada, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:2, hexano normal/acetato de etilo, seguido por acetato de etilo al 100 por ciento), para proporcionar el compuesto del título c) como una espuma blanca. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.46 - 7.20 (m, 16H), 6.81 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.81 (dd, $J = 4.5, 4.7$ Hz, 2H), 3.68 (dd, $J = 4.5, 4.7$ Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 1.11 - 0.91 (m, 21H); MS (EI, ionización negativa) m/z 608 $[\text{M}-\text{H}^-]$, (EI, ionización positiva) m/z 632 $[\text{M} + \text{Na}^+]$.

d) 3-(1.H.-indol-3-il)-4-[3-(2-tri-isopropilsililoxi-etoxi)-5-trifenilmetoxi-fenil]-pirrol-2,5-diona.

A una solución agitada de 2.5 gramos (4.12 milimoles) del compuesto c), y 1.3 gramos (6.40 milimoles) de metiléster del ácido (1.H.-indol-3-il)-oxo-acético en 18 mililitros de te-

trahidrofurano, se le agregan 20.6 mililitros (20.6 milimoles) de una solución 1M de t-BuOK en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 45 minutos, y luego se deja enfriar a temperatura ambiente. Se
5 agrega bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla resultante se diluye con acetato de etilo. Las capas se separan. La capa acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas combinadas se lavan dos veces con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y una vez con salmuera saturada,
10 se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (2:1, hexano normal/acetato de etilo, seguido por acetato de etilo al 100 por ciento), para proporcionar el compuesto del título d) como una
15 espuma naranja. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.90 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.37 - 7.20 (m, 15H), 7.11 (dd, $J = 7.4, 7.6$ Hz, 1H), 6.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.07 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J = 4.1, 5.1$ Hz, 2H), 3.39 (m,
20 2H), 1.04 - 0.87 (m, 21H); MS (EI, ionización negativa) m/z 761 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 518 $[\text{M}-\text{Ph}_3\text{C}]^-$, (EI, ionización positiva) m/z 785 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

e) 3-(1.H.-indol-3-il)-4-[3-(2-hidroxi-etoxi)-5-trifenilmetoxi-fenil]-pirrol-2,5-diona

25 A una solución enfriada (0°C) y agitada de 1.8 gramos

del compuesto d) en 15 mililitros de tetrahydrofurano, se le agregan 7.1 mililitros (7.1 milimoles) de una solución 1M de fluoruro de tetrabutylamonio en tetrahydrofurano. Después de 45 minutos, se agrega bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la
5 mezcla resultante se diluye con acetato de etilo. Las capas se separan. La capa acuosa se extrae con tres porciones de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan dos veces con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y una vez con salmuera saturada, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y
10 se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1, hexano normal/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título e) como una espuma naranja.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.89 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 7.91
15 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 - 7.20 (m, 15H), 7.13 (dd, $J = 7.4, 7.6$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 7.2, 7.8$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.08 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.37 (s, 4H); MS (EI, ionización negativa) m/z 605 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 362 $[\text{M}-\text{Ph}_3\text{C}]^-$, (EI, ioniza-
20 ción positiva) m/z 629 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 645 $[\text{M} + \text{K}]^+$.

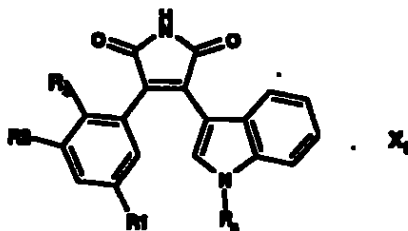
f) 3-(1.H.-indol-3-il)-4-[3-(2-metansulfonilo-etoxi)-5-trifenilmetoxi-fenil]-pirrol-2,5-diona

Una mezcla del compuesto e), 1.0 gramos (5.74 milimoles) de anhídrido metansulfónico, y 0.76 mililitros (9.42 milimoles) de piridina en 20 mililitros de tetrahydrofurano, se
25

agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agrega bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla resultante se diluye con acetato de etilo. Las capas se separan. La capa acuosa se extrae con tres porciones de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan dos veces con bicarbonato de sodio acuoso saturado, y una vez con salmuera saturada, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:2, hexano normal/acetato de etilo, seguido por acetato de etilo al 100 por ciento), para proporcionar el compuesto del título f) como un aceite naranja.

Los compuestos de la fórmula X_1 :

15



en donde R_1 y R_2 son como se definen en la Tabla 1, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, pero utilizando los materiales de partida apropiados. Los materiales de partida que no comprendan un sustituyente OH, se prepararán sin los pasos de protección, como se indica en el Ejemplo 1.

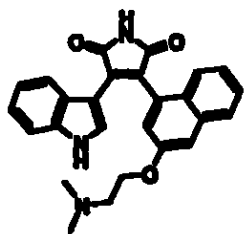
TABLA 1

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Datos M.S.
2	OH	H	H	H	M ⁺ 304
3	-O-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	H	H	H	MH ⁺ 390
4	-O-CH ₂ -4-piridilo	H	H	H	MH ⁺ 396
5	-O-CH ₂ -3-piridilo	H	H	H	MH ⁺ 396
6	-O-CH ₂ -CH ₂ -OH	H	H	H	M ⁺ 348
7	-O-CH ₂ -CH ₂ -piperidin-1-ilo	H	H	H	MH ⁺ 416
8	-O-CH ₂ -CH ₂ -(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	H	H	MH ⁺ 431
9	-O-CH ₂ -CH ₂ -(morfolin-4-ilo)	H	H	H	MH ⁺ 418
10	-O-CH ₂ -CH ₂ -[4-(2-hidroxietil)- piperazin-1-ilo]	H	H	H	MH ⁺ 461
11	-O-CH ₂ -CH ₂ -(imidazol-1-ilo)	H	H	H	MH ⁺ 399
12	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	H	H	MH ⁺ 376
13	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) HO-CH ₂ -CH ₂	H	H	H	MH ⁺ 406
14	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(bencilo) HO-CH ₂ -CH ₂	H	H	H	MH ⁺ 482
15	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -OH) ₂	H	H	H	MH ⁺ 436
16	-O-CH ₂ -CH ₂ -(pirrolidin-1-ilo)	H	H	H	MH ⁺ 402
17	-O-CH ₂ -(1-metil-piperidin-3-ilo)	H	H	H	MH ⁺ 416
18	-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	H	H	MH ⁺ 346

TABLA 1 (continuación)

19	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	-O-CH ₂ -CH ₃	H	H	M ⁺ 419
20	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	-O-CH ₃	H	H	MH ⁺ 406
21	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	-O-CH ₃	H	(M+H) ⁺ 417
22	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	H	H	(M+H) ⁺ 387
23	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	H	CH ₃	(M+H) ⁺ 401
24	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	CH ₃	H	(M+H) ⁺ 401
25	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	CH ₃	CH ₃	(M+H) ⁺ 415
26	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	Cl	H	(M+H) ⁺ 421
27	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	Cl	CH ₃	(M+H) ⁺ 435

Ejemplo 28: 3-(1.H.-indol-3-il)-4-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-naftalen-1-il]-pirrol-2,5-diona



Una suspensión de 2.10 gramos (4.41 milimoles) de 3-(1.H.-indol-3-il)-4-[3-(2-metansulfonilo-
20 etoxi)-naftalen-1-il]-pirrol-2,5-diona en 20 mililitros de una solución al 33 por ciento de dimetilamina en etanol, se agita a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se remueven bajo presión reducida. El producto se cristaliza a partir de 1:1 de acetonitrilo/agua, se filtra y se lava con 1:1 de acetonitrilo/agua,
25

dietiléter, y hexano normal. Este procedimiento proporciona el compuesto del título como un sólido cristalino rojo-naranja.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.84 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H),
5 7.47 (s, 1H), 7.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.92 (dd, $J = 7.4$, 7.6 Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 7.4$, 7.6 Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.16 (m, 2H), 2.63 (dd, $J = 5.5$, 5.7 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H); ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ 173.3, 173.2, 156.3, 137.1,
10 136.6, 135.3, 132.2, 131.6, 128.6, 128.1, 127.7, 127.3, 126.4, 125.6, 124.7, 122.8, 121.9, 121.3, 120.7, 112.9, 109.2, 105.9, 66.8, 58.4, 46.4; IR (KBr) 3244, 1698, 1629, 1597, 1220, 1039.

La 3-(1.H.-indol-3-il)-4-[3-(2-metansulfoniloxi-etoxi)-naftalen-1-il]-pirrol-2,5-diona, utilizada como material
15 de partida, se puede preparar como sigue:

a) 1-bromo-3-(2-tri-isopropilsililoxi-etoxi)-naftaleno

Una mezcla agitada de 4.38 gramos (19.6 milimoles) de 1-bromo-naftalen-3-ol (preparado de acuerdo con el procedimiento de M.S. Newman, V. Sankaran, D.R. Olson, *J. Am. Chem. Soc.*
20 1976, 98, 3237-3242), 5.52 gramos (19.6 milimoles) de 1-bromo-2-tri-isopropilsililoxi-etano, 13.56 gramos (98.1 milimoles) de carbonato de potasio, y 1.45 gramos (3.9 milimoles) de yoduro de tetrabutylamonio en 50 mililitros de dimetilformamida, se calienta a 60°C durante 4 horas. Luego se agregan 0.55 gramos
25 adicionales (2.0 milimoles) de 1-bromo-2-tri-isopropilsililoxi-

etano, y se continúa la agitación durante otra hora a 60°C, después de lo cual, el análisis de cromatografía de capa delgada indica un consumo completo del 1-bromo-naftalen-3-ol. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se agrega salmuera. La solución resultante se extrae con acetato de etilo. La solución orgánica se lava dos veces con salmuera, y las capas acuosas combinadas se retro-extraen con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan, se secan, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo castaño oleoso se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (97.5:2.5, hexano normal/dietiléter) para proporcionar el compuesto del título anterior como un sólido castaño.

b) Metiléster del ácido oxo-[3-(2-tri-isopropilsililoxi-etoxi)-naftalen-1-il]-acético

A una solución enfriada (-78°C) y agitada de 1.59 gramos del compuesto del paso a) en 15 mililitros de tetrahidrofurano, se le agregan 2.6 mililitros (4.13 milimoles) de una solución 1.6 M de N-BuLi en hexano normal. La mezcla resultante se agita durante 1 hora, y se agrega por goteo una solución de 886 miligramos (7.50 milimoles) de oxalato de dimetilo en 5 mililitros de tetrahidrofurano. Después de agitar la mezcla de reacción durante 30 minutos a -78°C, se calienta a 0°C, y se continúa la agitación a esa temperatura durante 3 horas. Después, se agregan 132 miligramos adicionales (1.12 milimoles) de

oxalato de dimetilo en 1 mililitro de tetrahidrofurano. La agitación se continúa durante 1 hora a 0°C, y la reacción se apaga mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado. Se agrega acetato de etilo, y se separan las capas. La capa orgánica se lava dos veces con salmuera saturada. Las capas acuosas se combinan y se extraen una vez más con acetato de etilo. Las soluciones orgánicas combinadas se secan, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (95:5, hexano normal/dietiléter), para proporcionar el compuesto del título anterior como un aceite amarillo.

c) 3-(1.H.-indol-3-il)-4-[3-(2-tri-isopropilsilanoloxi-etoxi)-naftalen-1-il]-pirrol-2,5-diona

A una solución de 1.070 gramos del compuesto del paso b), y 0.436 gramos (2.50 milimoles) de 2-(1.H.-indol-3-il)-acetamida en 10 mililitros de tetrahidrofurano, se le agregan, a temperatura ambiente, 12.5 mililitros (12.5 milimoles) de una solución 1M de t-BuOK en tetrahidrofurano. Después de que se completa la adición, la mezcla se calienta a 60°C durante 4 horas, y luego se deja enfriar a temperatura ambiente. Se agrega bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava dos veces con salmuera saturada. Las capas acuosas se combinan y se extraen con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combina-

dos se secan, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60:40, hexano normal/acetato de etilo), para proporcionar el compuesto del título anterior como un sólido
 5 rojo-naranja.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.85 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (dd, $J = 7.4, 7.6$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.92 (dd, $J = 7.4, 7.6$ Hz, 1H), 6.44
 10 (dd, $J = 7.4, 7.8$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.03 (dd, $J = 4.3, 4.5$ Hz, 2H), 1.16 - 0.92 (m, 21H); IR (KBr) 3346, 1710 cm^{-1} ; MS (EI, ionización negativa) m/z 553 $[\text{M}-\text{H}]^-$, (EI, ionización positiva) m/z , 574 $[2\text{M} + \text{K} + \text{H}]^{2+}$, 577 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

15

d) 3-(1.H.-indol-3-il)-4-[3-(2-hidroxi-etoxi)-naftalen-1-il]-pirrol-2,5-diona

A una solución enfriada (0°C) y agitada de 807 miligramos (1.45 milimoles) del compuesto del paso c) en 10 mililitros de tetrahidrofurano, se le agregan 4.4 mililitros (4.40 milimoles) de una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. Después de 1 hora, se agrega bicarbonato de sodio acuoso saturado, y la mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava dos veces con sal-
 20 muera saturada. Las capas acuosas se combinan y se extraen con

acetato de etilo. Las soluciones combinadas de acetato de etilo se secan, se filtran y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo), para proporcionar el compuesto del título anterior como un sólido rojo-naranja.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.85 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 7.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.92 (dd, $J = 7.4, 7.6$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 7.4, 7.8$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.92 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.76 (m, 2H); IR (KBr) 1705 cm^{-1} ; MS (EI ionización negativa) m/z 397 $[\text{M}-\text{H}]^-$, (EI, ionización positiva) m/z 418 $[2\text{M} + \text{K} + \text{H}]^{2+}$, 421 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

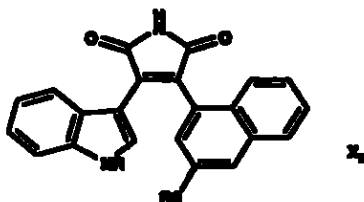
e) 3-(1.H.-indol-3-il)-4-[3-(2-metansulfoniloxi-etoxi)-naftalen-1-il]-pirrol-2,5-diona

Una mezcla de 1.99 gramos (5.00 milimoles) del compuesto del paso d), 2.18 gramos (12.50 milimoles) de anhídrido metansulfónico, y 1.6 mililitros (19.80 milimoles) de piridina en 25 mililitros de tetrahidrofurano, se calienta a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, y se filtra. El filtrado se concentra bajo presión reducida. Luego el producto se cristaliza a partir de dietiléter, se filtra y se lava con una porción de dietiléter, dos porciones de agua, y otra porción de dietiléter. Este procedi-

miento proporciona el compuesto del título anterior como cristales rojos-naranjas.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11.83 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.4, 7.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.92 (dd, $J = 7.4, 7.8$ Hz, 1H), 6.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 3.9, 4.1$ Hz, 2H), 4.39 (m, 2H), 3.21 (s, 3H); MS (EI, ionización negativa) m/z 475 $[\text{M}-\text{H}]^-$, (EI, ionización positiva) m/z 499 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

Los compuestos de la fórmula X_2 :



15

en donde R_3 es como se define en la Tabla 2, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28, pero utilizando los materiales de partida apropiados.

20

TABLA 2

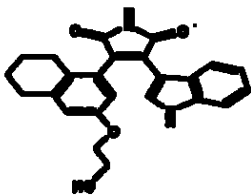
Ejemplo	R ₃	R	Datos M.S.
29	-O-CH ₂ -CH ₂ -(pirrolidin-1-ilo)	H	MH ⁺ 452
30	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) HO-CH ₂ -CH ₂	H	MH ⁺ 456
31	-O-CH ₃	H	(M-H) ⁻ 367
32	OH	H	(M-H) ⁻ 353
33	-O-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	H	MH ⁺ 440
34	-O-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃)-ciclopropilo	H	MH ⁺ 452
35	-O-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃)-ciclopropilo	CH ₃	MH ⁺ 466
36	-O-(CH ₂) ₃ -NH-ciclopropilo	CH ₃	(M+H) ⁺ 452
37	-OCH ₂ 	H	(M+H) ⁺ 438.2 (M-H) ⁻ 436.3
38	-OCH ₂ 	CH ₃	(M+H) ⁺ 452.3
39	(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	(M+H) ⁺ 437 (M-H) ⁻ 435
40	(4-metil-piperazin-1-ilo)	CH ₃	(M+H) ⁺ 451
41	1-piperazinilo	H	(M+H) ⁺ 423 (M-H) ⁻ 421
42	1-piperazinilo	CH ₃	(M+H) ⁺ 437 (M-H) ⁻ 435
43	(4-formil-piperazin-1-ilo)	CH ₃	(M+H) ⁺ 465 (M+Na) ⁺ 487

TABLA 2 (continuación)

44	O-(CH ₂) ₇ (piperidin-1-ilo)	H	(M+H) ⁺ 466
45	O-(CH ₂) ₇ N(CH ₃)(n-Bu)	H	(M+H) ⁺ 468
46	O-(CH ₂) ₇ NH-ciclohexilo	H	(M+H) ⁺ 480
47	O-(CH ₂) ₇ (4-metil-piperidin-1-ilo)	H	(M+H) ⁺ 480
48	O-(CH ₂) ₇ (rac-2-metil-pirrolidin-1-ilo)	H	(M+H) ⁺ 466
49	O-(CH ₂) ₇ (4-hidroxi-piperidin-1-ilo)	H	(M+H) ⁺ 482
50	O-(CH ₂) ₇ ((S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-ilo)	H	(M+H) ⁺ 482
51	O-(CH ₂) ₇ [4-(piperidin-1-il)-piperidin-1-ilo]	H	(M+H) ⁺ 549
52	O-(CH ₂) ₇ (rac-3-hidroxi-piperidin-1-ilo)	H	(M+H) ⁺ 482

Los compuestos de los Ejemplos 48 y 52, que son race-
matos, también se pueden preparar en la forma de enantiómeros
puros **cis** ó **trans**, utilizando los materiales de partida **cis** ó
trans correspondientes. Se aplica lo mismo al isómero **cis** del
Ejemplo 50: también se puede preparar como un racemato o en una
forma **trans** pura.

Ejemplo 53: 3-[3-(2-hidroxi-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-
1-il]-4-(1.H.-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona



La 3-[3-(2-t.butoxi-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-4-(1.H.-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona se trata con tetrahidrofurano/H₂O (5 mililitros, 95/5) a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se vierte en una solución acuosa saturada helada de NaHCO₃, y la suspensión resultante se extrae con acetato de etilo. El compuesto del título puro se obtiene como un polvo naranja después de la purificación sobre gel de sílice utilizando ciclohexano/acetato de etilo (2/1) como la fase móvil. MH⁺: 403 (ES⁺) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.84 (bs, 1H), 10.96 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 1.47 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 8.32 Hz), 7.03 (t, 1H, J = 7.34 Hz), 6.72 (d, 1H, J = 2.44 Hz), 6.67 (t, 1H, J = 7.33 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 2.69 Hz), 6.45 (d, 1H, J = 8.07 Hz), 4.77 (t, 1H, J = 5.38 Hz), 3.87 (m, 2H), 3.62 (q, 2H, J = 5.38 Hz), 2.67 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.36 (m, 2H).

La 3-[3-(2-t.butoxi-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-4-(1.H.-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona, utilizada como material de partida, se prepara como sigue:

a) 8-bromo-6-acetiltetralina

Al AlCl₃ (9.9 gramos, 75 milimoles) se le agrega por goteo 6-acetiltetralina (5.25 gramos, 30 milimoles) bajo agitación mecánica a temperatura ambiente. Después de 20 minutos a

70°C, la reacción se enfría a temperatura ambiente, y se trata en pequeñas porciones con Br₂ (5.76 gramos [= 1.86 mililitros], 36 milimoles) durante un período de 30 minutos. Después de esto, la mezcla se agita durante 60 minutos adicionales a 85°C.

5 Después de enfriarse a temperatura ambiente, y de la adición de agua helada (450 mililitros), el compuesto se extrae con cloruro de metileno, y se purifica sobre gel de sílice utilizando una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo, 2/1 a 1/1, obteniendo el producto como un sólido amarillo pálido.

10

b) Acetato de 8-bromo-tetralin-6-ilo

El compuesto del paso a) (7.28 gramos, 28.75 milimoles) se disuelve en CH₂Cl₂ (60 mililitros). Se agregan dos equivalentes de ácido m-cloroperbenzoico (11.7 gramos, FLUKA 25800, 15 70 por ciento) a temperatura ambiente, y después de la adición de sulfato de sodio (5 gramos), la mezcla de reacción se trata con ácido trifluorometansulfónico (250 microlitros, 2.88 milimoles). La reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 16 horas. Después del control de capa delgada, se agregan ácido 20 M-cloroperbenzoico (2.25 gramos, 11 milimoles), sulfato de sodio (2 gramos), y ácido trifluorometansulfónico (50 microlitros, 0.57 milimoles) a la reacción (dos veces dentro de 6 horas). La capa orgánica se filtra y se extrae tres veces con una solución acuosa de tiosulfito de sodio. El compuesto se pu- 25 rifica sobre gel de sílice utilizando una mezcla de ciclohexa-

no/acetato de etilo, 2/1 a 1/1, obteniendo el producto como un aceite incoloro.

c) 5,6,7,8-tetrahidro-4-bromo-2-naftol

5 El compuesto del baso b) (6.1 gramos, 22.66 milimoles) se agrega a MeOH (200 mililitros) a temperatura ambiente. Se agita metóxido de sodio 1N en metanol (22.7 mililitros) durante 15 minutos. Se agrega Amberlite IR-120 (forma H⁺) a la mezcla, hasta que la mezcla de reacción se hace neutra. El intercambia-
10 dor de iones se filtra, el solvente se evapora, y el producto crudo se aísla sin mayor purificación como un sólido amarillo pálido.

d) 2-(2-t.butoxi-etoxi)-4-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno

15 El compuesto del paso c) (2.8 gramos, 12.33 milimoles) se agrega a tetrahidrofurano (100 mililitros) a temperatura ambiente. Se agrega trifenilfosfina (16.82 gramos, 64.13 milimoles) y (después de 10 minutos), azodicarboxilato de diisopropilo (11.66 mililitros, 59.2 milimoles), y la mezcla se
20 agita durante 14 horas. El solvente se remueve, y el residuo se purifica sobre gel de sílice utilizando ciclohexano (100 por ciento) hasta ciclohexano/cloruro de metileno (1/1) como la fase móvil, obteniendo el producto como un sólido amarillo pálido.

e) Metiléster del ácido 3-(2-t.butoxi-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il-oxo-acético.

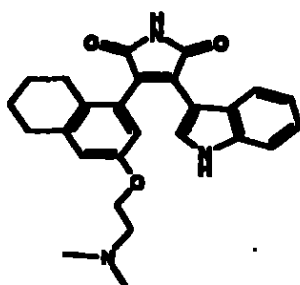
El compuesto del paso d) (2.61 gramos, 7.96 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano seco (70 mililitros) a temperatura ambiente, y se enfría a -70°C . Se agrega por goteo butil-litio (5.5 mililitros, 8.76 milimoles, 1.6 M en hexano) a la mezcla de reacción bajo una atmósfera inerte (argón). Se agrega una solución de oxalato de dimetilo (1.9 gramos, 15.92 milimoles) en 5 mililitros de tetrahidrofurano seco a la mezcla de reacción, y la reacción se calienta hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en una solución reguladora de titrisol (pH de 7), y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca, y el compuesto se purifica sobre gel de sílice utilizando ciclohexano/cloruro de metileno, 1/2, como la fase móvil, obteniendo el producto como un sólido blanco.

f) 3-[3-(2-t.butoxi-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-4-(1.H.-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona

El compuesto del paso e) (1 gramo, 2.99 milimoles), e indol-3-acetamida (270 miligramos, 1.49 milimoles) se agregan a tetrahidrofurano (10 mililitros), y se calientan a reflujo. Se agrega por goteo t-BuOK (6 mililitros, 6 milimoles, 1M en tetrahidrofurano) bajo argón, y la reacción se mantiene a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, y se extrae con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 .

La capa orgánica se seca, y el compuesto se aísla como un sólido naranja después de remover el solvente, sin mayor purificación.

5 **Ejemplo 54:** 3-[3-(2-dimetilamino-etoxi)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-4-(1.H.-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona



10

El compuesto del Ejemplo 53 (380 miligramos, 0.94 milimoles) se suspende en cloruro de metileno (20 mililitros) conteniendo 225 microlitros de piridina (2.8 milimoles). Después de la adición de anhídrido metansulfónico (393 miligramos, 2.26 milimoles), la mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 14 horas. La reacción se extrae con HCl 1N en agua, la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se disuelve en tetrahidrofurano, y luego se trata con una solución acuosa de dimetilamina (2.5 mililitros). Después de 96 horas, el solvente se remueve, y se obtiene el compuesto del título puro como un polvo naranja después de la cromatografía en gel de sílice (metanol/acetato de etilo, 1/1 como la fase móvil).

15

20

25

MH⁺: 430 (ES⁺)

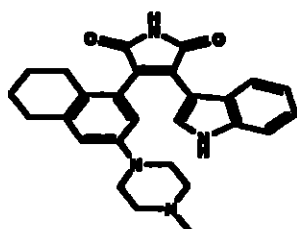
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.87 (bs, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.98 (t, 1H, J = 0.40 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 8.07 Hz), 7.05 (t, 1H, J = 7.34 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 2.44 Hz), 6.68 (t, 1H, J = 7.33 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 2.69 Hz), 6.44 (d, 1H, J = 8.07 Hz), 3.98 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.12 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.41 (m, 2H).

10 **Ejemplo 55A:** 3-(1.H.-indol-3-il)-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-pirrol-2,5-diona

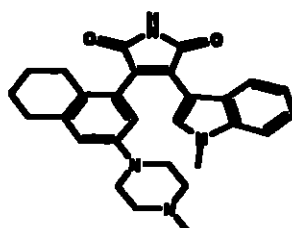
El compuesto del título se prepara condensando la 2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-acetamida con metiléster del ácido (1.H.-indol-3-il)-oxo-
15 acético, en analogía con el Ejemplo 53 (paso f). MH⁺: 441 (ES⁺).

Ejemplo 55B: 3-(1-metil-1.H.-indol-3-il)-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-pirrol-2,5-diona

20 El compuesto del título se prepara condensando la 2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-acetamida con metiléster del ácido (1-metil-1.H.-indol-3-il)-oxo-acético, en analogía al Ejemplo 53 (paso f). MH⁺: 455 (ES⁺).



Ejemplo 55A



Ejemplo 55B

La 2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-acetamida, utilizada como material de partida, se prepara como sigue:

a) 5-bromo-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno

El 5,6,7,8-tetrahidro-4-bromo-2-naftol (7 gramos, 30.8 milimoles; paso c) del Ejemplo 29), se disuelve en acetona seca (100 mililitros), y se trata con K_2CO_3 (15 gramos, 0.11 moles), y yoduro de metilo (7.25 mililitros, 0.13 milimoles). La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante la noche. Después de la filtración y de la remoción del solvente, el residuo se purifica sobre gel de sílice (cloruro de metileno/ciclohexano, 1/1), proporcionando el compuesto como un sólido blanco.

20

b) Etiléster del ácido (3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-acético

A una solución del compuesto del paso a) (2.75 gramos, 11.4 milimoles) en dimetilformamida (110 mililitros), y $ZnBr_2$ (3.4 gramos, 14.8 milimoles), se le agregan acetato de α -

25

(tributylestanilo) (5.5 gramos, 14.8 milimoles), y dicloro-bis(tri-O-tolilfosfina)-paladio. La reacción se mantiene bajo argón a 80°C durante la noche. La dimetilformamida se remueve bajo presión reducida, y el residuo crudo se disuelve en acetato de etilo, y se extrae con NaHCO₃ acuoso (6 por ciento). La
5 capa orgánica se seca, se concentra y se purifica sobre gel de sílice (cloruro de metileno/ciclohexano, 1/1), proporcionando el compuesto puro.

10 c) Etiléster del ácido (3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-acético

La DL-metionina (1.11 gramos, 7.5 milimoles), y el compuesto del paso b), se disuelven en ácido metansulfónico (9 mililitros), y se mantienen a temperatura ambiente durante la
15 noche. La reacción se vierte en una solución saturada helada de NaCl, y se extrae tres veces con cloruro de metileno. La capa orgánica se seca, se concentra, y se purifica sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol, 95/5), proporcionando el compuesto puro.

20

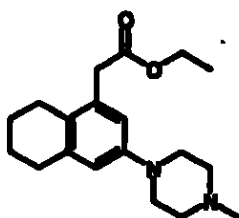
d) Etiléster del ácido (3-trifluorometansulfonilo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il)-acético

A una solución del compuesto del paso c) (940 miligramos, 4 milimoles) en piridina (2 mililitros), se le agrega an-
25 hídrido trifluorometansulfónico (720 microlitros, 4.4 milimo-

les) a 0°C. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vierte en agua helada, y se extrae tres veces con dietiléter. La capa orgánica se seca, se concentra y se purifica sobre gel de sílice (cloruro de metileno), proporcionando el compuesto.

e) Etiléster del ácido [3-(4-metil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-acético

10



A una solución del compuesto del paso d) (0.5 gramos, 1.36 milimoles) en tetrahidrofurano seco (10 mililitros), se le agregan K_3PO_4 (405 miligramos, 1.90 milimoles), N-metilpiperazina (180 microlitros, 163 milimoles), tris(dibencilidenacetonaacetona)-dipaladio (0) (60 miligramos, 0.07 milimoles), y 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (21 miligramos, 0.07 milimoles), bajo argón. La reacción se mantiene bajo argón a 80°C durante 24 horas. Después de la filtración, se remueve la dimetilformamida bajo presión reducida, y el residuo crudo se purifica sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol, 95/5), proporcionando el compuesto puro.

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.68 (d, 1H, $J = 2.44$ Hz), 6.59 (d,

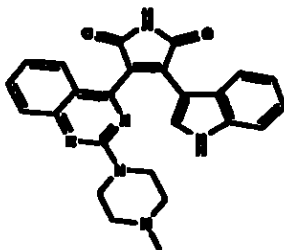
1H, J = 2.20 Hz), 4.15 (q, 2H, J = 7.34 Hz), 3.55 (s, 2H), 3.17 (t, 4H, J = 5.13 Hz), 2.75 (t, 2H, J = 5.87 Hz), 2.60 (t, 2H, J = 6.11 Hz), 2.57 (t, 4H, J = 4.90 Hz), 2.35 (s, 3H), 1.77 (m, 4H), 1.25 (t, 3H, J = 7.10 Hz).

5

f) 2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-il]-acetamida

Una solución del compuesto del paso e) (394 miligramos, 1.2 milimoles) en metanol/NH₃ (4 molar), se transfiere a una autoclave, y se mantiene a 120°C durante 48 horas. Después de enfriarse, la reacción se concentra, y el residuo crudo se purifica sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol, 90/105), proporcionando el compuesto del título puro.

15 **Ejemplo 56:** 3-(1.H.-indol-3-il)-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona



20

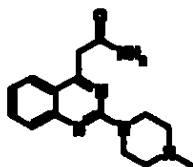
La 2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-acetamida (213 miligramos, 0.75 milimoles), y el metiléster del ácido 3-indolglioxílico (167 miligramos, 1.1 equivalentes), se disuelven en tetrahidrofurano (15 mililitros). A la suspensión se le agrega por goteo t-BuOK 1.0 M a 0°C en tetrahidrofurano

25

(2.25 mililitros, 3.0 equivalentes). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agregan una segunda porción de glioxalato (30 miligramos, 0.2 equivalentes) y t-BuOK (0.5 mililitros), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agrega AcOEt, y la fase orgánica se lava con NaHCO₃ acuoso 1.0 M y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación (Et₂O/MeOH/NH₄OH acuoso/, 90:10:1), para proporcionar el compuesto del título como un polvo naranja-rojo. ESI-MS: 437 [M-H]⁺;

¹H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 2.13 (s, 3H), 2.16 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 6.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 7.8, 7.4 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.6, 7.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 7.8, 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.73 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 11.29 (br s, 1H), 12.01 (br s, 1H);

La 2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-acetamida:



utilizada como material de partida, se puede preparar como sigue:

a) A una suspensión de 1H,3H-quinazolin-2,4-diona (10.0 gramos, 61.7 milimoles) en POCl₃ (37.0 mililitros), se le agrega por goteo N,N-dimetilanilina (7.8 mililitros, 1.0 equivalente). La mezcla se calienta a 110°C, y se mantiene a refl-

jo durante 35 horas. La solución se enfría a temperatura ambiente, y se vierte sobre una mezcla de hielo-agua. El precipitado se filtra y se lava con H_2O . El sólido se vuelve a disolver en $AcOEt$, y se lava con H_2O y salmuera. La fase orgánica se seca
5 sobre Na_2SO_4 , y se evapora para proporcionar la 2,4-dicloro-quinazolina cruda, la cual se puede recrystalizar a partir de tolueno/pentano. EI-MS: 198 $[M-H]^+$, 163 $[M-Cl]^+$;

b) El acetoacetato de etilo (5.08 mililitros, 2.0 equivalentes) disuelto en tetrahidrofurano (25 mililitros), se
10 agrega por goteo a una suspensión de NaH (60 por ciento, 1.04 gramos, 1.3 equivalentes) en tetrahidrofurano (25 mililitros) a $0^\circ C$. La solución se agita durante 30 minutos a $0^\circ C$, y el solvente se evapora. El residuo se vuelve a disolver en tolueno (125 mililitros), y se agrega 2,4-dicloro-quinazolina (4.0 gra-
15 mos, 20.0 milimoles). La mezcla se agita durante 30 minutos a reflujo, y se evapora el tolueno. El residuo oleoso se vuelve a disolver en NH_4OH acuoso al 25 por ciento (80 mililitros), y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Todos los materiales volátiles se evaporan, y el residuo se recupera en $AcOEt$
20 (80 mililitros). La suspensión se calienta a reflujo durante 15 minutos, se enfría a $0^\circ C$, y se filtra para proporcionar la 2-(2-cloro-quinazolin-4-il)-acetamida como un sólido blanco.

EI-MS: 221 $[M]^+$ 178; IR (KBr) ν_{max} 3302, 3138, 1681, 1542, 1388, 1287, 948, 771;

25 ^1H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 4.21 (s, 2H), 7.24 (br s, 1H), 7.75-

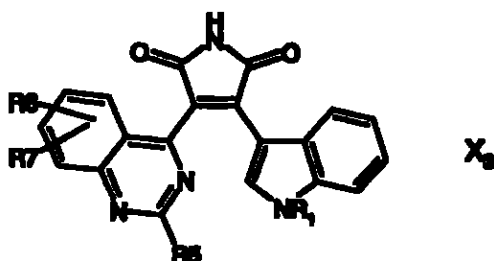
7.84 (m, 2H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

c) La 2-(2-cloro-quinazolin-4-il)-acetamida (221 miligramos, 1.0 milimoles) se disuelve en 1-metil-2-pirrolidinona (2.0 mililitros), y se agrega N-metilpiperazina (555 microlitros, 5.0 equivalentes). La mezcla se calienta durante 45 minutos a 50°C. Se agrega AcOEt, y la suspensión se filtra para proporcionar la 2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-acetamida como un sólido blanco.

ESI-MS: 284 [M-H]⁺, 241; ¹H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 2.24 (s, 3H), 2.40 (m, 4H), 3.86 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 7.12 (br s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.2, 7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.72 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H);

Los compuestos de la fórmula X₃:

15



20 en donde R₁, R₅, R₆, y R₇ son como se definen en la siguiente Tabla 3, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 56, pero utilizando los materiales de partida apropiados. Los compuestos se pueden convertir en la sal de acetato como se da a conocer para el compuesto del Ejemplo 56, en
25 donde sea apropiado.

TABLA 3

Ejemplo	R ₅	R ₁	R ₆ (posición 7 u 8)	R ₇ (posición 5 ó 6)	Datos M.S.
5 57	-OCH ₃	H	H	H	M ⁺ 370 (EI)
58	-N(CH ₃) ₂	H	H	H	M ⁺ 383 (EI)
59	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂		H	H	(M-H) ⁻ 426 (ES ⁻)
60	-O-CH ₂ -CH ₂ -OH	H	H	H	(M-H) ⁻ 399 (ES ⁻)
61	-HN-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	H	H	(M-H) ⁻ 425 (ES ⁻)
10 62	-O-(1-metil-piperidin-4-ilo)	H	H	H	(M-H) ⁻ 452 (ES ⁻)
63	-O-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	H	H	H	(M+H) ⁺ 442 (ES ⁺)
64	-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	H	H	(M-H) ⁻ 439 (ES ⁻)
65	-(4-metil-piperazin-1-il)	H	7-OCH ₃	H	(M-H) ⁻ 467 (ES ⁻)
66	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	8-CH ₃	H	(M-H) ⁻ 451 (ES ⁻)
15 67	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	7-OCH ₃	6-OCH ₃	(M-H) ⁻ 497 (ES ⁻)
68	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	H	6-Cl	(M-H) ⁻ 471 (ES ⁻)
69	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	7-Cl	H	(M-H) ⁻ 471 (ES ⁻)
70	1-piperazinilo	H	H	H	(M-H) ⁻ 423 (ES ⁻)
71	morfolin-4-ilo	H	H	H	(M-H) ⁻ 424 (ES ⁻)
20 72	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	H	6-CH ₃	(M-H) ⁻ 451 (ES ⁻)
73	-[4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-ilo]	H	H	H	(M-H) ⁻ 467 (ES ⁻)
74	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	H	6-F	M ⁺ 456 (EI)
75	(cis) 3,5-dimetil-1-piperazinilo	H	H	H	(M-H) ⁻ 451 (ES ⁻)
76	-4-N-(piridin-4-il)-1-piperazinilo	H	H	H	(M-H) ⁻ 500 (ES ⁻)

TABLA 3 (continuación)

	77	(rac.) 3-metil-piperazin-1-ilo	H	H	H	(M-H) ⁺ 437 (ES ⁻)
	78	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	H	6-OCH ₃	(M-H) ⁺ 467 (ES ⁻)
5	79	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	H	6-OH	MH ⁺ 455
	80	-(4-bencil-piperazin-1-ilo)	H	H	H	MH ⁺ 515
	81	(trans) 2,5-dimetil-1-piperazinilo	H	H	H	MH ⁺ 453
	82	-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-ilo]	H	H	H	MH ⁺ 496
10	83	4-fenil-piperazin-1-ilo	H	H	H	(M-H) ⁺ 499
	84	4-etil-piperazin-1-ilo	H	H	H	MH ⁺ 453
	85	4-isopropil-piperazin-1-ilo	H	H	H	M ⁺ 466
	86	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	7-F	H	MH ⁺ 457
	87	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	CH ₃	H	6-Cl	MH ⁺ 487
15	88	1-piperazinilo	CH ₃	H	6-Cl	MH ⁺ 473
	89	(cis) 3,5-dimetil-piperazin-1-ilo	H	H	6-Cl	MH ⁺ 487
	90	(cis) 3,5-dimetil-1-piperazinilo	CH ₃	H	6-Cl	MH ⁺ 501
	91	(cis) 3,4,5-trimetil-1-piperazinilo	H	H	6-Cl	MH ⁺ 501
	92	(cis) 3,4,5-trimetil-1-piperazinilo	CH ₃	H	6-Cl	MH ⁺ 515
20	93	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	H	H	5-CH ₃	MH ⁺ 453
	94	-(4-etil-piperazin-1-ilo)	H	H	6-Cl	MH ⁺ 487
	95	-(4-isopropil-1-piperazin-1-ilo)	H	H	6-Cl	MH ⁺ 501
	96	-(4-etil-piperazin-1-ilo)	CH ₃	H	6-Cl	MH ⁺ 501
25	97	-(4-isopropil-piperazin-1-ilo)	CH ₃	H	6-Cl	MH ⁺ 515

TABLA 3 (continuación)

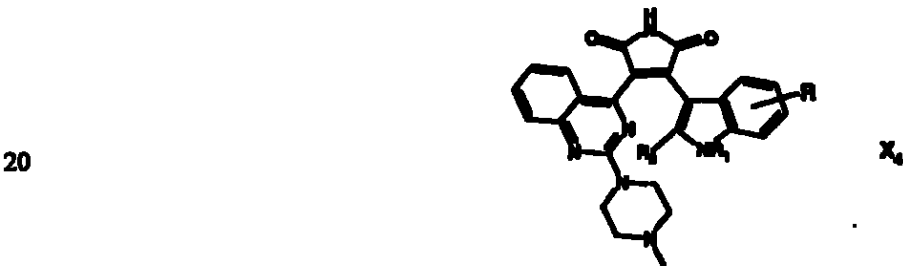
5	98	-(4-ciclopropil-piperazin-1-ilo)	H	H	H	MH ⁺ 465
	99	-(4,7-diaza-espiro[2.5]oct-7-ilo)	H	H	H	MH ⁺ 451, MN ⁺ 473
	100	-(4,7-diaza-espiro[2.5]oct-7-ilo)	CH ₃	H	H	MH ⁺ 465, MK ⁺ 503
	101	-(4-ciclopropil-piperazin-1-ilo)	CH ₃	H	H	MH ⁺ 479
	102	-(4-metil-4,7-diaza-espiro[2.5]oct-7-ilo)	H	H	H	MH ⁺ 465
10	103	-(4-metil-3,3-dietil-piperazin-1-ilo)	H	H	H	MH ⁺ 495
	104	-(4-metil-4,7-diaza-espiro[2.5]oct-7-ilo)	CH ₃	H	H	MH ⁺ 479; MN ⁺ 501
	105	-(4-metil-3,3-dietil-piperazin-1-ilo)	CH ₃	H	H	MH ⁺ 509
	106	-4-(1-metil-ciclopropil)-1-piperazinilo	H	H	H	MH ⁺ 479
	107	-4-(1-metil-ciclopropil)-1-piperazinilo	CH ₃	H	H	MH ⁺ 493; MN ⁺ 515
15	108	1-piperazinilo	CH ₃	H	H	MH ⁺ 439
	109	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	CH ₃	H	H	(M+H) ⁺ 453
	110	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	2-hidroxi-etilo	H	6-Cl	(M+H) ⁺ 517
20	111	(4-N-metil-1-homopiperazinilo)	H	H	6-Cl	(M+H) ⁺ 487
	112	-(4-t-butil-piperazin-1-ilo)	H	H	6-Cl	(M+H) ⁺ 515
	113	3-metil-piperazin-1-ilo	CH ₃	H	6-Cl	(M+H) ⁺ 487
	114	-(4-t-butil-piperazin-1-ilo)	CH ₃	H	6-Cl	(M+H) ⁺ 519
	115	-(4-metil-4,7-diaza-espiro[2.5]oct-7-ilo)	CH ₃	H	6-Cl	(M+H) ⁺ 499

TABLA 3 (continuación)

	116	3-R-metil-piperazin-1-ilo	CH ₃	H	6-Cl	(M+H) ⁺ 487
	117	3-S-metil-piperazin-1-ilo	CH ₃	H	6-Cl	(M+H) ⁺ 487
	118	3,3-dimetil-1-piperazinilo	CH ₃	H	6-Cl	(M+H) ⁺ 501
	119	3,3-dimetil-1-piperazinilo	H	H	6-Cl	(M+H) ⁺ 487
	120	3,3-dimetil-1-piperazinilo	CH ₃	H	H	(M+H) ⁺ 467
5	121	3,3-dimetil-1-piperazinilo	H	H	H	(M-H) ⁻ 451
	122	-(4-metil-piperazin-1-ilo)	2-(CH ₃) ₂ N- etilo	H	6-Cl	(M+H) ⁺ 544

El compuesto del Ejemplo 77, que es un racemato, también se puede preparar en la forma del enantiómero puro **cis** ó **trans**, utilizando los materiales de partida **cis** ó **trans** correspondientes. Se aplica lo mismo a los isómeros **cis** de los Ejemplos 75, y 89 a 92, y al isómero **trans** del Ejemplo 81: también se pueden preparar como un racemato o en una forma **trans** ó **cis** pura, respectivamente, utilizando los materiales de partida correspondientes. Los compuestos de los Ejemplos 116 y 117 también se pueden preparar como un racemato, o en la forma del isómero S ó R correspondiente.

Los compuestos de la fórmula X₄:



en donde R, R₁, y R₂ son como se definen en la siguiente Tabla 4, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 56, pero utilizando el metiléster del ácido (1.H.-indol-3-il)-oxo-acético apropiadamente sustituido.

25

TABLA 4

	Ejemplo	R	R₁	R₂	Datos M.S. (ESI-MS)
	123	4-F	H	H	457 [M+H] ⁺
5	124	4-OMe	H	H	469 [M+H] ⁺
	125	5-F	H	H	457 [M+H] ⁺
	126	5-OMe	H	H	469 [M+H] ⁺
	127	5-Cl	H	H	473 [M+H] ⁺
	128	6-F	H	H	457 [M+H] ⁺
10	129	7-F	H	H	457 [M+H] ⁺
	130	6-OCH ₃	H	H	469 [M+H] ⁺
	131	6-Cl	H	H	473,475 [M+H] ⁺
	132	5-Br	H	H	517, 519 (M ⁺)
	133	4-CH ₃	H	H	453 [M+H] ⁺
15	134	4-Cl	H	H	473, 475 [M+H] ⁺
	135	5-CH ₃	H	H	453 [M+H] ⁺
	136	7-Br	H	H	517, 519 (M ⁺)
	137	7-Cl	H	H	473, 475 [M+H] ⁺
	138	6-CH ₃	H	H	453 [M+H] ⁺
20	139	7-CH ₃	H	H	453 [M+H] ⁺
	140	7-OCH ₃	H	H	469 [M+H] ⁺
	141	4-Br	H	H	517, 519 [M+H] ⁺
	142	6-Br	H	H	517, 519 [M+H] ⁺
25	143	H	CH ₃	CH ₃	MH ⁺ 467

TABLA 4 (continuación)

5

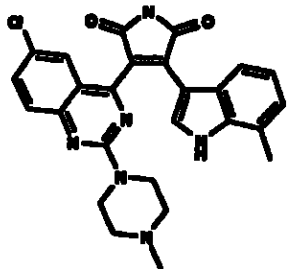
144	H	H	CH ₃	MH ⁺ 453
145	5-OH	H	H	MH ⁺ 455
146	5-NO ₂	H	H	MH ⁺ 484
147	5-NHCH ₃	H	H	MH ⁺ 468
148	5-NH ₂	H	H	MH ⁺ 454

Ejemplos 149A y 149B:

10

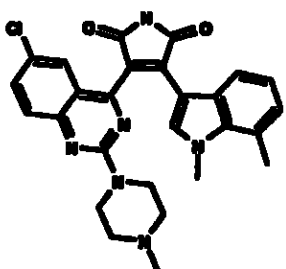
Los compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 56, pero utilizando el metiléster del ácido (1.H.-indol-3-il)-oxo-acético apropiadamente sustituido.

15



Ejemplo 149A

M⁺ 486



Ejemplo 149B

M⁺ 500

20

El metiléster del ácido (7-fluoro-1.H.-indol-3-il)-oxo-acético, utilizado como material de partida, se puede preparar como sigue:

25

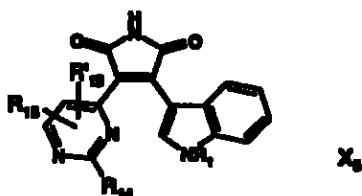
El 7-fluoroindol (0.147 gramos, 1.09 milimoles) se disuelve en tetrahidrofurano seco (5 mililitros), y la solución se enfría a 0°C. Se agrega una solución de cloruro de oxalilo

2M en diclorometano (0.65 mililitros, 1.31 milimoles), y la mezcla se agita durante 10 minutos adicionales a 0°C, y luego durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfría a 0°C, y se agrega metanol (10 mililitros). La mezcla se agita
 5 durante 18 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla se evapora a sequedad bajo presión reducida, el residuo sólido se lava con una mezcla de acetato de etilo:hexano (1:1), y se seca bajo un alto vacío para proporcionar el metiléster del ácido (7-fluoro-1.H.-indol-3-il)-oxo-acético. El producto se
 10 utiliza sin mayor purificación.

ESI-MS: 220 [M-H]⁺.

El metiléster del ácido (1.H.-indol-3-il)-oxo-acético sustituido correspondiente, utilizado como material de partida en la preparación de los Ejemplos 123-148, se preparó de una
 15 manera análoga, a partir de los indoles correspondientes.

Los compuestos de la fórmula X₅:



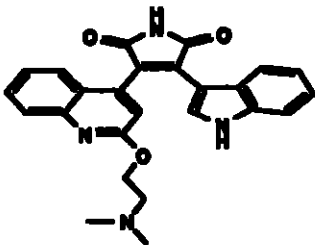
20

en donde R, R₁, y R₂ son como se definen en la siguiente Tabla 5, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 56, pero utilizando el metiléster del ácido (1.H.-
 25 indol-3-il)-oxo-acético apropiadamente sustituido.

TABLA 5

Ejemplo	R ₁₄	R ₁₃	R' ₁₃	R ₁	Datos M.S.
150	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	H	H	H	[M+H] ⁺ 389
151	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	H	H	CH ₃	[M+H] ⁺ 403
152	-3,5-dimetil-1-piperazinilo	H	H	H	[M+H] ⁺ 403
153	-3,5-dimetil-1-piperazinilo	H	H	CH ₃	[M+H] ⁺ 417
154	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	5-CH ₃	H	H	[M+H] ⁺ 403
155	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	5-CH ₃	H	CH ₃	[M+H] ⁺ 417
156	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	6-CH ₃	H	H	[M+H] ⁺ 403
157	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	6-CH ₃	H	CH ₃	[M+H] ⁺ 417
158	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	6-CH ₃	5-CH ₃	CH ₃	[M+H] ⁺ 431
159	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	6-CH ₃	5-CH ₃	H	[M+H] ⁺ 417
160	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	5-Cl	H	CH ₃	[M+H] ⁺ 437
161	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	5-Cl	H	H	[M+H] ⁺ 423

Ejemplo 162: 3-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-quinolin-4-il]-4-(1.H.-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona



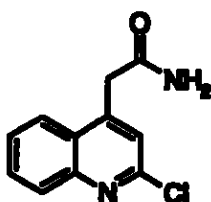
La 2-(2-cloro-quinolin-4-il)-acetamida (110 miligra-

mos, 0.5 milimoles), 3-indolglioxilato de metilo (102 miligramos, 0.5 milimoles), y N,N-dimetilaminoetanol (508 microlitros, 10 equivalentes), se disuelven en tetrahidrofurano seco (5.0 mililitros) a 0°C. Se agrega t-BuOK 1.0M (2.5 mililitros, 5 equivalentes), y la reacción se agita a 80°C durante la noche. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con AcOEt (20 mililitros), y se lava con H₂O (10 mililitros) y salmuera (5 mililitros). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación (AcOEt/EtOH/NH₄OH al 28 por ciento, 90:9:1), para proporcionar un polvo rojo, el cual se puede recristalizar a partir de CH₂Cl₂/Et₂O, para dar el compuesto del título puro.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 2.20 (s, 6H), 2.67 (m, 2H), 4.51 (m, 2H), 6.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 11.20 (br s, 1H), 11.92 (br s, 1H);

ES-MS: 427 [M+H]⁺.

La 2-(2-cloro-quinolin-4-il)-acetamida:



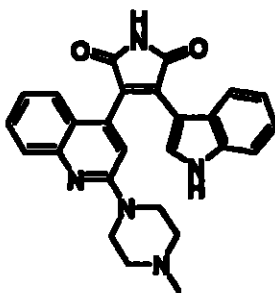
utilizada como material de partida, se puede preparar como sigue:

a) El metiléster del ácido 2-(2-cloro-quinolin-4-il)-acético se puede preparar como se da a conocer en la Patente Europea Número EP-A1-0,364,327, y en *Indian J. Chem.* 1994, 33B, 747-751.

b) El metiléster del ácido 2-(2-cloro-quinolin-4-il)-acético (100 miligramos, 0.42 milimoles), se suspende en NH_4OH al 28 por ciento (2.0 mililitros). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evapora para proporcionar la 2-(2-cloro-quinolin-4-il)-acetamida como un sólido.

^1H RMN (DMSO, 300 MHz) δ 3.88 (s, 2H), 7.16 (br s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.4, 7.5$ Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.4, 7.5$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

Ejemplo 163: 3-(1.H.-indol-3-il)-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolin-4-il]-pirrol-2,5-diona



20

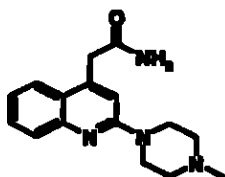
25

La 2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolin-4-il]-acetamida (200 miligramos, 0.70 milimoles), y 3-indolglioxalato de metilo (143 miligramos, 0.70 milimoles), se disuelven en dimetilformamida (7.0 mililitros) a 0°C. Se agrega t-BuOK 1.0M (3.52 mililitros, 5 equivalentes), y la reacción se agita a 80°C durante la noche. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con CH₂Cl₂ (40 mililitros), y se lava con H₂O (10 mililitros dos veces) y salmuera (5 mililitros). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación (AcOEt/H₂O/AcOH 7:1:1), para proporcionar la sal de acetato. La sal se vuelve a disolver en AcOEt (20 mililitros), y se lava con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mililitros dos veces). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, y se evapora para proporcionar el compuesto del título como un polvo rojo.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 2.22 (s, 3H), 2.37 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 6.63 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95-7.05 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 10.77 (br s, 1H), 11.48 (br s, 1H);

ES-MS: 438 [M+H]⁺.

La 2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolin-4-il]-acetamida:



utilizada como material de partida, se puede preparar como sigue:

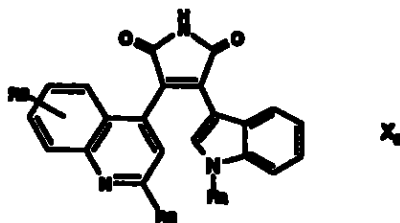
La 2-(2-cloro-quinolin-4-il)-acetamida (500 miligramos, 2.27 milimoles) se disuelve en 1-metil-2-pirrolidinona (3.0 mililitros). Se agrega N-metilpiperazina (1.3 mililitros, 5 equivalentes), y la reacción se agita a 80°C durante 48 horas. Se agrega AcOEt (20 mililitros), y el precipitado se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación (AcOEt/EtOH/NH₄OH al 28 por ciento, 80:18:1), para proporcionar la 2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-quinolin-4-il]-acetamida como un sólido.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 2.25 (s, 3H), 2.47 (m, 4H), 3.67 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 7.00 (br s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H);

ES-MS: 285 [M+H]⁺.

Los compuestos de la fórmula X₆:

20



25

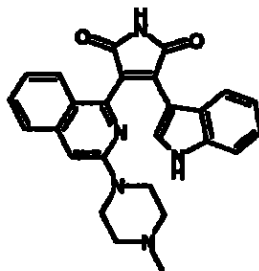
en donde R₈ y R₉ son como se definen en la siguiente Tabla 6, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 162 ó 163, pero utilizando los materiales de partida apropiados.

TABLA 6

	Ejemplo	R ₁	Posición-R ₂	R ₂	Datos M.S.
	164	Cl	H	H	374 (M+H) ⁺
5	165	-OCH ₃	6-CH ₃	H	384 (M+H) ⁺
	166	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	6-CH ₃	H	441 (M+H) ⁺
	167	-O-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	6-CH ₃	H	455 (M+H) ⁺
	168	-OCH ₃	H	H	370 (M+H) ⁺
	169	-OCH ₃	7-CH ₃	H	384 (M+H) ⁺
10	170	-O-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	7-CH ₃	H	441 (M+H) ⁺
	171	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	7-CH ₃	H	452 (M+H) ⁺
	172	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	7-CH ₃	CH ₃	466 (M+H) ⁺
	173	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	H	CH ₃	438 (M+H) ⁺
	174	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	6-CH ₃	H	452 (M+H) ⁺
15	175	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	6-CH ₃	CH ₃	466 (M+H) ⁺
	176	-(4-N-ciclopentil)-1-piperazinilo	H	CH ₃	506 (M+H) ⁺
	177	-(4-N-ciclopentil)-1-piperazinilo	H	H	492 (M+H) ⁺
	178	-(4-N-3-hidroxipropil)-1-piperazinilo	H	H	482 (M+H) ⁺
20	179	-(4-N-3-dimetilamino-propilo)	H	H	509 (M+H) ⁺
	180	-(4-N-pirimidin-2-il)-1-piperazinilo	CH ₃	H	516 (M+H) ⁺

Ejempl 181: 3-(1.H.-indol-3-il)-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-
isoquinolin-1-il]-pirrol-2,5-diona

5



La 3-(3-cloro-isoquinolin-1-il)-4-(1.H.-indol-3-il)-
10 pirrol-2,5-diona (110 miligramos, 0.30 milimoles) se suspende
en N-metilpiperazina (2.5 mililitros), y se mantiene a 130°C
durante 24 horas. El exceso de N-metilpiperazina se remueve en
un alto vacío a 60°C, y el residuo se disuelve en acetato de
etilo, y se extrae con H₂O acuosa 0.5N. La fase acuosa naranja
15 profundo se ajusta a un pH de 9 con NaOH 1N, y se extrae con
acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se seca con
Na₂SO₄, se concentra y se purifica sobre gel de sílice utilizan-
do cloruro de metileno/metanol/ácido acético al 50 por ciento
(9/1/0.25) como la fase móvil. Las fracciones con el compuesto
20 del título se recolectan y se extraen con una solución acuosa
de NaHCO₃ (6 por ciento). La fase orgánica se separa, se seca
con Na₂SO₄, y se concentra para dar el compuesto del título puro
como un polvo naranja. MH⁺: 438 (ES⁺) ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ
11.88 (s, 1H), 11.14 (amplia, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 (d, 1H, J
25 = 8.56 Hz), 7.65 (d, 1H, J = 9.05 Hz), 7.45 (t, 1H, J = 8.07

Hz), 7.31 (d, 1H, $J = 8.07$ Hz), 7.08 (s, 1H, $J = 8.33$ Hz), 7.08 (t, 1H, $J = 8.31$ Hz), 6.94 (t, 1H, $J = 8.07$ Hz), 8.50 (t, 1H, $J = 7.34$ Hz), 6.16 (d, 1H, $J = 8.07$ Hz), 3.53 (m, 4H), 2.30 (m, 4H), 2.14 (s, 3H).

5

La 3-(3-cloro-isoquinolin-1-il)-4-(1.H.-indol-3-il)-pirrol-2,5-diona, utilizada como material de partida, se puede preparar como sigue:

a) El etiléster del ácido (3-cloro-isoquinolin-1-il)-acético se puede preparar como es dado a conocer por T. Kametani y colaboradores en Chem. Pharm. Bull., 15(5), 704 (1967).

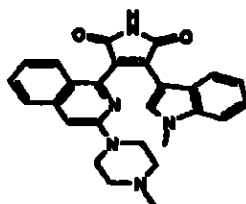
b) El etiléster del ácido (3-cloro-isoquinolin-1-il)-acético (2.5 gramos, 10 milimoles) se disuelve en NH_3 4N/MeOH (50 mililitros). La solución se transfiere a una autoclave, y se mantiene a 120°C durante 48 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se remueve el solvente, y el producto crudo resultante se purifica sobre gel de sílice utilizando cloruro de metileno (100 por ciento) $\rightarrow$ cloruro de metileno/metanol (95/5) como eluyente, proporcionando la 2-(3-cloro-isoquinolin-1-il)-acetamida como un sólido amarillo pálido.

c) Se agregan 2-(3-cloro-isoquinolin-1-il)-acetamida (440 miligramos, 2.5 milimoles), y 3-indolglioxalato de metilo (1.0 gramos, 5 milimoles) a tetrahidrofurano (10 mililitros), y se calientan a reflujo. Se agrega por goteo t-BuOK (10 milili-

tros, 10 milimoles, 1M en tetrahidrofurano) bajo argón, y la reacción se mantiene a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, y se extrae con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y el compuesto se aísla después de su tratamiento con dietiléter y de su filtración, como un sólido naranja. MH^+ : 375 (ES^+).

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (s, 1H), 11.30 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, $J = 8.32$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 8.56$ Hz), 7.75 (t, 1H, $J = 8.33$ Hz), 7.50 (t, 1H, $J = 8.33$ Hz), 7.32 (d, 1H, $J = 8.07$ Hz), 6.92 (t, 1H, $J = 8.07$ Hz), 6.48 (t, 1H, $J = 7.33$ Hz), 5.96 (d, 1H, $J = 8.07$ Hz).

Ejemplo 182: 3-(1-metil-1H-indol-3-il)-4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-isoquinolin-1-il]-pirrol-2,5-diona



20

La 2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-isoquinolin-1-il]-acetamida (710 miligramos, 2.5 milimoles), y (1-metilindolil)-3-glioxalato de metilo (1.1 gramos, 5 milimoles), se hacen reaccionar en tetrahidrofurano en la presencia de $t\text{-BuOK}$ a reflujo de acuerdo con el procedimiento dado a conocer en el Ejemplo

181 c) anterior. El compuesto del título se aísla como se da a conocer en el Ejemplo 181 c). MH^+ : 452 (ES^+).

La 2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-isoquinolin-1-il]-acetamida, utilizada como material de partida, se puede preparar como sigue:

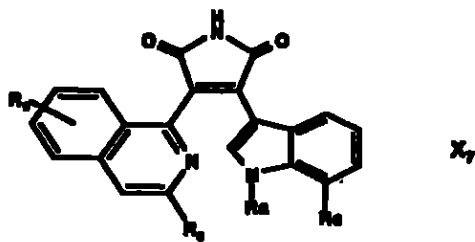
a) Se disuelve etiléster del ácido (3-cloro-isoquinolin-1-il)-acético (13 gramos, 50 milimoles) en dioxano (150 mililitros) bajo argón. A esta solución se le agregan BINAP (1.3 gramos, 2 milimoles), acetato de paladio(II) (1.3 gramos, 4 milimoles), N-metilpiperazina (11 mililitros, 0.1 moles), y t-BuONa (5.4 gramos, 55 milimoles) (bajo argón), y la reacción se mantiene a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriarse, la reacción se diluye con cloruro de metileno (300 mililitros), y se extrae con HCl acuoso 0.5N (300 mililitros). Después de la filtración, la fase acuosa se ajusta a un pH de 8.5 con bicarbonato de sodio sólido, y se extrae con cloruro de metileno (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se secan (Na_2SO_4) y se concentran. El producto crudo resultante se purifica sobre gel de sílice utilizando cloruro de metileno (100 por ciento) → cloruro de metileno/metanol (90/10) como eluyente, obteniendo el producto como un sólido amarillo pálido.

b) A una solución del etiléster del ácido [3-(4-metil-piperazin-1-il)-isoquinolin-1-il]-acético (1.7 gramos, 5.4 milimoles) en dimetilformamida, se le agrega formamida (0.72 mililitros, 18.1 milimoles) bajo argón. Después de calen-

tar a 100°C, se agrega MeONa 5.4N en metanol (1 mililitro) en 10 porciones (de 0.1 mililitros cada una) durante un período de 45 minutos. Después de 60 minutos a 100°C, la reacción se enfría a temperatura ambiente, y se diluye con isopropanol (100 mililitros). Los solventes se remueven bajo presión reducida, el residuo se disuelve en acetato de etilo, y se extrae con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (5 por ciento). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra. El producto crudo resultante se purifica sobre gel de sílice utilizando cloruro de metileno/metanol (90/10 → 80/20) como eluyente, obteniendo el producto como un sólido blanco.

Los compuestos de la fórmula X₇:

15



en donde R_a, R_c, R₈, y R₉ son como se definen en la siguiente Tabla 7, se pueden preparar siguiendo el procedimiento del Ejemplo 181, pero utilizando los materiales de partida apropiados.

25

TABLA 7

Ejemplo	R ₁	Posición-R ₂	R ₂	R ₃	Datos M.S.
183	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	H	H	CH ₃	452 (M+H) ⁺
184	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	H	H	F	456 (M+H) ⁺
185	-1-piperazinilo	H	H	F	442 (M+H) ⁺
186	-(4-N-metil)-1-homopiperazinilo	H	H	F	470 (M+H) ⁺
187	-(4-N-metil)-1-homopiperazinilo	H	H	H	452 (M+H) ⁺
188	(rac.) -(3-metil-piperazin-1-ilo)	H	H	H	438 (M+H) ⁺
189	1-piperazinilo	H	H	H	424 (M+H) ⁺
190	(4-N-isopropil)-1-piperazinilo	H	H	H	466 (M+H) ⁺
191	3-metil-1-piperazinilo	H	H	H	438 (M+H) ⁺
192	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	H	CH ₃	F	470 (M+H) ⁺
193	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	H	CH ₃	H	452 (M+H) ⁺
194	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	H	CH ₃	CH ₃	466 (M+H) ⁺
195	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	7-Cl	H	H	473 (M+H) ⁺
196	-(4-N-metil)-1-piperazinilo	7-Cl	CH ₃	H	487 (M+H) ⁺

Los compuestos de la fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben valiosas propiedades farmacológicas, por ejemplo inhibiendo la Cinasa C de Proteína (PKC), por ejemplo las isoformas de PKC, como la actividad α , β , δ , ϵ , η , θ , inhibiendo la activación y proliferación de células T, por ejemplo inhibiendo la producción por

parte de células T ó citocinas, por ejemplo IL-2, inhibiendo la respuesta proliferativa de las células T a las citocinas, por ejemplo IL-2, por ejemplo como se indica en las pruebas *in vitro* e *in vivo*, y por consiguiente, se indican para terapia.

5

A. In vitro

1. Ensayo de Cinasa C de Proteína

Los compuestos de la fórmula I se prueban para determinar su actividad sobre diferentes isoformas de PKC, de acuerdo con un método publicado (D. Geiges y colaboradores, Biochem. Pharmacol. 1997;53:865-875). El ensayo se realiza en una microplaca de titulación de polipropileno de 96 pozos (Costar 3794), que previamente se ha siliconizado con Sigmacote (Sigma SL-2). La mezcla de reacción (50 microlitros) contiene 10 microlitros de la isozima de PKC pertinente, junto con 25 microlitros del compuesto de prueba, y 15 microlitros de una solución de mezcla que contiene 200 microgramos/mililitro de sulfato de protamina, $Mg(NO_3)_2$ 10 mM, ATP 10 μM (Boehringer 519987), y 3750 Bq de ^{33}P -ATP (Hartmann Analytic SFC301, 110TBq/milimol), en regulador Tris 20 mM, pH de 7.4 + albúmina de suero bovino al 0.1 por ciento. La incubación se realiza durante 15 minutos a 32°C en una incubadora de agitación de microplaca de titulación (BioLabo Scientific Instruments). La reacción se detiene mediante la adición de 10 microlitros de Na_2EDTA 0.5 M, pH de 7.4. Se pasan por pipeta 50 microlitros de la mezcla sobre un papel de fosfo-

25

celulosa previamente humedecido (Whatmann 3698-915) bajo ligera presión. El ATP no incorporado se deslava con 100 microlitros de H₂O bidestilada. El papel se lava dos veces en H₃PO₄ al 0.5 por ciento durante 15 minutos, seguidos por 5 minutos en EtOH.

5 Después, el papel se seca y se coloca en un omnifiltro (Packard 6005219), y se sobrepone con 10 microlitros/pozo de Microscint-O (Packard 6013611), antes del conteo en un contador de radioactividad Topcount (Packard). La medición de IC₅₀ se realiza sobre una base de rutina mediante la incubación de una dilución

10 en serie del inhibidor en concentraciones de entre 1 y 1,000 μ M, de acuerdo con el método descrito anteriormente. Los valores IC₅₀ se calculan a partir de la gráfica mediante ajuste de curva sigmoidal.

2. Ensayo de Cinasa C de Proteína θ

15 Se utiliza PKC θ humana recombinante bajo las condiciones de ensayo descritas anteriormente. En este ensayo, los compuestos de la fórmula I inhiben la PKC θ con una IC₅₀ $\leq$ 1 μ M. El compuesto del Ejemplo 56 inhibe la PKC θ en este ensayo con una IC₅₀ < 10 nM.

20 3. Ensayo de Cinasa C de Proteína α

La PKC α humana recombinante se obtuvo en Oxford Biomedical Research, y se utiliza bajo las condiciones de ensayo descritas en la Sección A.1 anterior: El Compuesto del Ejemplo 100 inhibe la PKC α en este ensayo con una IC₅₀ de 39 $\pm$ 15 nM.

4. Ensayo de Cinasa C de Proteína $\beta 1$

La PKC $\beta 1$ humana recombinante se obtuvo en Oxford Biomedical Research, y se utiliza bajo las condiciones de ensayo descritas en la Sección A.1 anterior: El Compuesto del Ejemplo 5 163 inhibe la PKC $\beta 1$ en este ensayo con una IC₅₀ de 8 ± 2 nM.

5. Ensayo de Cinasa C de Proteína δ

La PKC δ humana recombinante se obtuvo en Oxford Biomedical Research, y se utiliza bajo las condiciones de ensayo descritas en la Sección A.1 anterior: El Compuesto del Ejemplo 10 181 inhibe la PKC δ en este ensayo con una IC₅₀ de 18 ± 8 nM.

6. Ensayo de Cinasa C de Proteína ϵ

La PKC ϵ humana recombinante se obtuvo en Oxford Biomedical Research, y se utiliza bajo las condiciones de ensayo descritas en la Sección A.1 anterior: El Compuesto del Ejemplo 15 139 inhibe la PKC ϵ en este ensayo con una IC₅₀ de 20 ± 7 nM.

7. Ensayo de Cinasa C de Proteína η

La PKC η humana recombinante se obtuvo en PanVera, y se utiliza bajo las condiciones de ensayo descritas en la Sección A.1 anterior: El Compuesto del Ejemplo 85 inhibe la PKC η en este ensayo con una IC₅₀ de 50 ± 9 nM. 20

8. Ensayo de coestímulo de CD28

El ensayo se realiza con células Jurkat transfectadas con una construcción de promotor/gen reportero de interleucina-2 humana, como es descrito por Baumann G. y colaboradores en 25 Transplant. Proc. 1992;24:43-8, siendo el gen reportero de β -

galactosidasa reemplazado por el gen de luciferasa (de Wet J. y colaboradores, Mol. Cell Biol. 1987, 7(2), 725-737). Las células se estimulan mediante anticuerpos acoplados en fase sólida, o acetato de miristato de forbol (PMA), y la ionomicina del ionóforo Ca^{++} como sigue. Para el estímulo mediado por anticuerpos, las placas de microtitulación Microlite TM1 (Dynatech) se recubren con 3 microgramos/mililitro de anticuerpos Fc de IgG de cabra anti-ratón (Jackson) en 55 microlitros de suero regulado con fosfato (PBS) por pozo durante 3 horas a temperatura ambiente. Las placas se bloquean después de remover los anticuerpos mediante incubación con albúmina de suero bovino al 2 por ciento (BSA) en suero regulado con fosfato (300 microlitros por pozo) durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de lavar tres veces con 300 microlitros de suero regulado con fosfato por pozo, se agregan 10 nanogramos/mililitro de anticuerpos anti-receptor de células T (WT31, Becton & Dickinson), y 300 nanogramos/mililitro de anticuerpos anti-CD28 (15E8) en 50 microlitros de albúmina de suero bovino al 2 por ciento/suero regulado con fosfato, como anticuerpos estimulantes, y se incuban durante la noche a 4°C. Finalmente, las placas se lavan tres veces con 300 microlitros de suero regulado con fosfato por pozo. Se preparan siete diluciones en serie triples de los compuestos de prueba por duplicado en el medio de ensayo (RPMI 1640/suero fetal de becerro al 10 por ciento (FCS) conteniendo 2-mercaptoetanol 50 μM , 100 unidades/mililitro de penicilina, y

100 microgramos/mililitro de estreptomícina) en placas separadas, se mezclan con las células Jurkat transfectadas (clon K22 290_H23), y se incuban durante 30 minutos a 37°C en CO₂ al 5 por ciento. Luego se transfieren 100 microlitros de esta mezcla que
5 contiene 1×10^5 células, a las placas de ensayo recubiertas con anticuerpos. En paralelo, se incuban 100 microlitros con 40 nanogramos/mililitro de PMA y ionomicina 2 μ M. Después de la incubación durante 5.5 horas a 37°C en CO₂ al 5 por ciento, se determina el nivel de luciferasa mediante medición de biolumines-
10 cencia. Las placas se centrifugan durante 10 minutos a 500 g, y el sobrenadante se remueve mediante formación de mecha. Se agrega regulador de lisis conteniendo Tris-fosfato 25 mM, pH de 7.8, DTT 2 mM, ácido 1,2-diaminociclohexan-N,N,N',N'-tetraacético 2 mM, glicerol al 10 por ciento (volumen/volumen), y
15 Triton X-100 al 1 por ciento (volumen/volumen) (20 microlitros por pozo). Las placas se incuban a temperatura ambiente durante 10 minutos bajo agitación constante. La actividad de luciferasa se evalúa con un lector de bioluminescencia (Labsystem, Helsinki, Finlandia) después de la adición automática de 50 microlitros por pozo de regulador de reacción de luciferasa conteniendo
20 Tricine 20 mM, $(\text{MgCO}_3)_4\text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 1.07 mM, MgSO_4 2.67 mM, EDTA 0.1 mM, DTT 33.3 mM, coenzima A 270 μ M, luciferina 470 μ M (Chemie Brunschwig AG), ATP 530 μ M, pH de 7.8. El tiempo de demora es de 0.5 segundos, el tiempo de medición total es de 1 ó
25 2 segundos. Los valores de control bajos son unidades de luz a

partir de células estimuladas con anti-receptor de células T o con PMA; los controles altos son a partir de células estimuladas con anti-receptor de células T/anti-CD28 ó PMA/ionomicina, sin muestra de prueba alguna. Los controles bajos se sustraen de todos los valores. La inhibición obtenida en la presencia de un compuesto de prueba se calcula como el porcentaje de inhibición del control alto. La concentración de los compuestos de prueba que da como resultado una inhibición del 50 por ciento (IC_{50}) se determina a partir de las curvas de dosis-respuesta. En este ensayo, los compuestos de la fórmula I inhiben a las células Jurkat estimuladas con anti-receptor de células T/anti-CD28 y PMA/ionomicina con una $IC_{50} \leq 1 \mu M$. El compuesto del Ejemplo 56 tiene una IC_{50} de 42 ± 12 nM en este ensayo.

9. Reacción de Linfocitos Mixtos (MLR) Alogeneica

Se realiza la MLR de dos vías de acuerdo con los procedimientos convencionales (J. Immunol. Methods, 1973, 2, 279 y Meo T. y colaboradores, Immunological Methods, Nueva York, Academic Press, 1979, 227-39). Dicho de una manera breve, las células de bazo a partir de ratones CBA y BALB/c (1.6×10^5 células de cada cepa por pozo en las placas de microtitulación de cultivo de tejido de fondo plano, 3.2×10^5 en total) se incuban en un medio RPMI conteniendo suero fetal de becerro al 10 por ciento, 100 unidades/mililitro de penicilina, 100 microgramos/mililitro de estreptomicina (Gibco BRL, Basilea, Suiza), 2-mercaptoetanol 50 μM (Fluka, Buchs, Suiza), y compuestos dilui-

dos en serie. Se realizan siete pasos de dilución triple por duplicado por compuesto de prueba. Después de 4 días de incubación, se agrega 1 μ Ci de ^3H -timidina. Las células se cosechan después de un período de incubación adicional de 5 horas, y se
5 determina la ^3H -timidina incorporada de acuerdo con los procedimientos convencionales. Los valores de fondo (control bajo) de la MLR son la proliferación de las células BALB/c solamente. Los controles bajos se sustraen de todos los valores. Los controles altos sin muestra se toman como proliferación del 100
10 por ciento. Se calcula el porcentaje de inhibición por parte de las muestras, y se determinan las concentraciones requeridas para una inhibición del 50 por ciento (valores IC_{50}). En este ensayo, el Compuesto del Ejemplo 56 tiene una IC_{50} de 168 ± 20 nM.

15

B. In vivo

Trasplante de Corazón de Rata

La combinación de cepas utilizada: Lewis machos (haplotipo RT^1) y BN (haplotipo RT^1). Los animales se anestesian
20 utilizando isofluorano inhalado. En seguida de la heparinización de la rata donadora a través de la vena cava inferior abdominal con exsanguinación simultánea por medio de la aorta, se abre el pecho, y se enfría rápidamente el corazón. La aorta se liga y se divide distal a la primera ramificación, y el tronco
25 braquiocefálico se divide en la primera bifurcación. La arteria

pulmonar izquierda se liga y se divide, y el lado derecho se divide pero se deja abierto. Todos los demás vasos se disectan para liberarse, se ligan y se dividen, y se remueve el corazón donador en suero helado.

5 El receptor se prepara mediante disección y sujeción cruzada de la aorta abdominal infra-renal y de la vena cava. El injerto se implanta con anastomosis de extremo con costado, utilizando sutura de monofilamento 10/0, entre el tronco bra-
10 quiocefálico del donador y la aorta del receptor, y entre la arteria pulmonar derecha del donador y la vena cava del recep-
tor. Se remueven los sujetadores, el injerto se amarra retroab-
dominalmente, se lava el contenido abdominal con suero tibio, y el animal se cierra y se deja recuperarse bajo una lámpara de calentamiento. La sobrevivencia del injerto se monitorea me-
15 diante palpación diaria del corazón latiendo del donador a través de la pared abdominal. El rechazo se considera completo cuando se detiene el latido del corazón. Se obtienen incremen-
tos de sobrevivencia del injerto en los animales tratados con un compuesto de la fórmula I administrado oralmente en una do-
20 sis diaria de 1 a 30 miligramos/kilogramo. Por consiguiente, el compuesto del Ejemplo 100 incrementa de una significativa la sobrevivencia del injerto cuando se administra en una dosis de 30 miligramos/kilogramo/día.

 Por consiguiente, los compuestos de la fórmula I son
25 útiles en el tratamiento y/o en la prevención de enfermedades o

desórdenes mediados por linfocitos T y/o PKC, por ejemplo rechazo agudo o crónico de alo- ó xenoinjertos de órganos o tejidos, aterosclerosis, restenosis, hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades
5 del sistema nervioso central tales como enfermedad de Alzheimer o esclerosis lateral amiotrófica, cáncer, enfermedades infecciosas tales como SIDA, choque séptico o síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, isquemia/lesión por reperfusión, por ejemplo infarto del miocardio, embolia, isquemia del
10 intestino, insuficiencia renal o choque hemorrágico, o choque traumático. Los compuestos de la fórmula I también son útiles en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades o desórdenes inflamatorios agudos o crónicos mediados por células T, o enfermedades autoinmunes, por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia gravis, diabetes tipo I ó II y los desórdenes asociados con la misma, asma, lesión inflamatoria del pulmón, lesión inflamatoria del hígado, lesión inflamatoria glomerular, manifestaciones cutáneas de desórdenes
15 o enfermedades inmunológicamente mediadas, enfermedades inflamatorias e hiperproliferativas de la piel (tales como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritante por contacto, y dermatitis eczematosas adicionales, dermatitis seborreica), enfermedades inflamatorias de
20 los ojos, por ejemplo síndrome de Sjogren, queratoconjuntivi-

tis o uveitis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa. Para los usos anteriores, la dosificación requerida, por supuesto, variará dependiendo del modo de administración, de la condición particular que se vaya a tratar, y del efecto deseado. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente en dosificaciones diarias de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 miligramos/kilogramo de peso del cuerpo. Una dosificación diaria indicada en el mamífero superior, por ejemplo en seres humanos, está en el rango de aproximadamente 0.5 miligramos a aproximadamente 2,000 miligramos, convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día, o en una forma retardada.

Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar por cualquier vía convencional, en particular enteralmente, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, tópicamente, por ejemplo en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o de supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable en asociación con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, se pueden fabricar de una manera convencional mezclándose con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las formas de dosifica-

ción unitaria para administración oral contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0.1 miligramos a aproximadamente 500 miligramos de sustancia activa.

La administración tópica es, por ejemplo, a la piel.

5 Una forma adicional de administración tópica es al ojo.

Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo como se indica anteriormente. Estas sales se pueden preparar de una manera convencional, y exhiben el mismo orden
10 de actividad que los compuestos libres.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona además:

1.1 Un método para prevenir o tratar desórdenes o enfermedades mediadas por linfocitos T y/o PKC, por ejemplo como se indica anteriormente, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a este sujeto una
15 cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

1.2 Un método para prevenir o tratar rechazo de trasplante agudo o crónico o enfermedades inflamatorias o autoinmunes mediadas por células T, por ejemplo como se indica anteriormente, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a este sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
20
25

- 2. Un compuesto de la fórmula I, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, para utilizarse como un producto farmacéutico, por ejemplo en cualquiera de los métodos indicados en 1.1 y 1.2 anteriores.
- 5 3. Una composición farmacéutica, por ejemplo para utilizarse en cualquiera de los métodos como en 1.1 y 1.2 anteriores, la cual comprende un compuesto de la fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.
- 10 4. Un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en la preparación de una composición farmacéutica para utilizarse en cualquiera de los métodos como en 1.1 y 1.2 anteriores.

15

Los compuestos de la fórmula I se pueden administrar como el único ingrediente activo, o junto con otros fármacos, en regímenes de inmunomodulación, o con otros agentes anti-inflamatorios, por ejemplo para el tratamiento o la prevención de rechazo agudo o crónico de alo- ó xenoinjerto, o desórdenes inflamatorios o autoinmunes. Por ejemplo, se pueden utilizar en combinación con ciclosporinas, o ascomicinas, o sus análogos o derivados inmunosupresores, por ejemplo ciclosporina A, ciclosporina G, FK-506, ABT-281, ASM 981; un inhibidor de mTOR, por ejemplo rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, etcétera;

20

25

corticosteroides; ciclofosfamida; azatiopreno; metotrexato; un agente acelerador de inicio de linfocitos, por ejemplo FTY 720; leflunomida o análogos de la misma; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato-mofetil; 15-desoxiespergualina o sus análogos; anticuerpos monoclonales inmunosupresores, por ejemplo anticuerpos monoclonales para los receptores de leucocitos, por ejemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD 11a/CD18, CD7, CD25, CD 27, B7, CD40, CD45, CD58, CD 137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB, o sus ligandos, por ejemplo CD154; u otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo una molécula de enlace recombinante que tenga cuando menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo, por ejemplo cuando menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo, unida con una secuencia que no sea de la proteína CTLA4, por ejemplo CTLA4Ig (por ejemplo, designada como ATCC 68629), o un mutante de la misma, por ejemplo LEA29Y, u otros inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo mAbs o inhibidores de bajo peso molecular, incluyendo antagonistas de LFA-1, antagonistas de selectina, y antagonistas de VLA-4. Los compuestos de la fórmula I también se pueden administrar junto con un fármaco antiproliferativo, por ejemplo un fármaco quimioterapéutico, por ejemplo en el tratamiento de cáncer, o con un fármaco antidiabético en la terapia de diabetes.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona, en un aspecto todavía adicional:

5. Un método como se define anteriormente, el cual comprende la co-administración, por ejemplo de una manera concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de PKC o de la activación y proliferación de células T, por ejemplo un compuesto de la fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y una segunda sustancia de fármaco, siendo esta segunda sustancia de fármaco un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio, antiproliferativo, o antidiabético, por ejemplo como se indica anterior.
6. Una combinación terapéutica, por ejemplo un estuche, que comprende: a) un inhibidor de PKC o de la activación y proliferación de células T, por ejemplo un compuesto de la fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) cuando menos un segundo agente seleccionado a partir de un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio, antiproliferativo, y antidiabético. El componente a) y el componente b) se pueden utilizar de una manera concomitante o en secuencia. El estuche puede comprender instrucciones para su administración.

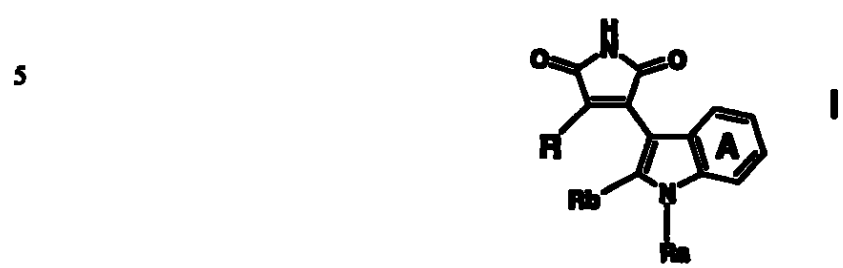
Cuando se administra un inhibidor de PKC y de la activación y proliferación de células T, por ejemplo un compuesto de la fórmula I, en conjunto con otra terapia inmunosupresora/inmunomoduladora, anti-inflamatoria, antiproliferativa, o

antidiabética, por ejemplo para prevenir o tratar rechazo de injerto agudo o crónico, o desórdenes inflamatorios o autoinmunes como se especifican anteriormente en la presente, las dosificaciones del compuesto inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio, antiproliferativo, o antidiabético co-administrado, por supuesto, variarán dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, por ejemplo si es un esteroide o una ciclosporina, del fármaco específico empleado, de la condición que se esté tratando, etcétera.

10 Un compuesto preferido de acuerdo con la invención es, por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 56.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:

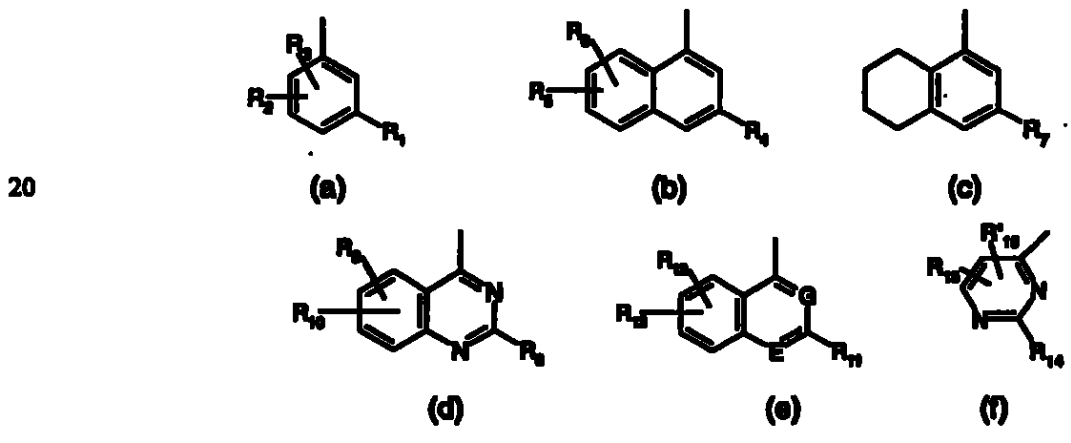


en donde:

10 R_a es H; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por OH, NH_2 , NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, ó N(dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono)₂;

R_b es H; o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

15 R es un radical de la fórmula (a), (b), (c), (d), (e), ó (f):



25 en donde:

cada uno de R_1 , R_4 , R_7 , R_8 , R_{11} , y R_{14} es OH; SH; un residuo heterocíclico; $NR_{16}R_{17}$, en donde cada uno de R_{16} y R_{17} es independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o R_{16} y R_{17} forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que están
5 enlazados, un residuo heterocíclico; o un radical de la fórmula α :



en donde X es un enlace directo, O, S, ó NR_{18} , en donde R_{18} es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

10 R_c es alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono en donde un CH_2 es reemplazado por CR_xR_y , en donde uno de R_x y R_y es H y el otro es CH_3 , cada uno de R_x y R_y es CH_3 , ó R_x y R_y forman juntos $-CH_2-CH_2-$, e

Y está enlazado con el átomo de carbono terminal, y se
15 selecciona a partir de OH, un residuo heterocíclico, y $NR_{19}R_{20}$, en donde cada uno de R_{19} y R_{20} es independientemente H, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 4 átomos de
20 carbono opcionalmente sustituido sobre el átomo de carbono terminal por OH, o R_{19} y R_{20} forman, junto con el átomo de nitrógeno con el que están enlazados, un residuo heterocíclico;

cada uno de R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_9 , R_{10} , R_{12} , R_{13} , R_{15} , y R'_{15} es independientemente H, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de
25 carbono, CF_3 , OH, SH, NH_2 , alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono,

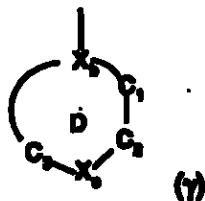
tioalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, N(dialquilo de 1 a 4 átomos de carbono)₂, o CN;

E es -N= y G es -CH=, o bien E es -CH= y G es -N=; y el anillo A está opcionalmente sustituido,

5 o una sal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el residuo heterocíclico como R₁, R₄, R₇, R₈, R₁₁, R₁₄, ó Y, o formado, respectivamente, por NR₁₆R₁₇ ó NR₁₉R₂₀, es un anillo
10 heterocíclico de 3 a 8 miembros, saturado, insaturado, o aromático, que comprende uno o dos heteroátomos, y opcionalmente sustituido sobre uno o más átomos de carbono del anillo, y/o sobre un átomo de nitrógeno del anillo cuando esté presente.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el residuo heterocíclico como R₁, R₄, R₇, R₈, R₁₁, R₁₄, ó Y, o formado, respectivamente, por NR₁₆R₁₇ ó NR₁₉R₂₀, es un residuo de la fórmula (γ):



20

en donde:

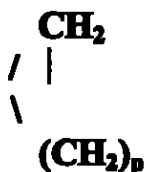
el anillo D es un anillo de 5, 6, ó 7 miembros, saturado, insaturado, o aromático;

25 X_b es -N-; -C=, ó -CH-;

X_c es $-N=$, $-NR_f-$, $-CR'_f=$ ó $-CHR'_f-$, en donde R_f es un sustituyente para un átomo de nitrógeno del anillo, y se selecciona a partir de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; acilo; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; fenilo; fenilalquilo de 1 a 4 átomos de carbono; un residuo heterocíclico; y un residuo de la fórmula β :



en donde R_{21} es alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono, o alquilenos de 2 a 4 átomos de carbono interrumpido por O, e Y' es OH, NH_2 , NH (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono), o N (alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)₂; y R'_f es un sustituyente para un átomo de carbono del anillo, y se selecciona a partir de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido además por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;



20

en donde p es 1, 2, ó 3; CF_3 ; halógeno; OH; NH_2 ; $-CH_2-NH_2$; CH_2-OH ; piperidin-1-ilo; y pirrolidinilo;

el enlace entre C_1 y C_2 está saturado o insaturado;

cada uno de C_1 y C_2 , independientemente, es un átomo de carbono que está opcionalmente sustituido por uno o dos sus-

25

tituyentes seleccionados de entre aquéllos indicados anteriormente para un átomo de carbono del anillo; y

la línea entre C₃ y X_b, y entre C₁ y X_b, respectivamente, representa el número de átomos de carbono requerido para
5 obtener un anillo D de 5, 6, ó 7 miembros.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde D es un anillo de piperazinilo opcionalmente C- y/o N-sustituido, como se especifica en la reivindicación 3.

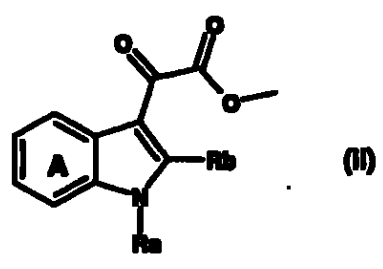
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
10 reivindicaciones anteriores, en donde R es un radical de la fórmula (d), (e), ó (f).

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual se selecciona a partir de 3-(1,H.-indol-3-il)-4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona, 3-
15 (1,H-1-metil-indol-3-il)-4-[2-(4,7-diaza-espiro[2,5-oct-7-il)-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona, 3-(1,H-indol-3-il)-4-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona, 3-(1,H-1-metil-indol-3-il)-4-[2-(4-etil-piperazin-1-il)-6-cloro-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona, 3-(1,H-7-metil-indol-3-il)-
20 4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-6-cloro-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona, 3-(1,H-1-metil-indol-3-il)-4-[2-(3(S)-metil-piperazin-1-il)-6-cloro-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona, 3-(1,H-1-metil-indol-3-il)-4-[2-(3(R)-metil-piperazin-1-il)-6-cloro-quinazolin-4-il]-pirrol-2,5-diona, y 3-(1,H-indol-3-il)-
25 4-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-isoquinolin-1-il]-pirrol-2,5-

diona, o una sal de las mismas.

7. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, cuyo proceso comprende:

- 5 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:



10

en donde R_a , R_b , y el anillo A son como se definen en la reivindicación 1,

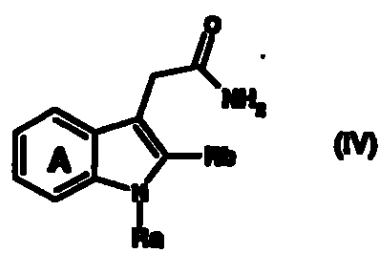
con un compuesto de la fórmula III:



15

en donde R es como se define en la reivindicación 1,

- b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV:



20

en donde R_a , R_b y el anillo A son como se definen en la reivindicación 1,

con un compuesto de la fórmula V:



25

en donde R es como se define en la reivindicación 1; ó

c) convertir, en un compuesto de la fórmula I, un sustituyente R_1 , R_4 , R_7 , R_8 , R_{11} , ó R_{14} , en otro sustituyente R_1 , R_4 , R_7 , R_8 , R_{11} , ó R_{14} ,

5 y, cuando se requiera, convertir el compuesto resultante de la fórmula I obtenido en forma libre hasta una forma de sal o viceversa, según sea apropiado.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para utilizarse como un producto farmacéutico.

10 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

15 10. Una combinación que comprende: a) un inhibidor de PKC y de la activación y proliferación de células T, y b) cuando menos un segundo agente seleccionado a partir de un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, anti-inflamatorio, antiproliferativo, o antidiabético.

20 11. Un método para prevenir o tratar desórdenes o enfermedades mediadas por linfocito T y/o PKC en un sujeto que lo necesite, cuyo método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del
25 mismo.

RESUMEN

5

Los derivados de indolilmaleimida que comprenden un residuo de fenilo sustituido, naftilo, tetrahidronaftilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, o pirimidinilo, tienen interesantes propiedades farmacéuticas, por ejemplo en el tratamiento y/o en la prevención de enfermedades o desórdenes inflamatorios agudos o crónicos mediados por células T, enfermedades autoinmunes, rechazo de injertos, o cáncer.

15

* * * * *

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

Eduardo Novillo
06-05-2003

Fecha

ISUPERINDUSTRIA Y COMERCIO SISTEMA DE REGISTRO I

| Fecha 16/09/2003 |

| MANTENIMIENTO DE PROTOCOLOS |

|Numero : 17398 |

|Fecha : 16/04/1997 |

|Conferido: NOVARTIS AG (NOVARTIS SA) (NOVARTIS INC.) |

| Pais : CH SUIZA |

|Ciudad : 3 BASILEA |

|Represent: S Sustituir: S Desistir: S |

|No. Radicacion : 03 37623 Clase: 0 Seev: 0 Seac: 0 |

|

|scencia Codigo Ctr Nombre |

| 1 5376 ESCOBAR URIBE JIMENA |

| 2 267 ESCOBAR URIBE JIMENA ##° Š#È#



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor (a):
Jimena Escobar Uribe
Apoderado
Novartis AG

Oficio N°
08412

ASUNTO:	Radicación N°	03 037623
	Solicitud Internacional	PCT/EP01/12785
	Fecha inicio fase nacional	07/06/03
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

10 OCT. 2020

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.