



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

CF

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-128603

54. TITULO

PIRROLINAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE QUINASA.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

*C07D 401/14 // A61K31/404
A61K31/506 // A61P7/02.*

71. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA.

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

24. DE DICIEMBRE DE 2004

(SS)

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

**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: **JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V.**Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Belgica.

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Belgica.

Lugar de Constitución : Belgica

Teléfono:

Fax:

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 ANEXO**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 **PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/US03/17569Fecha 4 de junio de 2003Publicación Internacional No. WO 03/104222 A1Fecha 18 de diciembre de 20036 **TÍTULO (54)** PIRROLINAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE QUINASA.7 **Clasificación Internacional (51)**C07D 401/14 // A61K31/404, 31/506; A61P7/028 **Prioridad**

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

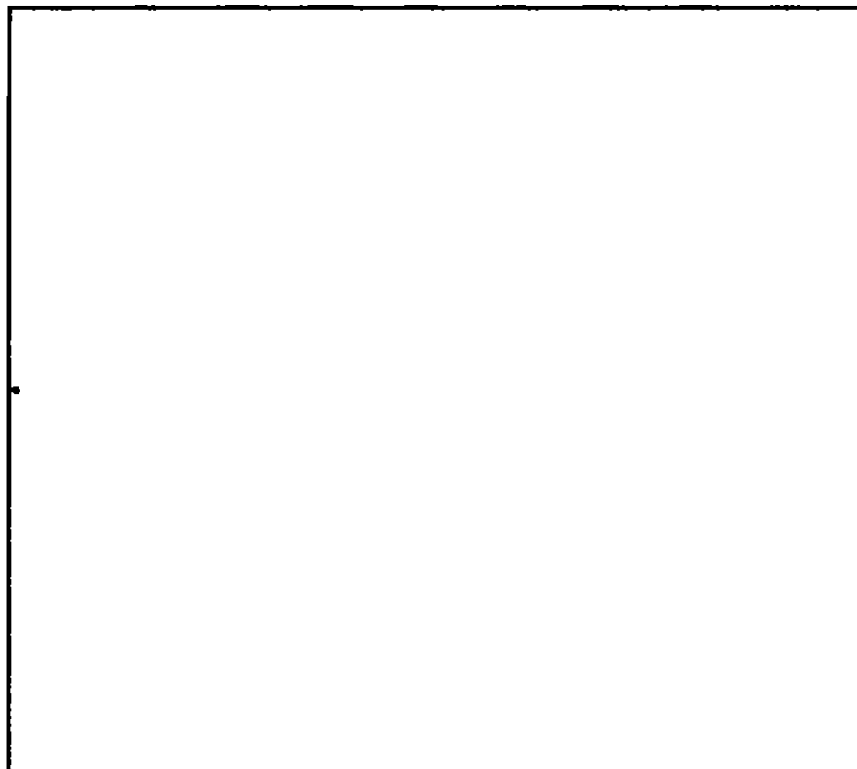
(32) Fecha

5 de junio de 2002

(31) Número de Solicitud

60/385.9359 **Comprobante de pago No.** 04 - 94.187Fecha 3 de diciembre de 2004

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ 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 URIBEFIRMA: 

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

As. 2764/PCT

2784

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04128661 00000000

Folios: 129

Fecha (AMD): 2004-12-24 13:34:49

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FISE NUCI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 94,187
FECHA : DICIEMBRE 3 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCODAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	33848348	02/12/2004	11,504,000.

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **ZHANG, Han-Cheng**
(109 Bryan Way, Lansdale, Pennsylvania 19446, Estados Unidos de América);
- 2.) **MARYANOFF, Bruce, E.**
(4029 Devonshire Drive, Forest Grove, Pennsylvania 18922, Estados Unidos de América);
- 3.) **YE, Hong**
(124 Canterbury Lane, Lansdale, Pennsylvania 19446, Estados Unidos de América);
- 4.) **CONWAY, Bruce, R.**
(3302 Ephross Circle, Doylestown, Pennsylvania 18901, Estados Unidos de América);
- 5.) **DEMAREST, Keith**
(1 Newell Road, Flemington, New Jersey 08822, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., sociedad
constituida de conformidad con las leyes de Belgica,
domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse,
Belgica, el otorgamiento de Patente para la invención
titulada " **PIRROLINAS SUSTITUIDAS COMO
INHIBIDORES DE QUINASA** ".

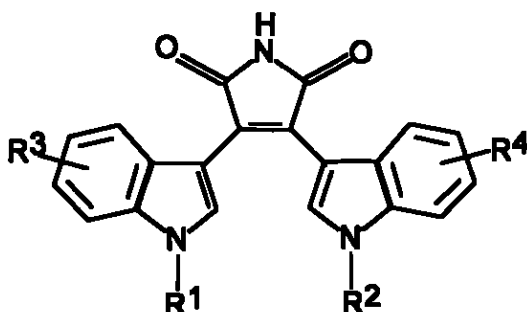
Clase: C07D 401/14


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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 04 - 128603 (22) Fecha de solicitud: 24/12/2004 (30) Prioridad Estadinense (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 60/385,835 05/05/02 US		(51) Int Cl: C07D 401H4 (71) Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (72) Inventor(es) ZHANG, Han-Cheng // MARYANOFF, Bruce, E. // YE, Hong // CONWAY, Bruce, R. // DEMAREST, Keith. (74) Agente: JIMENA ESCOBAR URIBE	
(85) Fecha inicio fase nacional: 05/01/2005 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: Fecha 04/05/03 No. de solicitud PCT/US03/17589		(87) Publicación Internacional Fecha: Fecha (dd/mm/aa) N° publicación: WO 03/104222 A1 de 18/12/03	
(54) Título: PIRROLINAS SUSTITUIDAS COMO INHIBIDORES DE QUINASA.			

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de Fórmula (I):



En donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste de un piridinil-R⁵, pirimidinil-R⁵, pirazinil-R⁵, furil-R⁵, tienil-R⁵, benzofuril-R⁵, benzotienil-R⁵, quinolinil-R⁵ y un anillo isoquinolinil-R⁵ unido al átomo de nitrógeno del indol mediante un átomo de carbono del anillo;

R^6 es hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, $-(C_{1-8})_{\text{alquil}}-R^6$, $-(C_{2-8})_{\text{alquénil}}-R^6$, $-(C_{2-8})_{\text{alquínil}}-R^6$, $-O-(C_{1-8})_{\text{alquil}}-R^6$, $-O-C(O)H$, $-O-C(O)-(C_{1-8})_{\text{alquil}}-R^6$, $-O-C(O)-NH_2$, $-O-C(O)-NH(C_{1-8})_{\text{alquil}}$, $-O-C(O)-N(C_{1-8})_{\text{alquil}}_2$, $-C(O)H$, $-C(O)-(C_{1-8})_{\text{alquil}}-R^6$, $-CO_2H$, $-C(O)-O-(C_{1-8})_{\text{alquil}}-R^6$, $-C(O)-NH_2$, $-C(NH)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-8})_{\text{alquil}}$, $-C(O)-N(C_{1-8})_{\text{alquil}}_2$, $-SH$, $-S-(C_{1-8})_{\text{alquil}}-R^6$, $-SO_2-(C_{1-8})_{\text{alquil}}-R^6$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH(C_{1-8})_{\text{alquil}}$, $-SO_2-N(C_{1-8})_{\text{alquil}}_2$, $-N-R^7$, ciano, halo, hidroxí, nitro, $-cicloalquil-R^6$, $-heterociclil-R^6$, $-aril-R^6$ y $-heteroaril-R^6$.

R⁹ es hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, -O-(C₁₋₈)alquil, -O-(C₁₋₈)alquil-OH, -O-(C₁₋₈)alquil-NH₂, -O-(C₁₋₈)alquil-NH(C₁₋₈alquil), -O-(C₁₋₈)alquil-N(C₁₋₈alquil)₂, -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₈)alquil, -CO₂H, -C(O)-O-(C₁₋₈)alquil, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₈alquil), -C(O)-N(C₁₋₈alquil)₂,

-S-(C₁₋₈)alquil, -SO₂-(C₁₋₈)alquil, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁₋₈)alquil,
 -SO₂-N(C₁₋₈)alquil)₂, -N-R⁷, clano, (halo)₁₋₃, hidroxil, nitro, oxo, -cicloalquil,
 -heterociclil, -aril y -heteroaril;

R⁷ es dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,
 -(C₁₋₈)alquil-R¹⁰,
 -(C₂₋₈)alquenil-R¹⁰, -(C₂₋₈)alquinil-R¹⁰, -C(O)-(C₁₋₈)alquil-R¹⁰, -C(O)-O-(C₁₋₈)alquil-R¹⁰, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₈)alquil, -C(O)-N(C₁₋₈)alquil)₂,
 -SO₂-(C₁₋₈)alquil, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁₋₈)alquil, -SO₂-N(C₁₋₈)alquil)₂,
 -C(N)-NH₂, -cicloalquil-R⁸, -heterociclil-R⁸, -aril-R⁸ y -heteroaril-R⁸;

R⁸ es hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, -C₁₋₈alquil,
 -C₁₋₈alcoxi, NH₂, NH(C₁₋₈)alquil, -N(C₁₋₈)alquil)₂, -(C₁₋₈)alquil-(halo)₁₋₃,
 -(C₁₋₈)alcoxi-(halo)₁₋₃, -(C₁₋₈)alquil-OH, clano, halo, hidroxil y nitro;

R⁹ es hasta 5 sustituyentes unidos a un átomo de carbono o nitrógeno, seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,
 -(C₁₋₈)alquil, -(C₁₋₈)alquil-(halo)₁₋₃ o -(C₁₋₈)alquil-OH; con la condición que, cuando R⁹ está unido a un átomo de carbono, R⁹ además se selecciona de -C₁₋₈alcoxi, NH₂, NH(C₁₋₈)alquil, -N(C₁₋₈)alquil)₂,
 -(C₁₋₈)alcoxi-(halo)₁₋₃, clano, halo, hidroxil y nitro;

R² se selecciona del grupo que consiste de -C₁₋₈alquil-R⁸, -C₂₋₈alquenil-R⁸, -C₂₋₈alquinil-R⁸, -C(O)H,
 -C(O)-(C₁₋₈)alquil-R⁸, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₈)alquil, -C(O)-N(C₁₋₈)alquil)₂,
 -C(O)-NH(aril), -C(O)-cicloalquil, -C(O)-heterociclil, -C(O)-aril,
 -C(O)-heteroaril, -CO₂H, -C(O)-O-(C₁₋₈)alquil-R⁸, -C(O)-O-aril,
 -SO₂-(C₁₋₈)alquil-R⁸, -SO₂-aril, -cicloalquil-R⁸, -heterociclil-R⁸ (unido al átomo de nitrógeno del indol mediante un átomo de carbono del anillo), -aril-R⁸ y -heteroaril-R⁸ (unido al átomo de nitrógeno del indol mediante un átomo de carbono del anillo);

R³ es hasta 4 sustituyentes unidos a un átomo de carbono, seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,
 -C₁₋₈alquil-R¹⁰, -C₂₋₈alquenil-R¹⁰, -C₂₋₈alquinil-R¹⁰,
 -C₁₋₈alcoxi-R¹⁰, -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₈)alquil-R¹⁰, -C(O)-NH₂,
 -C(O)-NH(C₁₋₈)alquil, -C(O)-N(C₁₋₈)alquil)₂, -C(O)-cicloalquil,
 -C(O)-heterociclil, C(O)-aril, -C(O)-heteroaril, -C(NH)-NH₂, -CO₂H,

$-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_{1-6})\text{alquil}-\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{aril}$, $-\text{SO}_2-(\text{C}_{1-6})\text{alquil}-\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2-\text{aril}$, $-\text{N}-\text{R}^7$, ciano, halógeno, hidroxil, nitro, $-\text{cicloalquil}$, $-\text{heterociclil}$, $-\text{aril}$ y $-\text{heteroaril}$;

R^4 es hasta 4 sustituyentes unidos a un átomo de carbono seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,

$-\text{C}_{1-6}\text{alquil}-\text{R}^{10}$, $-\text{C}_{2-6}\text{alquenal}-\text{R}^{10}$, $-\text{C}_{2-6}\text{alquiniil}-\text{R}^{10}$,
 $-\text{C}_{1-6}\text{alcoxi}-\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_{1-6})\text{alquil}-\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$,
 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{alquil})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alquil})_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{cicloalquil}$,
 $-\text{C}(\text{O})-\text{heterociclil}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{aril}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{heteroaril}$, $-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$,
 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_{1-6})\text{alquil}-\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{aril}$, $-\text{SH}$, $-\text{S}-(\text{C}_{1-6})\text{alquil}-\text{R}^{10}$,
 $-\text{SO}_2-(\text{C}_{1-6})\text{alquil}-\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2-\text{aril}$, $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{alquil})$,
 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alquil})_2$, $-\text{N}-\text{R}^7$, ciano, halógeno, hidroxil, nitro, $-\text{cicloalquil}$,
 $-\text{heterociclil}$, $-\text{aril}$ y $-\text{heteroaril}$; y,

R^{10} es uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, $-\text{C}_{1-6}\text{alcoxi}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{alquil})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{alquil})_2$, ciano, $(\text{halo})_{1-3}$, hidroxil, nitro y oxo;

Y sales de ellos aceptables farmacéuticamente.

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94 - 76 Of. 305 - P.O. Box 94948, Santafé de Bogotá Colombia S.A.
Tels.: (571) 6162051 - 6162061 - 6161859 - 6161869
Fax (571) 6161889

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

Dirk Wante.~

acting on behalf of and representing
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
domiciled in
BEERSE, BELGIUM
hereby appoint
JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO
ESCOBAR-URIBE
domiciled in Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial emblems and names, trademarks, geographical indications, topographies of integrated circuits, trade secrets, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health registrations as well as their assignments, extensions, renewals, changes of owner's name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiff or defendant, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial emblems and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of intellectual and industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtention of plant varieties' rights.

To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general, to take, before said authorities, pertinent steps to the abovementioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extrajudicial attorneys.

Dirk Wante, Proxy Holder

Signed at Beerse (Belgium)

on 8 November 1996

SIGNATURE

DOCUMENTO DE PODER

El suscrito

DIRK WANTE.~

obrando a nombre y representación de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V
con domicilio en
BEERSE, BÉLGICA
 nombra a
JIMENA ESCOBAR-URIBE Y/O IGNACIO
ESCOBAR-URIBE
domiciliados en Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305

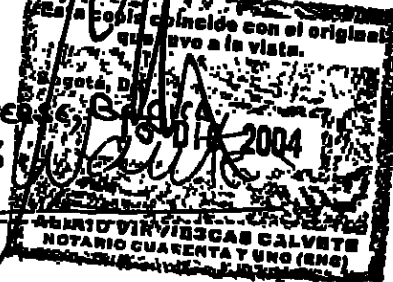
apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, indicaciones de origen, topografías de los circuitos integrados, secretos industriales, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y enseññas, registros sanitarios, así como sus traspasos, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o enseña comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtentor de variedades vegetales.

A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos, pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley, renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran convenientes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre lo actuado, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Firmado en Beerse, Bélgica
el 08.11.1996

FIRMA



NOTARIAL CERTIFICATE

(individual)

)
) S.S.
)



On this th day of November 1996, personally appeared before me, Dirk Wante, known to me to be the person described in and who executed the foregoing document, duly acknowledging to me that it was executed for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

NOTARIAL CERTIFICATE

(corporation)

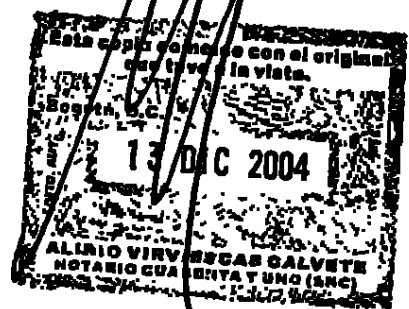
)
) S.S.
)

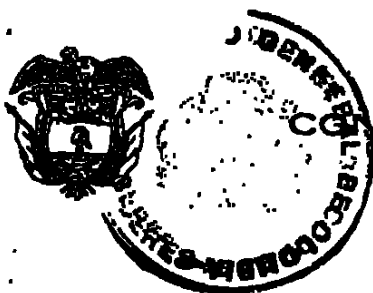
On this th day of November 1996, personally appeared before me, Dirk Wante, known to me, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Head of the Patent Department and Proxy Holder of JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (the "Corporation"), a corporation duly organized and existing under the laws of Belgium, with domicile at Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, Belgium, legally constituted for a period of tenure not yet expired, that the deponent is authorized by said Corporation to confer this Power of Attorney, and that the seal affixed hereonto, by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof.



The undersigned, Notary Public, has seen the Corporation's Articles of Incorporation dated October 23, 1934 executed at B-2300-Turnhout, Belgium, and hereby certifies that under the laws of said jurisdiction the foregoing acknowledgement is sufficient proof that the facts herein contained are true, which he attests.

Notary Public





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN AMBERES-BELGICA

EL SUSCRITO CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN AMBERES BELGICA

CERTIFICA

Que el Señor JOZEF COPPENS, quien autoriza el documento precedente ejercía legalmente en la fecha indicada las funciones de Notario Público con Sede en Vosselaar y que la firma y sello que aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que basado en la declaración del Notario Público contenido en el mismo documento, la Compañía JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. domiciliada en Beerse, Turnhoutseweg 30, Bélgica existe legalmente y ejerce su objeto social de conformidad a las leyes de Bélgica y que su Representante autorizado es el Señor DIRK WANTE en su carácter de Director del Departamento de Patentes y Apoderado de la citada Compañía (Art. 65 de C. de P.C. y 480 del C. de C.)

Esta Certificación se relaciona con la parte formal del documento y el Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del mismo.

Amberes, 25 de Noviembre de 1996.

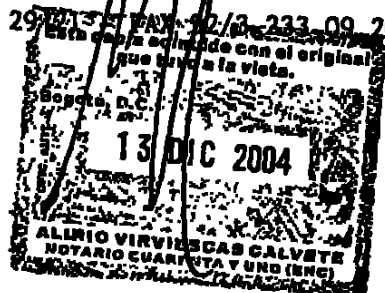
No. 95

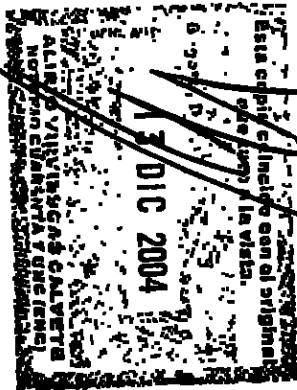

ALEJANDRO RUEDA SERBOUSEK
CONSUL GENERAL



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS CONSULARES US\$ 106 (CIENTO SEIS)

TABAKSVEST 9/2 - 2000 AMBERES - BELGICA - TELEFONO 32/3 232 29 20 FAX 32/3 233 09 20





MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Alc. J. J. J. J.
321372

QUE FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

HA SE APOYAR
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

96 DEC 26 AMIO: 36

JEFE DE DELEGACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



Traducción Oficial No. 195-96

Traducción oficial del inglés del documento que lleva los sellos de legalización No. 321372 del Ministerio de Relaciones Exteriores, fechado el día 26 de diciembre de 1996 y firmado por el Jefe de Legalizaciones de Santafé de Bogotá, D.C. (firma ilegible).

(Documento de poder en inglés con su correspondiente traducción al español, otorgado por la sociedad JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., con domicilio en Beerse, Bélgica, firmado el 8 de noviembre de 1996 en Beerse, Bélgica, por Dirk Wante, apoderado)

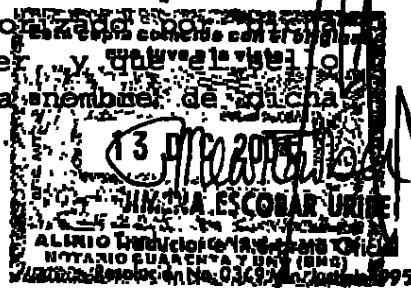
CERTIFICACIÓN NOTARIAL
(individual)

En este día de noviembre de 1996, personalmente compareció ante mí, Dirk Wante, conocido por mí como la persona descrita en el documento precedente y quien lo suscribió, debidamente reconociendo ante mí que el mismo fue suscrito para los usos y propósitos ahí expresados.

(fdo) firma ilegible, Notario público
Sello Notarial de Jozef Coppens

CERTIFICACIÓN NOTARIAL
(sociedad)

En este día de noviembre de 1996, personalmente compareció ante mí, Dirk Wante, conocido por mí, quien habiendo sido debidamente juramentado por mí declaró e indicó que él es el Jefe del Departamento de Patentes y Apoderado de JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (la "Sociedad"), una sociedad debidamente organizada y existente bajo las leyes de Bélgica, con domicilio en Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Bélgica legalmente constituida para un periodo de ejercicio que aun no ha terminado, que el declarante está autorizado por la misma Sociedad para otorgar este Documento de Poder y que el sello aquí inscrito por el declarante actuando a nombre de dicha Sociedad es el sello corporativo de la misma.



El suscrito, Notario Público, ha visto los Artículos de Constitución de la Sociedad, fechados el 23 de octubre de 1934, suscritos en B-2300-Turnhout, Bélgica, y por medio del presente certifica que bajo las leyes de dicha jurisdicción el reconocimiento anterior es prueba suficiente de que los hechos allí contenidos son verdaderos, lo cual él certifica.

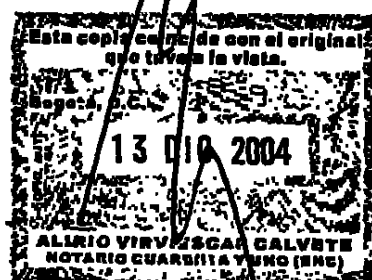
(fdo) firma ilegible, Notario Público
Sello Notarial de Jozef Coppens

La firma y sello precedentes fueron autenticados por el Consulado de Colombia en Amberes, Bélgica, el día 25 de noviembre de 1996, bajo el número 95, firmado por, Alejandro Rueda Serbousek, Cónsul General.



JIMENA ESCOBAR URIBE

Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



RESUMEN

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos de pirrolonas sustituidas de fórmula I en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste de un piridinil- R^5 , pirimidinil- R^5 , pirazinil- R^5 , furil- R^5 , tienil- R^5 , benzofuril- R^5 , benzotienil- R^5 , quinolinil- R^5 y un anillo isoquinolinil- R^5 unido al átomo de nitrógeno del indol mediante un átomo de carbono del anillo, útiles como inhibidores de quinasa o inhibidores de quinasa dual, métodos para tratar dichas composiciones o mejoramiento de desórdenes mediados por la quinasa o quinasa dual tales como los cardiovasculares, inflamatorios, inmunológicos, dermatológicos, oncológicos, desórdenes de CNS y diabetes.

PIRROLINAS SUSTITUIDAS COM INHIBID RES DE QUINASA

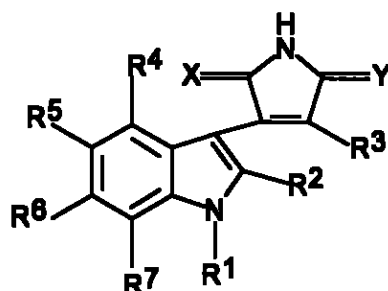
CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional 60/385,935 radicada en Junio 5, 2002, la cual esta por este acto, aquí incorporada por referencia.

10 La invención se dirige a ciertos compuestos novedosos, métodos para producirlos y métodos para el tratamiento o mejoramiento de un desorden mediado por una quinasa o una quinasa dual. Más particularmente, esta invención se dirige a compuestos de pirrolina sustituidos útiles como inhibidores selectivos de quinasa o quinasa dual, métodos para producir tales compuestos y métodos para el tratamiento o mejoramiento de un desorden mediado por una
15 quinasa o por una quinasa dual.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 La Patente de los Estados unidos 5, 057, 614, de Davis et al., describe compuestos de pirrol sustituido de fórmula I como sustancias activas terapéuticamente para uso en el control, o prevención de desordenes inflamatorios, inmunológicos, bronco-pulmonares y cardiovasculares:



Formula I

Donde R^1 significa hidrógeno, alquil, aril, aralquil, alcoxialquil, hidroxialquil, haloalquil, aminoalquil, monoalquilaminoalquil, dialquilaminoalquil, trialquilaminoalquil, aminoalquilaminoalquil, azidoalquil, acilaminoalquil, aciltioalquil, alquilsulfonilaminoalquil, arilsulfonilaminoalquil, mercaptoalquil, alquiltioalquil, alquilsulfinilalquil, alquilsulfonilalquil, alquilsulfoniloxialquil, alquilcarboniloxialquil, cianoalquil, amidinoalquil, isotiocianatoalquil, glucopiranosil, carboxialquil, alcoxicarbonilalquil, aminocarbonilalquil, hidroxialquiltioalquil, mercaptoalquiltioalquil, ariltioalquil o carboxialquiltioalquil o un grupo de la fórmula:



en la cual Het significa un grupo heterociclil, W significa NH, S o un enlace, T significa NH o S, V significa O, S, NH, NO_2 , NCN o $CHNO_2$, Z significa alquiltio, amino, monoalquilamino o dialquilamino, Im significa 1-imidazolil, Ar significa aril, y n está entre 2-6; R^2 significa hidrógeno, alquil, aralquil, alcoxialquil, hidroxialquil, haloalquil, aminoalquil, monoalquilaminoalquil, dialquilaminoalquil, acilaminoalquil, alquilsulfonilaminoalquil, arilsulfonilaminoalquil, mercaptoalquil, alquiltioalquil, carboxialquil, alcoxicarbonilalquil, aminocarbonilalquil, alquiltio o alquilsulfinil; R^3

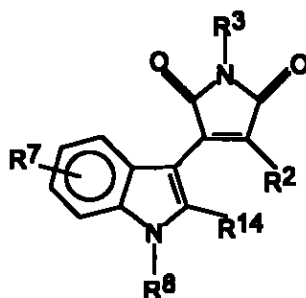
significa un grupo carbocíclico o heterocíclico aromático; R^4 , R^5 , R^6 y R^7 independientemente cada uno significa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, arioxi, haloalquil, nitro, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, alquiltio, alquilsulfinil, o alquilsulfonil; y uno de X e Y significa O y el otro significa O, S, (H, OH) o (H, H); con la condición que R^1 tenga un significado diferente de hidrógeno cuando R^2 signifique hidrógeno, R^3 significa 3-indolil o 6-hidroxil-3-indolil, R^4 , R^5 y R^7 significa cada uno hidrógeno, R^6 significa hidrógeno o hidroxilo y X e Y ambos significan O y cuando R^2 significa hidrógeno, R^3 significa 3-indolil, R^4 , R^5 , R^6 y R^7 cada uno significa hidrógeno, significa (H, H) e Y significa O; así como también sales aceptables farmacéuticamente de compuestos ácidos de la fórmula I con bases y de compuestos básicos de la fórmula I con ácidos; en donde el grupo aromático carbocíclico R^3 se define como un grupo mono-cíclico o poli-cíclico, preferiblemente un grupo mono-cíclico o bi-cíclico tal como fenil o naftil los cuales pueden estar o no sustituidos con uno o más, preferiblemente 1 a 3, sustituyentes seleccionados de halógeno, C_{1-7} alquil no sustituido, hidroxilo, C_{1-7} alcoxi no sustituidos, (halo)₁₋₃(C_{1-7})alquil, nitro, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, alquiltio, alquilsulfinil, o alquilsulfonil; en donde el grupo aromático carbocíclico R^3 se selecciona de fenil, 2-, 3-, o 4-clorofenil, 3-bromofenil, 2- o 3-metilfenil, 2,5-dimetilfenil, 4-metoxifenil, 2- o 3-trifluorometilfenil, 2-, 3-, o 4-nitrofenil, 3- o 4-aminofenil, 4-metiltiofenil, 4-metilsulfinilfenil, 4-metilsulfonilfenil o 1- o 2-naftil; en donde el grupo aromático heterocíclico R^3 se define como un grupo aromático heterocíclico de 5 o 6 miembro unido opcionalmente con un anillo de benceno y sustituido o no sustituido con uno o más, preferiblemente 1 a 3,

sustituyentes seleccionados de halógeno, (C₁₋₇)alquil, hidroxi, (C₁₋₇)alcoxi, (C₁₋₇)alquil-halo, nitro, amino, -NH-C(O)-(C₁₋₇)alquil, -NH(C₁₋₇)alquil, -N(C₁₋₇)alquil)₂, -S-(C₁₋₇)alquil, -C(SO)-(C₁₋₇)alquil, o -SO₂-(C₁₋₇)alquil; en donde el grupo aromático heterocíclico R³ es 2- o 3-tienil, 3-benzotieneil, 1-metil-2-pirrolil, 1-benzimidazolil, 3-indolil, 1- o 2-metil-3-indolil, 1-metoximetil-3-indolil, 1-(1-metoxietil)-3-indolil, 1-(2-hidroxipropil)-3-indolil, 1-(4-hidroxibutil)-3-indolil, 1-[1-(2-hidroxietiltio)etil]-3-indolil, 1-[1-(2-mercaptoetiltio)etil]-3-indolil, 1-(1-feniltioetil)-3-indolil, 1-[1-(carboximetiltio)etil]-3-indolil o 1-bencil-3-indolil; y cuando el grupo aromático heterocíclico R³ es 3-indolil, el átomo de nitrógeno del 3-indolil está sustituido con un sustituyente seleccionado de hidrógeno, C₁₋₇alquil, aril (en donde aril es fenil no sustituido o sustituido con uno o más, preferiblemente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, C₁₋₇alquil no sustituido, hidroxi, C₁₋₇alcoxi no sustituido, (halo)₁₋₃(C₁₋₇)alquil, nitro, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, alquiltio, alquilsulfinil, o alquilsulfonil), -(C₁₋₇)alquil-aril (en donde aril es fenil no sustituido o sustituido con uno o más, preferiblemente 1 a 3, sustituyentes seleccionados de halógeno, C₁₋₇alquil no sustituido, hidroxi, C₁₋₇alcoxi no sustituido, (halo)₁₋₃(C₁₋₇)alquil, nitro, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, alquiltio, alquilsulfinil o alquilsulfonil), -(C₁₋₇)alquil(C₁₋₇)alcoxi, -(C₁₋₇)alquil-hidroxi, -(C₁₋₇)alquil-(halo)₁₋₃, -(C₁₋₇)alquil-NH₂, -(C₁₋₇)alquil-NH(C₁₋₇)alquil, -(C₁₋₇)alquil-N(C₁₋₇)alquil)₂, -(C₁₋₇)alquil-N⁺(C₁₋₇)alquil)₃, -(C₁₋₇)alquil-NH(C₁₋₇)alquil)NH₂, -(C₁₋₇)alquil-N₃, -C₁₋₇alquil-NH-C(O)-(C₁₋₇)alquil, -C₁₋₇alquil-S-C(O)-(C₁₋₇)alquil, -C₁₋₇alquil-NH-SO₂-(C₁₋₇)alquil, -C₁₋₇alquil-NH-SO₂-aril (en donde aril es fenil no sustituido o sustituido con uno o más, preferiblemente 1 a 3, sustituyentes

seleccionados de halógeno, C₁₋₇alquil, hidroxil, C₁₋₇alcoxi no sustituido, (halo)₁₋₃(C₁₋₇)alquil, nitro, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, alquiltio, alquilsulfinil, o alquilsulfonil), -(C₁₋₇)alquil-SH, -(C₁₋₇)alquil-S-(C₁₋₇)alquil, -(C₁₋₇)alquil-C(SO)-(C₁₋₇)alquil, -(C₁₋₇)alquil-SO₂-(C₁₋₇)alquil, -(C₁₋₇)alquil-O-SO₂-(C₁₋₇)alquil, -(C₁₋₇)alquil-O-C(O)-(C₁₋₇)alquil, -(C₁₋₇)alquil-C(N), -(C₁₋₇)alquil-C(NH)-NH₂, glucopiranosil, -(C₁₋₇)alquil-CO₂H, -(C₁₋₇)alquil-C(O)-O-(C₁₋₇)alquil, -(C₁₋₇)alquil-C(O)-NH₂, -(C₁₋₇)alquil-S-(C₁₋₇)alquil-OH, -(C₁₋₇)alquil-S-(C₁₋₇)alquil-SH, -C₁₋₇alquil-S-aryl (en donde aril es fenil no sustituido o sustituido con uno o más, preferiblemente 1 a 3, sustituyentes seleccionados de halógeno, C₁₋₇alquil, hidroxil, C₁₋₇alcoxi no sustituido, (halo)₁₋₃(C₁₋₇)alquil, nitro, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, alquiltio, alquilsulfinil, o alquilsulfonil), -(C₁₋₇)alquil-S-(C₁₋₇)alquil-CO₂H, -(CH₂)₂₋₆-W-Het (en donde W se selecciona de NH, S o un enlace; en donde Het es un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros aromático saturado, parcialmente saturado, opcionalmente unido con un anillo de benceno y sustituido o no sustituido con uno o más, preferiblemente 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, (C₁₋₇)alquil, hidroxil, (C₁₋₇)alcoxi, (C₁₋₇)alquil-halo, nitro, amino, -NH-C(O)-(C₁₋₇)alquil, -(C₁₋₇)alquil-NH(C₁₋₇alquil), -(C₁₋₇)alquil-N(C₁₋₇alquil)₂, -S-(C₁₋₇)alquil, -C(SO)-(C₁₋₇)alquil, o -SO₂-(C₁₋₇)alquil; en donde cuando Het, es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno, un átomo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo óxido; y en donde Het se selecciona de imidazolil, imidazolinil, tiazolinil, piridil o pirimidinil), -(CH₂)₂₋₆-T-C(V)-Z (donde T se selecciona de NH o S; V se selecciona de O, S, NH, NNO₂, NCN o CHNO₂; y, Z se selecciona de -S-(C₁₋₇)alquil, NH₂, NH(C₁₋₇alquil) o N(C₁₋₇alquil)₂), -(CH₂)₂₋₆-NH-

C(O)-1-imidazolil o $-(CH_2)_{2-6}-NH-C(=NH)-$ aril (en donde aril es fenil no sustituido o sustituido con uno o más, preferiblemente 1 a 3, sustituyentes seleccionados de halógeno, C_{1-7} alquil, hidroxil, C_{1-7} alcoxi no sustituido, $(halo)_{1-3}(C_{1-7})$ alquil, nitro, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, alquiltio, alquilsulfinil, o alquilsulfonil).

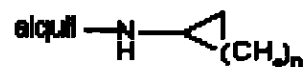
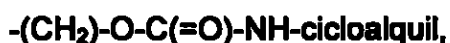
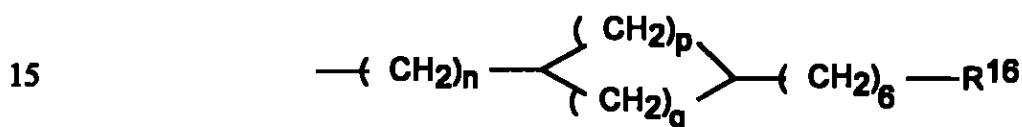
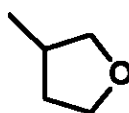
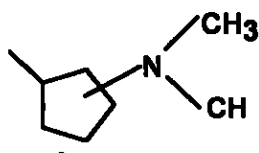
La patente de los estados Unidos 6, 037, 475 de Faul et.al., describe un método para producir un indoilmaleimido N-sustituido de fórmula I como sustancias activas terapéuticamente para uso en el control y prevención de desordenes inflamatorios, inmunológicos, broncopulmonares y cardiovasculares.



Fórmula I

utilizando un reactivo organometálico y opcionalmente maleimida-3-indoíl-organometálica activada sustituida en presencia de un catalizador de un metal de transición como paladio en donde R^2 se selecciona de un grupo residual y un indol-3-il opcionalmente sustituido, R^3 se selecciona de hidrógeno y un grupo protector, los R^7 son hidrógeno o hasta cuatro sustituyentes opcionales

seleccionados independientemente de halo, alquil, hidroxil, alcoxi, haloalquil, nitro, $-\text{NHCO}(\text{alquil})$, o $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$; donde R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, o metil, R^9 es hidrógeno o un sustituyente opcional seleccionado de alquil, haloalquil, alquenil, arilalquil, alcoxialquil, hidroxialquil, monoalquilaminoalquil, dialquilaminoalquil, acilaminoalquil, aciloxialquil, cianoalquil, amidinoalquil, carboxialquil, alcóxicarbonilalquil, aminocarbonilalquil, aril, alquilaril, aminoalquil, heteroaril, carbonilalquil, amidinotioalquil, nitroguanidinoalquil, un grupo protector, un residuo alquilglicosa, o un grupo de la fórmula.



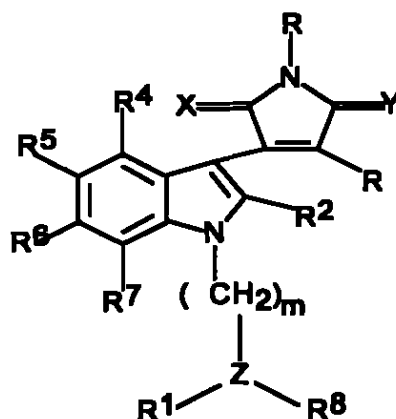
20 en la cual Het significa un grupo heterociclil, W significa NH, S o un enlace, T significa NH o S, V significa O, S, NH o NCN, A significa alquiltio, amino, monoalquilamino, o dialquilamino, y Ar significa aril; R^{16} es hidrógeno, alquil,

haloalquil, acetil, aril, $-\text{CH}(\text{aril})_2$, amino, monoalquilamino, dialquilamino, guanidino, $-\text{C}(=\text{N}(\text{alcoxi-carbonil}))-\text{NH}(\text{alcoxicarbonil})$, amidino, hidroxil, carboxil, alcoxicarbonil, o heterociclicil; R^{14} es hidrógeno o un alquil opcionalmente sustituido; o R^8 y R^{14} están juntos unidos a través de un grupo de la fórmula $(-\text{CH}_2)_r-\text{X}-(\text{CH}_2)_s-$ donde X es $-\text{C}(-\text{CH}_2)_6-\text{R}^{17})(-\text{CH}_2)_6-\text{R}^{18})-$ donde R^{17} y R^{18} son independientemente hidroxil, carboxil, aciloxil, amino, monoalquilamino, dialquilamino, trialquilamino, azido, acilamino, cloro, amidino o aminocarbonil, y n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6, p y q son 1, 2, 3 o 4, r es 1, 2, o 3, s es 0, 1, 2 o 3, t es 1 o 2, y u es 0 o 1.

10

La Patente de los estados Unidos 5, 721, 245 de Davis et. al., describe compuestos sustituidos de 4-[3-indolil]-1H-pirrolona de fórmula I:

15



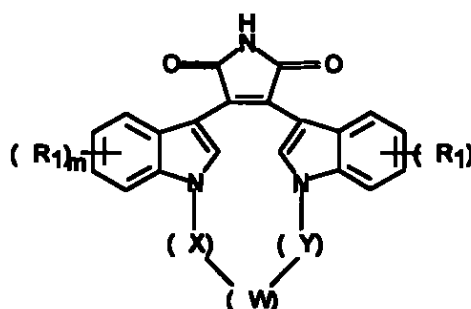
20

En donde R es hidrógeno o hidroxil, R^1 y R^2 tomados juntos son un grupo de fórmula $(-\text{CH}_2)_n-$ y R^7 es hidrógeno o R^1 y R^7 tomados juntos son un grupo de fórmula $(-\text{CH}_2)_n-$ y R^2 es hidrógeno; R^3 es un aril o un grupo heterocíclico

aromático; R^4 , R^5 y R^6 cada uno independientemente son hidrógeno, halógeno, alquil, hidroxil, alcoxi, haloalquil, nitró, amino, acilamino, alquiltio, alquilsulfinil o alquilsulfonil; R^8 es un grupo de fórmula $-(CH_2)_p-R^9$ o $-(CH_2)_q-R^{10}$; R^9 es hidrógeno, alquilcarbonil, aminoalquilcarbonil, ciano, amidino, alcóxicarbonil, 5 arilóxicarbonil, alquilsulfonil, aminocarbonil o aminotiocarbonil; R^{10} es hidroxil, alcoxi, halógeno, amino, monoalquilamino, dialquilamino, trialquilamino, azido, acilamino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquiltio, alcóxicarbonilamino, aminoacilamino, aminocarbonilamino, isotiocianato, alquilcarboniloxil, alquilsulfoniloxil o arilsulfoniloxil, un heterociclo saturado de 5 o 6 miembros que 10 contiene nitrógeno unido mediante el átomo de nitrógeno o un grupo de la fórmula $-U-C(V)-W$; U es S o NH; V es NH, NNO_2 , NCN , $CHNO_2$; W es amino, monoalquilamino o dialquilamino; uno de X e Y es O y el otro es O o (H,H); Z es CH o N; m, p y q son, independientemente, un entero de 0 a 5, y n es un entero de 1 a 5, con la condición que q y m, son independientemente, 2 a 5 cuando Z es n; 15 así como también sales aceptables farmacéuticamente de compuestos ácidos de fórmula I con bases y de compuestos básicos de fórmula I con ácidos, como sustancias activas terapéuticamente para uso en el control o prevención de desórdenes inflamatorios, inmunológicos, bronco-pulmonares y cardiovasculares.

20 La patente de los Estados Unidos 5, 624, 949 de Heath, Jr., et. al., describe derivados bis-indolmaleimida de fórmula:

.



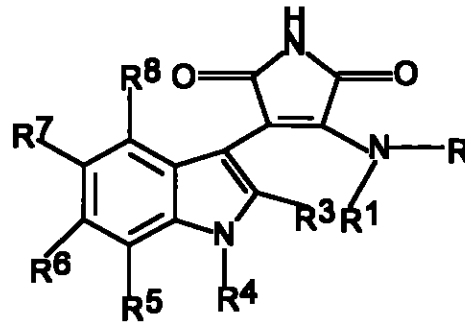
5

En donde W es -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO-, C₂-C₈alquileno, alquileno sustituido, C₂-C₈alquenileno, -aril-, -aril(CH₂)_mO-, -heterociclo-, -heterociclo-(CH₂)_mO-, -bicíclicos unidos-, -bicíclicos unidos-(CH₂)_mO-, -NR₃-, -NOR₃-, -CONH- o -NHCO-; X e Y son independientemente C₁-C₄alquileno, alquileno sustituido, o juntos, X,Y y

10 W se combinan para formar (CH₂)_nAA-; R₁ es independientemente hidrógeno, halo, C₁-C₄alquil, hidroxil, C₁-C₄alcoxi, haloalquil, nitro, NR₄R₅ o -NHCO(C₁-C₄)alquil; R₂ es hidrógeno, CH₃CO-, NH₂ o hidroxil; R₃ es hidrógeno, (CH₂)_maril, C₁-C₄alquil, -COO(C₁-C₄alquil), -CONR₄R₅, -C(C=NH)NH₂, -SO(C₁-C₄alquil), -SO₂(NR₄R₅) o -SO₂(C₁-C₄alquil); R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, C₁-
15 C₄alquil, fenil, bencil, o se combinan con el nitrógeno con lo cual ellos se unen para formar un anillo de 5 o 6 miembros saturado o insaturado; AA es un residuo de aminoácido; m es independientemente 0, 1, 2 o 3; y n es independientemente 2, 3, 4 o 5 como inhibidores de proteína quinasa C (PKC) y como inhibidores selectivos de PKC -I y PKC -II.

20

La solicitud de patente WO 00/06564 divulga compuestos de maleimida disustituidos de Fórmula (I):



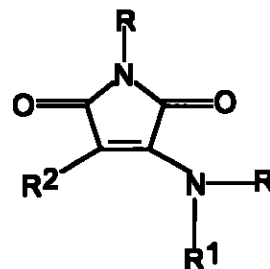
5

En donde R^1 representa hidrógeno o alquil; R^2 representa aril, cicloalquil o un heterociclo; R^3 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 representan cada uno hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquil o alcoxi; R^4 es W, o R^4 y R^3 o R^4 y R^5 juntos pueden formar un anillo sustituido por W sobre ellos; donde W representa $-(CH_2)_l-(Y)_m-(CH_2)_n-Z$ como inhibidores de PKC .

10

La solicitud de patente WO 00/21927 describe compuestos 3-amino-4-arilmaleimida que tienen la Fórmula (I):

15



20

o un derivado farmacéuticamente aceptable de él, en donde: R es hidrógeno, alquil, aril o aralquil; R^1 es hidrógeno, alquil, aralquil, hidroxialquil o alcoxialquil; R^2

es aril sustituido o no sustituido o heterociclil sustituido o no sustituido; R^3 es hidrógeno, alquil sustituido o no sustituido, cicloalquil, alcoxialquil, aril sustituido o no sustituido, heterociclil sustituido o no sustituido o aralquil en donde la mitad aril esta sustituida o no sustituida; o, R^1 y R^3 juntos con el nitrógeno, para lo cual ellos
5 se unen para formar un anillo único o fusionado heterocíclico saturado o no saturado opcionalmente sustituido, y un método para el tratamiento de condiciones asociadas con una necesidad de inhibición de GSK-3, tal como diabetes, demencias tales como la enfermedad de Alzheimer y la maniaco-depresión.

10 Los compuestos de pirrolina sustituidos de la presente invención no han sido hasta ahora divulgados.

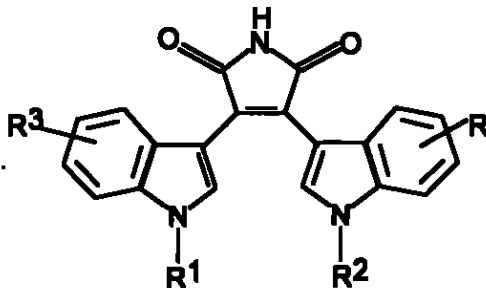
En consecuencia, es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos de pirrolina sustituidos útiles como un inhibidor de quinasa o quinasa
15 dual (en particular, una quinasa seleccionada del grupo de Proteína quinasa C o quinasa-3 glicógeno sintasa; y, más particularmente, una quinasa seleccionada de proteína quinasa C , proteína quinasa C -II, proteína quinasa C o quinasa-3 glicógeno sintasa), métodos para su producción y métodos para el tratamiento o mejoramiento de los desordenes mediados por una quinasa o una quinasa dual.

20

RESUMEN DE LA INVENCI N

La presente invención se dirige a compuestos de pirrolina sustituidos de
Fórmula (I):

5



Formula (I)

10 En donde:

R¹ se selecciona de un piridinil-R⁵, pirimidinil-R⁵, pirazinil-R⁵, furil-R⁵, tienil-R⁵, benzofuril-R⁵, benzotienil-R⁵, quinolinil-R⁵ o un anillo isoquinolinil-R⁵ unido al átomo de nitrógeno del indol mediante un átomo de carbono del anillo;

15 R⁵ es hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, -(C₁₋₈)alquil-R⁶, -(C₂₋₈)alquenil-R⁶, -(C₂₋₈)alquinil-R⁶, -O-(C₁₋₈)alquil-R⁶, -O-C(O)H, -O-C(O)-(C₁₋₈)alquil-R⁶, -O-C(O)-NH₂, -O-C(O)-NH(C₁₋₈)alquil, -O-C(O)-N(C₁₋₈)alquil₂, -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₈)alquil-R⁶, -CO₂H, -C(O)-O-(C₁₋₈)alquil-R⁶, -C(O)-NH₂, -C(NH)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₈)alquil, 20 -C(O)-N(C₁₋₈)alquil₂, -SH, -S-(C₁₋₈)alquil-R⁶, -SO₂-(C₁₋₈)alquil-R⁶, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁₋₈)alquil, -SO₂-N(C₁₋₈)alquil₂, -N-R⁷, ciano, halo, hidroxil, nitro, -cicloalquil-R⁶, -heterociclil-R⁶, -aril-R⁶ o heteroaril-R⁶.

R⁶ es hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, -O-(C₁₋₈)alquil,

-O-(C₁₋₈)alquil-OH, -O-(C₁₋₈)alquil-NH₂, -O-(C₁₋₈)alquil-NH(C₁₋₈)alquil,

5 -O-(C₁₋₈)alquil-N(C₁₋₈)alquil)₂, -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₈)alquil, -CO₂H,

-C(O)-O-(C₁₋₈)alquil, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₈)alquil, -C(O)-N(C₁₋₈)alquil)₂,

-S-(C₁₋₈)alquil, -SO₂-(C₁₋₈)alquil, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁₋₈)alquil,

-SO₂-N(C₁₋₈)alquil)₂, -N-R⁷, ciano, (halo)₁₋₃, hidroxilo, nitro, oxo, -cicloalquil,

-heterociclil, -aril o -heteroaril;

10

R⁷ es dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno,

-(C₁₋₈)alquil-R¹⁰,

-(C₂₋₈)alquenil-R¹⁰, -(C₂₋₈)alquinil-R¹⁰, -C(O)-(C₁₋₈)alquil-R¹⁰, -C(O)-O-(C₁₋₈)alquil-R¹⁰,

-C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₈)alquil, -C(O)-N(C₁₋₈)alquil)₂,

15 -SO₂-(C₁₋₈)alquil, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁₋₈)alquil, -SO₂-N(C₁₋₈)alquil)₂,

-C(N)-NH₂, -cicloalquil-R⁸, -heterociclil-R⁸, -aril-R⁸ o -heteroaril-R⁸;

R⁸ es hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno,

-C₁₋₈alquil,

20 -C₁₋₈alcoxi, NH₂, NH(C₁₋₈)alquil, -N(C₁₋₈)alquil)₂, -(C₁₋₈)alquil-(halo)₁₋₃,

-(C₁₋₈)alcoxi-(halo)₁₋₃, -(C₁₋₈)alquil-OH, ciano, halo, hidroxilo o nitro;

R⁹ es hasta 5 sustituyentes unidos a un átomo de carbono o nitrógeno, seleccionados independientemente de hidrógeno,

-(C₁₋₈)alquil, -(C₁₋₈)alquil-(halo)₁₋₃ o -(C₁₋₈)alquil-OH; con la condición que, cuando R⁹ esta unido a un átomo de carbono, R⁹ además se selecciona de

5 -C₁₋₈alcoxi, NH₂, NH(C₁₋₈alquil), -N(C₁₋₈alquil)₂,
-(C₁₋₈)alcoxi-(halo)₁₋₃, ciano, halo, hidroxí o nitro;

R² se selecciona de -(C₁₋₈)alquil-R⁸, -(C₂₋₈)alquenil-R⁸, -(C₂₋₈)alquinil-R⁸, -C(O)H,

-C(O)-(C₁₋₈)alquil-R⁸, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₈alquil), -C(O)-N(C₁₋₈alquil)₂,

10 -C(O)-NH(aril), -C(O)-cicloalquil, -C(O)-heterociclil, -C(O)-aril,

-C(O)-heteroaril, -CO₂H, -C(O)-O-(C₁₋₈)alquil-R⁸, -C(O)-O-aril,

-SO₂-(C₁₋₈)alquil-R⁸, -SO₂-aril, -cicloalquil-R⁸, -heterociclil-R⁸ (unido al átomo de nitrógeno del indol mediante un átomo de carbono del anillo), -aril-R⁸ o
-heteroaril-R⁸ (unido al átomo de nitrógeno del indol mediante un átomo de
15 carbono del anillo);

R³ es hasta 4 sustituyentes unidos a un átomo de carbono, seleccionados independientemente de hidrógeno,

-C₁₋₈alquil-R¹⁰, -C₂₋₈alquenil-R¹⁰, -C₂₋₈alquinil-R¹⁰,

20 -C₁₋₈alcoxi-R¹⁰, -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₈)alquil-R¹⁰, -C(O)-NH₂,

-C(O)-NH(C₁₋₈alquil), -C(O)-N(C₁₋₈alquil)₂, -C(O)-cicloalquil,

-C(O)-heterociclil, C(O)-aril, -C(O)-heteroaril, -C(NH)-NH₂, -CO₂H,

A

-C(O)-O-(C₁₋₈)alquil-R¹⁰, -C(O)-O-aril, -SO₂-(C₁₋₈)alquil-R¹⁰, -SO₂-aril, -N-R⁷, ciano, halógeno, hidroxí, nitro, -cicloalquil, -heterociclil, -aril o -heteroaril;

R⁴ es hasta 4 sustituyentes unidos a un átomo de carbono seleccionados independientemente de hidrógeno,

-C₁₋₈alquil-R¹⁰, -C₂₋₈alquenil-R¹⁰, -C₂₋₈alquinil-R¹⁰,

-C₁₋₈alcoxi-R¹⁰, -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₈)alquil-R¹⁰, -C(O)-NH₂,

-C(O)-NH(C₁₋₈alquil), -C(O)-N(C₁₋₈alquil)₂, -C(O)-cicloalquil,

-C(O)-heterociclil, -C(O)-aril, -C(O)-heteroaril, -C(NH)-NH₂, -CO₂H,

-C(O)-O-(C₁₋₈)alquil-R¹⁰, -C(O)-O-aril, -SH, -S-(C₁₋₈)alquil-R¹⁰,

-SO₂-(C₁₋₈)alquil-R¹⁰, -SO₂-aril, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁₋₈alquil),

-SO₂-N(C₁₋₈alquil)₂, -N-R⁷, ciano, halógeno, hidroxí, nitro, -cicloalquil,

-heterociclil, -aril o -heteroaril; y,

R¹⁰ es uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, -C₁₋₈alcoxi, -NH₂, -NH(C₁₋₈alquil), -N(C₁₋₈alquil)₂, ciano, (halo)₁₋₃, hidroxí, nitro u oxo;

Y sales aceptables farmacéuticamente de ellos.

La presente invención se dirige a compuestos de pirrolina sustituidos útiles como un inhibidor selectivo de quinasa o de quinasa dual; en particular, una quinasa seleccionada de la proteína quinasa C o quinasa-3 glicógeno sintasa; y,

más particularmente, una quinasa seleccionada de la proteína quinasa C ,
proteína quinasa C (e.g. proteína quinasa C -I y proteína quinasa C -II),
proteína quinasa C o quinasa-3 glicógeno sintasa.

5 La presente invención también se dirige a métodos para producir los
compuestos de pirrolina sustituidos presentes y composiciones farmacéuticas y
medicamentos de ellos.

La presente invención, además se dirige a métodos para el tratamiento o
10 mejoramiento de desordenes mediados por una quinasa o una quinasa dual.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los aspectos de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (I) .
15 en donde R^1 se selecciona de un piridinil- R^5 , pirimidinil- R^5 , furil- R^5 , tienil- R^5 ,
benzotienil- R^5 , o un anillo quinolinil- R^5 unido al átomo de nitrógeno del indol
mediante un átomo de carbono del anillo y preferiblemente donde R^1 se
selecciona de un piridinil- R^5 , pirimidinil- R^5 , benzotienil- R^5 , o un anillo quinolinil- R^5
unido al átomo de nitrógeno del indol mediante un átomo de carbono del anillo.

20

Los aspectos de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (I)
donde R^5 es hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente de
hidrógeno,

- (C₁₋₄)alquil-R⁶, -(C₂₋₄)alquenil-R⁶, -(C₂₋₄)alquinil-R⁶, -O-(C₁₋₄)alquil-R⁶, -O-C(O)H,
 -O-C(O)-(C₁₋₄)alquil-R⁶, -O-C(O)-NH₂, -O-C(O)-NH(C₁₋₄)alquil,
 -O-C(O)-N(C₁₋₄)alquil)₂, -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₄)alquil-R⁶, -CO₂H,
 -C(O)-O-(C₁₋₄)alquil-R⁶, -C(O)-NH₂, -C(NH)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₄)alquil,
 5 -C(O)-N(C₁₋₄)alquil)₂, -SH, -S-(C₁₋₄)alquil-R⁶, -SO₂-(C₁₋₄)alquil-R⁶, -SO₂-NH₂,
 -SO₂-NH(C₁₋₄)alquil), -SO₂-N(C₁₋₄)alquil)₂, -N-R⁷, ciano, halo, hidroxi, nitro,
 -cicloalquil-R⁶, -heterocicli-R⁶, -aril-R⁶ o -heteroaril-R⁶.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) en
 10 donde R⁵ es hasta cuatros sustituyentes seleccionados independientemente de
 hidrógeno o -(C₁₋₄)alquil-R⁶.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) en
 donde R⁵ es un sustituyente seleccionado de hidrógeno o -(C₁₋₄)alquil-R⁶.

15

Los aspectos de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (I)
 en donde R⁶ es hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de
 hidrógeno,

- O-(C₁₋₄)alquil, -O-(C₁₋₄)alquil-OH, -O-(C₁₋₄)alquil-NH₂, -O-(C₁₋₄)alquil-NH(C₁₋₄)alquil),
 20 -O-(C₁₋₄)alquil-N(C₁₋₄)alquil)₂, -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₄)alquil, -CO₂H,
 -C(O)-O-(C₁₋₄)alquil, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₄)alquil), -C(O)-N(C₁₋₄)alquil)₂,
 -S-(C₁₋₄)alquil, -SO₂-(C₁₋₄)alquil, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁₋₄)alquil),
 -SO₂-N(C₁₋₄)alquil)₂, -N-R⁷, ciano, (halo)₁₋₃, hidroxi, nitro, oxo, -cicloalquil,

-heterociclil, -aril o -heteroaril.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) en donde R⁶ es hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente de de
5 hidrógeno, -N-R⁷, hidroxil o -heteroaril.

Aun otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) en donde R⁶ es hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, -N-R⁷, hidroxil o tetrazolil.

10

Los aspectos de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (I) en donde R⁷ es 2 sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, -(C₁₋₄)alquil-R¹⁰, -(C₂₋₄)alquenil-R¹⁰, -(C₂₋₄)alquinil-R¹⁰, -C(O)-(C₁₋₄)alquil-R¹⁰, -C(O)-O-(C₁₋₄)alquil-R¹⁰, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₄alquil), -C(O)-N(C₁₋₄alquil)₂,
15 -SO₂-(C₁₋₄)alquil, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁₋₄alquil), -SO₂-N(C₁₋₄alquil)₂, -C(N)-NH₂, -cicloalquil-R⁶, -heterociclil-R⁶, -aril-R⁶ o -heteroaril-R⁶.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) en donde R⁷ es 2 sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno o
20 -(C₁₋₄)alquil-R¹⁰.

Los aspectos de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (I) en donde R^8 es hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno,

-C₁₋₄alquil, -C₁₋₄alcoxi, -NH₂, -NH(C₁₋₄alquil), -N(C₁₋₄alquil)₂, -(C₁₋₄)alquil-(halo)₁₋₃,
5 -(C₁₋₄)alcoxi-(halo)₁₋₃, -(C₁₋₄)alquil-OH, ciano, halo, hidroxilo o nitro.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) en donde R^8 es hidrógeno.

10 Los aspectos de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (I) en donde R^9 es hasta 5 sustituyentes unidos a un átomo de carbono o nitrógeno seleccionados independientemente de hidrógeno, -C₁₋₄alquil,
-(C₁₋₄)alquil-(halo)₁₋₃ o -(C₁₋₄)alquil-OH;
con la condición que, cuando R^9 está unido a un átomo de carbono, R^9 además se
15 selecciona de -C₁₋₄alcoxi, -NH₂, -NH(C₁₋₄alquil), -N(C₁₋₄alquil)₂,
-(C₁₋₄)alcoxi-(halo)₁₋₃, ciano, halo, hidroxilo o nitro.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) en donde R^9 es hidrógeno.

20 Los aspectos de la presente invención incluyen compuestos de fórmula (I) en donde R^2 se selecciona de -C₁₋₄alquil- R^8 , -C₂₋₄alquenil- R^8 , -C₂₋₄alquinil- R^8 ,
-C(O)H, -C(O)-(C₁₋₄)alquil- R^8 , -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₄alquil),

-C(O)-N(C₁₋₄alquil)₂, -C(O)-NH(aril), -C(O)-cicloalquil, -C(O)-heterociclil,
 -C(O)-aril, -C(O)-heteroaril, -CO₂H, -C(O)-O-(C₁₋₄)alquil-R⁶, -C(O)-O-aril,
 -SO₂-(C₁₋₄)alquil-R⁶, -SO₂-aril, -cicloalquil, -heterociclil (unido al átomo de nitrógeno
 del indol mediante un átomo de carbono del anillo), -aril o -heteroaril (unido al
 5 átomo de nitrógeno del indol mediante un átomo de carbono del anillo).

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) en
 donde R² se selecciona de -C₁₋₄alquil-R⁶ y heteroaril (unido al átomo de nitrógeno
 del indol mediante un átomo de carbono del anillo).

10

Los aspectos de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (I)
 en donde R³ es hasta cuatro sustituyentes unidos a un átomo de carbono
 seleccionados independientemente de hidrógeno,

-C₁₋₄alquil-R¹⁰, -C₂₋₄alquenil-R¹⁰, -C₂₋₄alquinil-R¹⁰,
 15 -C₁₋₄alcoxi-R¹⁰, -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₄)alquil-R¹⁰, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₄alquil),
 -C(O)-N(C₁₋₄alquil)₂, -C(O)-cicloalquil, -C(O)-heterociclil, -C(O)-aril,
 -C(O)-heteroaril, -C(NH)-NH₂, -CO₂H, -C(O)-O-(C₁₋₄)alquil-R¹⁰, -C(O)-O-aril,
 -SO₂-(C₁₋₄)alquil-R¹⁰, -SO₂-aril, -N-R⁷, ciano, halógeno, hidroxil, nitro,
 -cicloalquil, -heterociclil, -aril o -heteroaril.

20

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) en
 donde R³ es hidrógeno.

Los aspectos de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (I) en donde R^4 es hasta 4 sustituyentes unidos a un átomo de carbono seleccionados independientemente de hidrógeno,

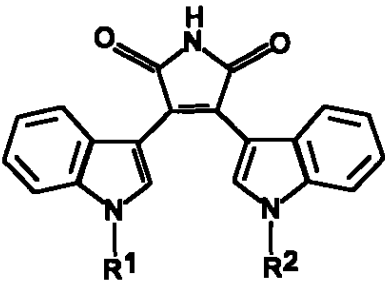
- C₁₋₄alquil-R¹⁰, -C₂₋₄alquenil-R¹⁰, -C₂₋₄alquinil-R¹⁰,
 5 -C₁₋₄alcoxi-R¹⁰, -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₄)alquil-R¹⁰, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₄alquil),
 -C(O)-N(C₁₋₄alquil)₂, -C(O)-cicloalquil, -C(O)-heterociclil, -C(O)-aril,
 -C(O)-heteroaril, -C(NH)-NH₂, -CO₂H, -C(O)-O-(C₁₋₄)alquil-R¹⁰, -C(O)-O-aril,
 -SH, -S-(C₁₋₄)alquil-R¹⁰, -SO₂-(C₁₋₄)alquil-R¹⁰, -SO₂-aril, -SO₂-NH₂,
 -SO₂-NH(C₁₋₄alquil), -SO₂-N(C₁₋₄alquil)₂, -N-R⁷, ciano, halógeno, hidroxil, nitro,
 10 -cicloalquil, -heterociclil, -aril o -heteroaril.

Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) en donde R^4 es hidrógeno.

- 15 Los aspectos de la presente invención incluyen compuestos de Fórmula (I) en donde R^{10} es 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, -C₁₋₄alcoxi, -NH₂, -NH(C₁₋₄alquil), -N(C₁₋₄alquil)₂, ciano, (halo)₁₋₃, hidroxil, nitro u oxo.

- 20 Otro aspecto de la presente invención incluye compuestos de Fórmula (I) en donde R^{10} es hidrógeno.

Los ejemplos de compuestos de la Fórmula (I) incluyen compuestos seleccionados de la Fórmula (Ia):



Formula (Ia)

En donde R¹ y R² se seleccionan de:

Cpd	R ¹	R ²
1	3-piridinil	-(CH ₂) ₂ -OH;
2	5-pirimidinil	-(CH ₂) ₂ -OH;
3	3-quinolinil	-(CH ₂) ₂ -OH;
4	3-piridinil	-(CH ₂) ₃ -OH;
5	3-benzo(b)tienil	-(CH ₂) ₃ -NMe ₂ ;
6	Fenil	-(CH ₂) ₃ -NMe ₂ ;
7	5-pirimidinil	-CH ₃ ;
8	3-piridinil	-CH ₃ ;
9	3-piridinil	-(CH ₂) ₂ -tetrazol-2-il;
10	3-piridinil	-(CH ₂) ₂ -tetrazol-1-il;
11	3-piridinil	3-pirimidinil

Y sales aceptables farmacéuticamente de ellos.

Los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes en la forma de sales aceptables farmacéuticamente. Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales aceptables

farmacéuticamente" no tóxicas. La FDA aprobó formas de sales aceptables farmacéuticamente (*Ref. International J. Pharm.* 1986, 33, 201-217; *J. Pharm. Sci.*, 1977, Jan, 66(1), p1) incluye sales aceptables farmacéuticamente ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas, Las sales ácidas/aniónicas aceptables farmacéuticamente incluyen, y no se limitan a, acetato, benceno-sulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicoliarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato y trietoyoduro. Las sales básicas/catiónicas aceptables farmacéuticamente incluyen, y no se limitan a, aluminio, benzatina, calcio, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, litio, magnesio, meglumina, potasio, procaina, sodio y zinc. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales aceptables farmacéuticamente. Los ácidos orgánicos o inorgánicos también incluyen, y no se limitan a, ácido yodhídrico, perclórico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, glicólico, metanosulfónico, hidroxietanosulfónico, oxálico, 2-naftalenosulfónico, p-toluensulfónico, ciclohexanosulfámico, sacarínico o trifluoroacético.

La presente invención incluye dentro de su alcance pro-medicamentos de los compuestos de esta invención. En general, tales pro-medicamentos serán derivados funcionales de los compuestos, los cuales se pueden convertir fácilmente *in vivo* en los compuestos requeridos. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "que se administra" comprenderá el tratamiento de varios desordenes descritos con el compuesto específicamente divulgado o con un compuesto el cual puede no estar específicamente divulgado, pero el cual se convierte en el compuesto especificado *in vivo* después de la administración al individuo. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de pro-medicamentos adecuados, se describen por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen por lo menos un centro quiral, ellos pueden en consecuencia existir como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, ellos adicionalmente pueden existir como diasterómeros. Cuando los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan origen a la mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en formas racémicas o se pueden preparar enantiómeros individuales mediante técnicas estándar conocidas por aquellos versados en el arte, por ejemplo, por síntesis enantioespecífica o resolución, formación de pares diasteroméricos por formación de sales con un ácido ópticamente activo, seguida

de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden ser resueltos por formación de ésteres diastereoméricos o amidas, seguida por separación cromatográfica y remoción del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden resolver utilizando una columna
5 HPLC quiral. Se entenderá que todos estos isómeros y mezclas de ellos están cubiertos en el alcance de la presente invención.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos
10 sensibles o reactivos de cualquiera de las moléculas comprometidas. Esto se puede alcanzar por medio de grupos de protección convencionales, tales como aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos que protegen se
15 pueden remover en una etapa subsiguiente conveniente utilizando métodos conocidos en el arte.

Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos, y como tales se entiende que están incluidas en la
20 presente invención. En adición, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con el agua (i.e., hidratos) o solventes orgánicos comunes y se entiende que tales solvatos también están cubiertos dentro del alcance de esta invención.

A menos que se especifique otra cosa, el término "alquil" se refiere a una cadena saturada lineal o ramificada que consiste solamente de 1-8 átomos de carbono sustituidos con hidrógeno; preferiblemente 1-6 átomos de carbono sustituidos con hidrógeno; lo más preferiblemente de 1-4 átomos de carbono sustituidos con hidrógeno. El término "alquenil" se refiere a una cadena parcialmente insaturada lineal o ramificada que consiste solamente de 2-8 átomos de carbono sustituidos con hidrógeno que contiene por lo menos un doble enlace. El término "alquinil" se refiere a una cadena parcialmente insaturada lineal o ramificada que consiste solamente de 2-8 átomos de carbono sustituidos con hidrógeno que contiene por lo menos un triple enlace. El término "alcoxi" se refiere a -O-alquil, en donde alquil es como se definió antes. El término "hidroxialquil" se refiere a radicales en donde la cadena de alquil termina con un radical hidroxil de la fórmula HO-alquil, en donde alquil es como se definió previamente. Las cadenas alquil, alquenil y alquinil están opcionalmente sustituidas dentro de la cadena alquil o sobre un átomo de carbono terminal.

El término "cicloalquil" se refiere a un anillo alquil monocíclico saturado o parcialmente insaturado que consista de 3-8 átomos de carbono sustituidos con hidrógeno o a un anillo bicíclico saturado o parcialmente insaturado que consiste de 9 o 10 átomos de carbono sustituidos con hidrógeno. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropil, ciclopentil, ciclopentenil (que contiene un doble enlace), ciclopentinil (que contiene un triple enlace), ciclohexil, ciclohexenil (que contiene por lo menos un doble enlace), ciclohexinil (que contiene por lo menos un

triple enlace), cicloheptenil (que contiene por lo menos un doble enlace), o cicloheptinil (que contiene por lo menos un triple enlace).

El término "heterociclii" como aquí se usa, se refiere a un sistema de anillo
5 no sustituido o sustituido, estable, de tres a siete miembros, monocíclico saturado o parcialmente insaturado, el cual consiste de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O o S, o un sistema de anillo estable, de ocho a once miembros, bicíclico saturado o parcialmente saturado, el cual consiste de átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O, o S.
10 En cualquiera de los anillos monocíclico o bicíclico los heteroátomos nitrógeno o azufre opcionalmente pueden estar oxidados, y el heteroátomo nitrógeno opcionalmente puede estar cuaternizado. Se prefieren los anillos saturados o parcialmente insaturados que tienen cinco o seis miembros de los cuales por lo menos un miembro es un átomo de N, O o S y el cual contiene opcionalmente un
15 átomo de N, O o S adicional; los anillos bicíclicos saturados o parcialmente insaturados que tienen nueve o diez miembros de los cuales por lo menos un miembro es un átomo de N, O o S y el cual contiene opcionalmente uno o dos átomos adicionales de N, O o S; en donde dichos anillos bicíclicos de nueve o diez miembros pueden tener un anillo aromático y un anillo no aromático. En otra
20 incorporación de esta invención el heterociclii definido previamente tiene N como heteroátomo adicional, en donde a lo sumo dos átomos de nitrógeno están adyacentes. Los ejemplos incluyen, y no se limitan a, aziridinil, acetidinil, pirrolinil,

pirrolidinil, 1,3-dioxolanil, imidazolinil, imidazolidinil, pirazolinil, pirazolidinil, tiazolidinil, piperidinil, morfolinil o piperazinil.

- ° El término "aril" se refiere a un anillo monocíclico aromático que contiene
- 5 carbono e hidrógeno, tal como un anillo de carbono que contiene 6 átomos de carbono con átomos de hidrógeno sustituidos sobre él, un sistema de anillo aromático bicíclico que contiene diez átomos de carbono sustituidos con hidrógeno sobre él o un sistema de anillo tricíclico aromático que contiene 14 átomos de carbono sustituidos con átomos de hidrógeno sobre él. También están incluidos
- 10 dentro del alcance de la definición de aril sistemas de anillo bicíclico y tricíclico (que contienen carbono e hidrógeno) en donde solamente uno de los anillos es aromático tal como el tetrahidronaftaleno y el indano. Los átomos de hidrógeno sobre los anillos monocíclico, bicíclico y tricíclico se pueden reemplazar con otros grupos o sustituyentes como se indicó. Los ejemplos incluyen, y no se limitan a,
- 15 fenil, naftalenil o antracenil.

El término "heteroaril" como aquí se usa representa un sistema de anillo no sustituido o sustituido, estable, de cinco o seis miembros, aromático monocíclico o un sistema de anillo heteroaromático sustituido o no sustituido, estable, de nueve

20 o diez miembros benzo-unidos (en donde ambos anillos del sistema benzo-unido son aromáticos) o un sistema de anillo heteroaromático bicíclico y sistemas de anillo tricíclico no sustituido o sustituido, estables de 12 a 14 miembros los cuales consisten de átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados

de N, O o S, y en donde el heteroátomo nitrógeno de cualquiera de esos heteroarilos opcionalmente puede estar oxidado, y el heteroátomo nitrógeno opcionalmente puede estar cuaternizado. Los heteroaril preferidos son anillos monocíclicos aromáticos que contienen cinco miembros de los cuales por lo menos un miembro es un átomo de N, O o S y el cual opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de N adicionales; un anillo monocíclico aromático que tiene seis miembros de los cuales, uno, dos o tres miembros son átomos de N; un anillo bicíclico aromático que tiene nueve miembros de los cuales por lo menos un miembro es un átomo de N, O o S y el cual opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de N adicionales; un anillo bicíclico aromático que tiene diez miembros de los cuales uno, dos, tres o cuatro miembros son átomos de N; o, un sistema de anillo tricíclico aromático que contiene 13 miembros de los cuales por lo menos un miembro es un átomo de N, O o S y el cual opcionalmente contiene uno, dos o tres átomos de N adicionales. En otra incorporación de esta invención, los heteroarilos definidos previamente tienen como el heteroátomo adicional N, en donde a lo sumo cuatro átomos de nitrógeno están adyacentes. Los ejemplos incluyen, y no se limitan a, furil tienil, pirrolil, oxazolil, tiazolil, imidazolil, triazolil, tetrazolil, pirazolil, isoxazolil, isotiazolil, piridinil, piridazinil, pirimidinil, pirazinil, indolil, indazolil, benzo(b)tienil, quinolinil, isoquinolinil, o quinazolinil.

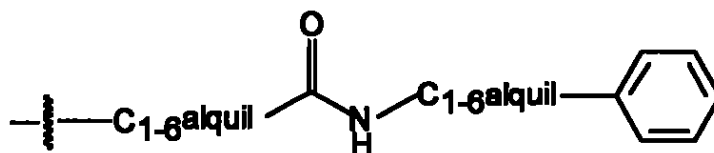
En donde quiera que aparezca el término "alquil" o "aril" o cualquiera de sus prefijos completos en un nombre de un sustituyente (e.g., aralquil, alquilamino), esto se interpretará como que incluye aquellas limitaciones antes dadas para

"alquil" y aril". Los números designados de átomos de carbono (e.g., C₁-C₆) se referirán independientemente al número de átomos de carbono en una mitad alquil o cicloalquil o a la porción alquil de un sustituyente más grande en el cual aparece el alquil como su prefijo completo.

5

Bajo las reglas de la nomenclatura estándar utilizadas a través de esta divulgación la porción terminal del lado de la cadena designado se describe primero seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un sustituyente "fenilC₁₋₆alquilamidoC₁₋₆alquil" se refiere a un grupo de la

10 formula:



15 Un punto de unión del sustituyente también se puede indicar por una línea quebrada para indicar el punto(s) de unión, seguida por la funcionalidad adyacente y finalizando con la funcionalidad terminal tal como por ejemplo, -(C₁₋₆)alquil-NH-(C₁₋₆)alquil-fenil.

20 Se contempla que la definición de cualquier sustituyente o variable en un sitio particular en una molécula es independiente de sus definiciones en otra parte de esta molécula. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución

sobre los compuestos de esta invención se pueden seleccionar por alguien versado en el arte para proporcionar compuestos que son químicamente estables y que se pueden sintetizar fácilmente por técnicas conocidas en el arte así como también por aquellos métodos aquí publicados.

5

Una incorporación de la invención es una composición que comprende un vehículo aceptable farmacéuticamente y cualquiera de los compuestos descritos antes. Ilustrativa de la invención es una composición farmacéutica hecha mezclando cualquiera de los compuestos descritos antes y un vehículo aceptable farmacéuticamente. Otra ilustración de la invención es un proceso para hacer una composición farmacéutica, que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos antes y un vehículo aceptable farmacéuticamente. Además son ilustrativas de la presente invención las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de esta invención en asociación con un

10

15

vehículo aceptable farmacéuticamente.

Como se usa aquí, el término "composición" se entiende que abarca un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también cualquier producto el cual resulta, directa o

20

indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de quinasa selectiva o de quinasa dual, útiles en un método para el tratamiento o mejoramiento de un desorden mediado por una quinasa o una quinasa dual. En particular la quinasa se selecciona de proteína quinasa C o quinasa-3 glicógeno sintasa. Más particularmente la quinasa se selecciona de proteína quinasa C , proteína quinasa C -I, proteína quinasa C -II, proteína quinasa C o quinasa-3 glicógeno sintasa.

10 Isoformas de la proteína Quinasa C

La Proteína Quinasa C se conoce por jugar un papel clave en la transducción de señales intracelulares (señalización célula-célula), la expresión génica y en el control de la diferenciación y crecimiento celular. La familia PKC se compone de doce isoformas que además se clasifican en 3 sub-familias: las isoformas PKC clásicas dependientes de calcio, alfa (α), beta-I (β -I), beta II (β -II), y gama (γ); las isoformas PKC independientes de calcio delta (δ), epsilon (ϵ), eta (η), teta (θ) y mu (μ); y, las isoformas PKC atípicas zeta (ζ), lambda (λ) e iota (ι).

20

Ciertos estados de enfermedad tienden a ser asociados con la elevación de isoformas de PKC particulares. Las isoformas PKC muestran distinta distribución en los tejidos, localización sub-celular y activación dependiente de cofactores. Por

ejemplo, las isoformas α y β de la PKC se inducen selectivamente en células vasculares estimuladas con agonistas tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (P. Xia, et al., *J. Clin. Invest.*, 1996, 98, 2018) y han estado implicadas en el crecimiento celular, diferenciación, y permeabilidad vascular (H. Ishii, et al., *J. Mol. Med.*, 1998, 76, 21). Los niveles elevados de glucosa en sangre encontrados en la diabetes conducen a la elevación de una isoforma específica de la isoforma α -II en tejidos vasculares (Inoguchi, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, 89, 11059-11065). Una elevación, unida a la diabetes, de la isoforma α en plaquetas humanas ha sido correlacionada con sus respuestas alteradas a agonistas (Bastyr III, E. J. Lu, J., *Diabetes*, 1993, 42, (suppl.1) 97 A). El receptor humano de vitamina D ha mostrado ser fosforilado selectivamente por la PKC α . Esta fosforilación ha sido asociada con alteraciones en el funcionamiento del receptor (Hsieh, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 9315-9319; Hsieh, et al., *J. Biol. Chem.*, 1993, 268, 15118-15126). En adición, el trabajo ha mostrado que la isoforma α -II es responsable por la proliferación celular de la eritroleucemia, mientras que la isoforma α está involucrada en la diferenciación megacariocítica en estas mismas células (Murray, et al., *J. Biol. Chem.*, 1993, 268, 15847-15853).

20 Enfermedades cardiovasculares

La actividad de las PKC juega un papel importante en las enfermedades cardiovasculares. La actividad incrementada de las PKC en la vasculatura ha

mostrado ser la causa de la vasoconstricción incrementada y la hipertensión (Bilder, G.E., et al., *J.Pharmacol.Exp. Ther.*, **1990**, *252*, 526-530) Los inhibidores de las PKC bloquean la proliferación de las células musculares lisas inducidas por agonistas (Matsumoto, H. and Sasaki, Y., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1989**, *158*, 105-109). Los eventos disparados por la PKC que conducen a la inducción de Egr-1 (Factor-1 de Crecimiento Temprano) y factor tisular bajo condiciones de hipoxia (como parte de la ruta mediada por la carencia de oxígeno disparando eventos procuagulantes) (Yan, S-F, et al., *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, *16*, 11921-11928. La PKC se sugiere como un mediador para la producción de PAI-1 (activador inhibidor-1 de plasminógeno) y esta implicada en el desarrollo de trombosis y aterosclerosis (Ren, S, et al., *Am. J. Physiol.*, **2000**, *278*, (4,Pt. 1), E656-E662). Los inhibidores PKC son útiles en el tratamiento de isquemia cardiovascular y para mejorar la función cardíaca siguiente a la isquemia (Muid, R.E.,et al., *FEBS Lett.*, **1990**, *293*, 169-172; Soroki, H. et al., *Kokyu-To Junkan*, **1989**, *37*,669-674). Los niveles elevados de PKC han sido correlacionados con una respuesta aumentada de la función de las plaquetas a los agonistas (Bastyr III, E.J. and Lu, J., *Diabetes*, **1993**, *42* (Suppl.1) 97A). Las PKC han sido implicadas en la ruta bioquímica de la modulación por el factor activador de plaquetas (PAF) de la permeabilidad microvascular (Kobayashi, et al., *Amer. Phys. Soc.*, **1994**, H1214-H1220). Los inhibidores PKC afectan la agregación inducida por agonistas en plaquetas (Toullec, D. et al., *J. Biol .Chem.***1991**, *266*,15771-15781). En consecuencia los inhibidores PKC pueden ser indicados

para uso en el tratamiento de enfermedad cardiovascular, isquemia, condiciones trombóticas, aterosclerosis, y restenosis.

Diabetes

5

La actividad excesiva de las PKC ha sido asociada con los defectos en la señalización de la insulina y por lo tanto la resistencia a la insulina vista en la diabetes tipo II, (Karasik, A., et al., *J. Biol. Chem.*, 1990, 265, 10226-10231; Chen, K.S., et al., *Trans. Assoc. Am. Physicians*, 1991, 104, 206-212; Chin, J. E. et al.,
10 *J. Biol. Chem.* 1993, 268, 6338-6347).

Desordenes asociados con la diabetes

Estudios han demostrado un incremento en la actividad PKC en tejidos que
15 se sabe son susceptibles a las complicaciones diabéticas cuando se exponen a condiciones hiperglicémicas (Lee, T-S., et al., *J. Clin. Invest.*, 1989, 83, 90-94; Lee, T-S., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, 86, 5141-5145; Craven, P, A and DeRubertis, F.R., *J. Clin. Invest.*, 1989, 87, 1667-1675; Wolf, B.A., et al., *J. Clin. Invest.*, 1991, 87, 31-38; Tesfamariam, B., et al., *J. Clin. Invest.*, 1991, 87, 1643-
20 1648). Por ejemplo, la activación de la isoforma PKC- II juega un papel importante en las complicaciones vasculares diabéticas tales como la retinopatía (Ishii, H., et al., *Science*, 1996, 272, 728-731, y la PKC ha sido implicada en el desarrollo de hipertrofia cardíaca asociada con falla cardíaca (X. Geu, et al., *Circ.*

Resc, 1994, 75, 926; R.H. Strasser, et al., *Circulation*, 1996, 94, 1551). La sobre-exposición de PKC II cardíaca en ratones transgénicos, causó cardiomiopatía involucrando hipertrofia, fibrosis y disminución de la función del ventrículo izquierdo (H. Wakasaki, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 9320).

5

Enfermedades inflamatorias

Los inhibidores PKC bloquean las respuestas inflamatorias tal como la explosión oxidativa de los neutrófilos, la regulación corriente abajo CD3 en los
 10 linfocitos T y el edema de pata inducido por forbol (Twoemy, B., et al., *Biochem Biophys, Res. Commun.*, 1990, 171, 1087-1092; Mulqueen, M.J., et al., *Agents actions*, 1992, 37, 85-89). La PKC tiene un papel esencial en la de-granulación de los mastocitos derivados de la médula ósea de tal manera que afecta la capacidad de producción de IL-6 (Interleuquina – 6) (Nechushten, H., et al., *Blood*,
 15 2000 (March), 95, 5, 1752-1757). Las PKC juegan un papel en el mejoramiento del crecimiento celular ASM (músculo liso de vías aéreas) en modelos con ratas, de dos riesgos potenciales para asma: la hiper-respuesta a agonistas contráctiles y el estímulo del crecimiento celular (Ren, S, et al., *Am. J. Physiol.*,
 20 2000, 278, (4, Pt.1), E656-E662). La sobre-exposición a PKC -1 aumenta el incremento en la permeabilidad endotelial, sugiriendo una función importante en la regulación de la barrera endotelial (Nagpala, P.G., et al., *J. Cell. Physiol.*, 1996, 2, 249-55). La PKC media la acción de la neutrófilo NADPH-oxidasa por PMA y por la estimulación de los receptores Fc en los neutrófilos (Bekker, L.V., et al.,

Biochem. J., 2000, 347, 285-289). Por lo tanto, los inhibidores PKC pueden ser indicados para uso en el tratamiento de la inflamación y el asma.

Desordenes Inmunológicos

5

Las PKC pueden ser útiles en el tratamiento o mejoramiento de ciertos desordenes inmunológicos. Mientras un estudio sugiere que la inhibición HCMV (Citomegalovirus humano), no está relacionada con la inhibición PKC (Slater, M.J., et al., *Biorrg & Med Chem.*, 1999, 7, 1067-1074), otro estudio mostró que la ruta de transducción de señales PKC interactuó sinérgicamente con la ruta PKA dependiente de AMPc, para activar o incrementar la transcripción VHI-1 y la replicación viral fue detenida con un inhibidor PKC (Rabbi, M.F., et al., *Virology*, 1998, (Jun 5), 245-2, 257-69. Por lo tanto un desorden inmunológico se puede tratar o aliviar como consecuencia de la respuesta de las rutas señaladas en la regulación corriente arriba o abajo de las PKC.

La deficiencia de las PKC también produce una inmunodeficiencia caracterizada por el daño de la respuestas inmunes humorales y una respuesta reducida de las células B, similar a la inmunodeficiencia asociada con X en ratones, jugando un papel importante en la transducción de señales mediada por antígeno-receptor (Leitges, M., et al., *Science*, (Wash., D.C.), 1996, 273, 5276, 788-789). En consecuencia, el rechazo a tejidos trasplantados puede ser

aminorado o prevenido por la supresión de la respuesta inmune usando un inhibidore de la PKC .

Desordenes Dermatológicos

5

La actividad anormal de la PKC ha sido asociada con desordenes dermatológicos, caracterizados por la proliferación anormal de queratinocitos, tales como psoriasis (Horn, F., et al., *J.Invest.Dermatol.*, 1987, 88, 220-222; Raynaud, F. and Evain-Brion, D., *Br. J.Dermatol.*, 1991, 124, 542-546). Se ha mostrado que los inhibidores PKC, inhiben la proliferación de queratinocitos, en una manera dependiente de la dosis (Hegemann, L., et al., *Arch. Dermatol. Res.*, 1991, 283, 456-460; Bollag, W.B., et al., *J. Invest. Dermatol.*, 1993, 100, 240-246).

Desordenes oncológicos

15 La actividad PKC se ha asociado con el crecimiento celular, la promoción de tumores y el cáncer (Rotenberg, S.A. and Weinstein, I.B., *Biochem. Mol. Aspects. Sel. Cancer*, 1991, 1, 25-73; Ahmad, et al., *Molecular Pharmacology*, 1993, 43, 858-862); los inhibidores PKC se conocen por ser efectivos en la prevención del crecimiento de tumores en animales (Meyer, T., et al., *Int. J. Cancer*, 1989, 43, 851-856; Akinagaka, S., et al., *Cáncer res.*, 1991, 51, 4888-4892). La expresión de PKC -1 y -2, en células diferenciadas HD3 de carcinoma de colon bloqueo su diferenciación, permitiéndoles la proliferación en respuesta al FGF básico (factor de crecimiento de fibroblastos), como células no

diferenciadas, incrementado su velocidad de crecimiento y activando algunas quinasas MBP (proteína básica de mielina), que incluyendo la MAP quinasa (proteína activadora de mitogénesis) p57 (Sauma, S., et al., *Cell Growth Differ.* 1996, 7, 5,587-94). Los inhibidores PKC , tienen un efecto terapéutico

5 aditivo en combinación otros agentes anticáncer, inhibieron el crecimiento de células de leucemia linfocíticas (Konig, A., et al., *Blood*, 1997, 90, 10, Suppl.1 Pt.2). Los inhibidores PKC aumentaron la apoptosis inducida por MMC (mitomicina-c) en una forma que depende del tiempo en una línea celular de cáncer gástrico, indicando potencialmente el uso como agentes para apoptosis

10 inducida por quimioterapia (Danso, D., et al., *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 1997, 38, 88-Meet.,92). Por lo tanto, los inhibidores PKC se pueden indicar para uso en la disminución del crecimiento celular y de tumores, en el tratamiento o disminución de cánceres (tales como la leucemia o el cáncer de colon) y como adjunto para quimioterapia.

15

La PKC (por mejoramiento de la migración celular) puede mediar algunos efectos proangiogénicos de la activación PKC mientras que la PKC puede producir efectos antiangiogénicos directos sobre toda la activación PKC (por inhibición del crecimiento y la proliferación celular) en células del endotelio capilar,

20 por lo tanto regula la proliferación y angiogénesis endotelial (Harrington, E.O., et al., *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 11, 7390-7397). Los inhibidores PKC inhiben el crecimiento celular e inducen la apoptosis en líneas celulares de glioblastoma humano, inhiben el crecimiento de un xenoinjerto de astrocitoma humano, y

actúan como sensibilizadores a la radiación en líneas celulares de glioblastoma (Bejemann, M. et al., *Anticancer Res. (Greece)*, 1998 (Jul-Aug), 18, 4 A, 2275-82).

Los inhibidores PKC, en combinación con otros agentes anticáncer son radio y quimiosensibilizadores útiles en la terapia contra el cáncer (Teicher, B. A., et al.,

- 5 *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 1998, 39, 89 Meet., 384). Los inhibidores PKC (por el bloqueo de la ruta de transducción de señales de las MAP quinasa activada por el VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) y bFGF (factor de crecimiento básico de fibrinógeno) en células endoteliales), en un régimen de combinación con otros agentes anticáncer, tiene un efecto antiangiogénico y
- 10 antitumor en un modelo xenoinjerto multiforme de glioblastoma T98G humano (Teicher, B.A., et al., *Clinical Cancer Research*, 2001 (March), 7, 634-640). En consecuencia los inhibidores PKC se pueden indicar para uso en la disminución de la angiogénesis y el tratamiento o disminución de cánceres (tales como cánceres de seno, cerebro, riñón, vejiga, ovario o colon) y como adjunto a la
- 15 quimioterapia y radio terapia.

Desórdenes del Sistema Nervioso central

- La actividad PKC juega un papel central en el funcionamiento del Sistema
- 20 Nervioso Central (SNC) (Huang, K.P, *Trends Neurosci.*, 1989, 12, 425-432) y la PKC esta implicada en la enfermedad de Alzheimer (Shimohama, S., et al, *Neurology*, 1993, 43, 1407-1413) y los inhibidores han mostrado prevenir el daño visto en la lesión isquémica cerebral focal y central y en el edema cerebral (Hara,

55

H., et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1990, 10, 646-653; Shibata, S., et al., *Brain Res.*, 1992, 594, 290-294). En consecuencia, los inhibidores PKC se pueden indicar para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y en el tratamiento de enfermedades neurotraumáticas y relacionadas con la isquemia.

5

A largo plazo el incremento de las PKC (como un componente del sistema del segundo mensajero fosfoinositido) y la expresión del receptor muscarínico de acetil-colina en un modelo con ratas de amígdala activada, ha sido asociada con epilepsia, sirviendo como base para el permanente estado de hiperexcitabilidad de las ratas (Beldhuis, H. J. A., et al., *Neuroscience*, 1993, 55, 4, 965-73). Por lo tanto los inhibidores PKC se pueden indicar para uso en el tratamiento de la epilepsia.

Los cambios en el contenido subcelular de las isoenzimas PKC y PKC 2 en animales en un modelo de hiperalgesia terminal *in vivo* sugieren que la lesión del nervio periférico contribuye al desarrollo de dolor persistente (Miletic, V., et al., *Neurosci, Lett*, 2000, 288, 3, 199-202). Los ratones que carecen de PKC muestran respuestas normales al estímulo del dolor agudo, pero casi completamente nula para desarrollar un síndrome de dolor neuropático después de la sección parcial del nervio ciático (Chen. C., et al., *Science (Wash., D.C.)*, 1997, 278, 5336, 279-283). La modulación PKC se puede indicar para uso en el tratamiento del dolor crónico y dolor neuropático.

Las PKC han demostrado un papel en la patología de condiciones tales como, pero no limitadas a, enfermedades cardiovasculares, diabetes, desordenes asociados con la diabetes, enfermedades inflamatorias, desordenes inmunológicos, desordenes dermatológicos, desordenes oncológicos y
5 desordenes del sistema nervioso central.

Quinasa-3 Glicógeno Sintasa

La Quinasa-3 Glicógeno Sintasa (GSK-3) es una proteína quinasa de
10 serina/treonina compuesta de dos isoformas () las cuales son codificadas por genes distintos. La GSK-3 es una de las proteínas quinasas que fosforilan la glicógeno – sintasa (GS) (Embi, et al., *Eur. J. Biochem*, 1980, 107, 519-527). Las isoformas tienen una estructura monomérica de 49 y 47 Kd respectivamente y se encuentran ambas en células de mamíferos. Ambas isoformas fosforilan la
15 glicógeno – sintasa del músculo (Cross, et al., *Biochemical Journal*, 1994, 303, 21-26) y estas dos isoformas muestran buena homología entre especies (Las GSK-3 de humanos y conejos son idénticas en un 96%).

Diabetes

20

La diabetes Tipo II (diabetes Mellitus o no insulina-dependiente, NIDDM) es una enfermedad multifactorial. La hiper-glicemia se debe a la resistencia a la insulina en el hígado, músculo y otros tejidos unidos con secreción inadecuada o

deficiente de la insulina de los islotes pancreáticos. El músculo esquelético es el principal sitio para la entrada de glucosa estimulada por insulina y en este tejido la glucosa removida de la circulación es o bien metabolizada a través de la glicólisis y el ciclo TCA (ácido tri-carboxílico) o almacenada como glicógeno. La deposición

5 de glicógeno en el músculo juega el papel más importante en la homeostasis de la glucosa y en los individuos diabéticos Tipo II hay deficiente almacenamiento de glicógeno en el músculo. La estimulación de la síntesis de glicógeno mediada por insulina en el músculo esquelético resulta de la defosforilación y activación de la glicógeno sintasa (Villar-Palasi C. and Lamer J., *Biochem. Biophys. Acta* 1960,

10 39, 171-173 ; Parker P. J., et al., *Eur. J. Biochem.*, 1983, 130, 227-234, and Cohen P., *Biochem. Soc. Trans.*, 1993, 21, 555-567). La fosforilación y defosforilación de GS son mediadas por quinasas específicas y fosfatasa. La GSK-3 es responsable de la fosforilación y desactivación de la GS, mientras que la proteína fosfatasa 1 (PP1G) unida al glicógeno defosforila y activa la GS. La

15 insulina inactiva y activa a ambas, la GSK-3 y la PP1G (Srivastava A.K. and Pandey S.K., *Mol. and Cellular Biochem.*, 1998, 182, 135-141).

Estudios sugieren que un incremento en la actividad GSK-3 podría ser importante en el músculo de los diabéticos Tipo II (Chen, et al., *Diabetes*, 1994,

20 43, 1234-1241). La sobreexposición de GSK-3 y consecuentemente la actividad de la GSK-3 (S9A, S9e) mutan en las células HEK-293 produciendo una supresión de la actividad de la glicógeno - sintasa (Eldar-Finkelman., et al., *PNAS*, 1996, 93, 10228-10233) y la sobre-exposición de GSK-3 en las células CHO, que

expresan a ambos receptores de la insulina y el sustrato 1 receptor de la insulina (IRS-1) producen un deterioro de la acción de la insulina (Eldar-Finkelman and Krebs, *PNAS*, 1997, 94, 9660-9664). Evidencia reciente que involucra la actividad elevada de la GSK-3 y el desarrollo de la resistencia a la insulina y la diabetes Tipo II en tejido adiposo ha surgido de estudios que comprometen a ratones C57BL/6J propensos a diabetes y obesidad (Eldar-Finkelman, et al., *Diabetes*, 1999, 43, 1662-1666).

Desórdenes dermatológicos

El encontrar que la estabilización transitoria de la β -catenina puede jugar un papel importante en el desarrollo del pelo (Gat, et al., *Cell*, 1998, 95, 605-614) sugiere que los inhibidores GSK-3 también se podrían utilizar en el tratamiento de la alopecia.

Enfermedades inflamatorias

Estudios en fibroblastos de ratone knock-out GSK-3 indican que la inhibición de la GSK-3 puede ser útil en el tratamiento de desórdenes inflamatorios o enfermedades a través de la regulación negativa de la actividad NFkB (Hoeflich K.P., et al. *Nature*, 2000, 406, 86-90).

Desórdenes del sistema nervioso central

En adición a la modulación a la actividad de la glucógeno-sintasa, la GSK-3 también juega un papel importante en los desórdenes SNC. Los inhibidores GSK-3 pueden tener valor como neuro-protectores en el tratamiento de ataque agudo y otras lesiones neuro-traumáticas (Pap and Cooper, *J. Biol. Chem.*, 1998, 273, 19929-19932). El Litio, un inhibidor mM bajo de la GSK-3 ha mostrado proteger las neuronas de los gránulos cereberales de la muerte (D'Mello, et al., *Exp. Cell Res.*, 1994, 211, 332-338) y el tratamiento con Litio crónico ha demostrado eficacia en el modelo de oclusión de la arteria cerebral media en roedores (Nonaka and Chuang, *Neuroreport*, 1998, 9(9), 2081-2084).

Las cateninas Tau y β , dos sustratos conocidos *in vivo* de la GSK-3, son de relevancia directa en consideración con otros aspectos de valor de los inhibidores GSK-3 en relación con el tratamiento de condiciones neuro-degenerativas crónicas. La hiper-fosforilación de la Tau es un evento temprano en condiciones neuro-degenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer y se postula que promueve el desensamble de los microtúbulos. Se ha reportado que el Litio reduce la fosforilación de Tau, mejorando la unión de Tau a los microtúbulos y promueve el ensamble del microtúbulo a través de la inhibición directa e inversa de la GSK-3 (Hong M. et al., *J. Biol. Chem.*, 1997, 272(40), 25326-32). La β -catenina es fosforilada por la GSK-3 como parte de un complejo de proteína axina tripartita que produce la degradación de la β -catenina (Ikeda, et al., *EMBO J.*, 1998, 17, 1371-1384). La inhibición de la actividad GSK-3 está involucrada en la

estabilización de la catenina por lo tanto promueve la actividad transcripcional - catenina-LEF-1/TCF (Eastman, Grosschedl, *Curr. Opin. Cell Biol.*, 1999, 11, 233). Los estudios también han sugerido que los inhibidores GSK-3 también pueden ser de valor en el tratamiento de la esquizofrenia (Cotter D., et al., *Neuroreport*, 1998, 5 9, 1379-1383; Lijam N., et al., *Cell*, 1997, 90, 895-905) y la maniaco-depresión (Manji, et al., *J. Clin. Psychiatry*, 1999, 60, (Suppl 2) 27-39 para revisión).

En consecuencia los compuestos encontrados útiles como inhibidores de la GSK-3 además podrían tener utilidad terapéutica en el tratamiento de la 10 diabetes, desórdenes dermatológicos, enfermedades inflamatorias y desórdenes del sistema nervioso central.

Las incorporaciones del método de la presente invención incluyen un método para el tratamiento o mejoramiento de los desórdenes mediados por una 15 quinasa o por una quinasa dual en un individuo en necesidad del mismo, que comprende que se le administre al individuo una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto actual o una composición farmacéutica de él. La cantidad efectiva terapéuticamente de los compuestos de Fórmula (I) que se ejemplifican en tal método están de cerca de 0.001 mg/kg/día a cerca de 300 20 mg/kg/día

Las incorporaciones de la presente invención incluyen el uso de un compuesto de la Fórmula (I) para la preparación de un medicamento para el

tratamiento o mejoramiento de un desorden mediado por una quinasa o por una quinasa dual en un individuo en necesidad de él.

De acuerdo con los métodos de la presente invención, un compuesto individual de la presente invención o una composición farmacéutica de él se puede administrar separadamente en diferentes tiempos durante el curso de la terapia o concurrentemente en formas de combinación, divididas o únicas. Por lo tanto, se entenderá que la presente invención comprende todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternante y el término "que administra" se interpretará en consecuencia.

Las incorporaciones del presente método incluyen un compuesto o una composición farmacéutica de él co-administrada ventajosamente en combinación con otros agentes para el tratamiento o mejoramiento de un desorden mediado por una quinasa o una quinasa dual. Por ejemplo, en el tratamiento de la diabetes, especialmente la diabetes Tipo II, un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica de él se puede utilizar en combinación con otros agentes, especialmente insulina o agentes anti-diabéticos, que incluyen pero no se limitan a, secretores ("secretagogues") de insulina (tales como sulfonilureas), sintetizadores de insulina que incluyen, pero no se limitan a sintetizadores de insulina glitasona (tales como tiazolidinedionas) o biguanidos o inhibidores de la -glucosidasa.

El producto de combinación comprende la co-administración de un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica de él y un agente adicional para el tratamiento o mejoramiento de desórdenes mediados por una quinasa o una quinasa dual, la administración secuencial de un compuesto de

5 Fórmula (I) o una composición farmacéutica de él y un agente adicional para el tratamiento o mejoramiento de un desorden mediado por una quinasa o una quinasa dual, la administración de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica de él y un agente adicional para el tratamiento o mejoramiento de un desorden mediado por una

10 quinasa o una quinasa dual o la administración esencialmente simultánea de una composición farmacéutica separada que contiene un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica de él y una composición farmacéutica separada que contiene un agente adicional para el tratamiento o mejoramiento de un desorden mediado por una quinasa o una quinasa dual.

15

El término "individuo" como aquí se usa, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, quien ha sido el objeto del tratamiento, observación o experimento.

20

El término "cantidad efectiva terapéuticamente" como se usa aquí, significa que la cantidad del compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o médica en un sistema tisular, animal o humano que está siendo seguido por un investigador, un veterinario, un doctor en medicina u otro

médico practicante, la cual produce alivio de los síntomas de la enfermedad o del desorden que está siendo tratado.

La naturaleza ubicua de las isoformas PKC y GSK y sus papeles importantes en fisiología proporcionan incentivo para producir inhibidores altamente selectivos de las PKC y las GSK. Dada la evidencia que demuestra la unión de ciertas isoformas con estados de enfermedad, es razonable asumir que los compuestos inhibitorios que son selectivos para una o dos isoformas PKC o para una isoforma GSK relativos a las otras isoformas PKC y GSK y otras proteínas quinasas son agentes terapéuticos superiores. Tales compuestos deben demostrar gran eficacia y baja toxicidad en virtud de sus especificidades. En consecuencia, se apreciará por alguien versado en el arte que un compuesto de Fórmula (I) es efectivo terapéuticamente para desórdenes mediados por cierta quinasa o quinasa dual basados en la modulación del desorden mediante la inhibición selectiva de la quinasa o quinasa dual. La utilidad de un compuesto de Fórmula (I) como un inhibidor selectivo de quinasa o quinasa dual se puede determinar de acuerdo con los métodos aquí divulgados y el alcance de tales usos incluye el uso en uno o más desórdenes mediados por quinasa o quinasa dual.

Por lo tanto, el término "desórdenes mediados por quinasa o quinasa dual" como aquí se usa, incluye, y no se limita a enfermedades cardio-vasculares, diabetes, desórdenes asociados con la diabetes, enfermedades inflamatorias,

desórdenes inmunológicos, desórdenes dermatológicos, desórdenes oncológicos y desórdenes SNC.

Las enfermedades cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a ataque
5 agudo, falla cardíaca, isquemia cardiovascular, trombosis, aterosclerosis, hipertensión, restenosis, retinopatía de prematuridad o degeneración macular relacionada con la edad. La diabetes incluye diabetes dependiente de insulina o diabetes Mellitus no dependiente de la insulina - Tipo II. Los desórdenes asociados a la diabetes incluyen, pero no se limitan a daño en la tolerancia a la
10 glucosa, retinopatía diabética, retinopatía proliferativa, oclusión de la vena retinal, edema macular, cardiomiopatía, nefropatía o neuropatía. Las enfermedades inflamatorias incluyen y no se limitan a, permeabilidad vascular, inflamación, asma, artritis reumatoidea u osteoartritis. Los desórdenes inmunológicos incluyen, y no se limitan a rechazo de trasplante de tejido HIV-1 o desórdenes
15 inmunológicos tratados aliviados mediante modulación PKC. Los desórdenes dermatológicos incluyen, y no se limitan a psoriasis, pérdida del pelo o alopecia. Los desórdenes oncológicos incluyen, y no se limitan a cáncer o crecimiento de tumor (tal como cáncer de seno, cerebro, riñón, vejiga, ovario, colon o leucemia) angiopatías proliferativas y angiogénesis; e incluye el uso de compuestos de
20 Fórmula (I) como un adjunto en la quimioterapia y la radioterapia. Los desórdenes SNC incluyen y no se limitan a dolor crónico, dolor neuropático, epilepsia, condiciones neuro-degenerativas crónicas (tales como demencia o enfermedad de Alzheimer) desórdenes del humor (tales como esquizofrenia) maniaco-depresión,

o neurotraumáticos, declinación cognitiva y enfermedades relacionadas con la isquemia {como resultado de un trauma en la cabeza (de un ataque isquémico agudo, lesión o cirugía) o ataque isquémico transitorio (por cirugía de bypass coronario u otras condiciones isquémicas transitorias)}.

5

Un compuesto se puede administrar a un individuo en necesidad de tratamiento por cualquier ruta convencional de administración que incluye pero no se limita a oral, nasal, sublingual, ocular, transdérmica, rectal, vaginal, y parenteral (i.e. subcutánea, intramuscular, intradérmica, intravenosa, etc.).

10

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de Fórmula (I) o sal de ellos como el ingrediente activo se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas farmacéuticas convencionales para compuestos, dicho vehículo puede tener una amplia variedad de formas que dependen de la forma de preparación deseada para la administración (e.g., oral o parenteral). Los vehículos adecuados aceptables farmacéuticamente son bien conocidos en el arte. La descripción de algunos de estos vehículos aceptables farmacéuticamente se puede encontrar en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

20

Los métodos de formulación de composiciones farmacéuticas han sido descritos en numerosas publicaciones tales como Pharmaceutical Dosage Forms:

Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumen 1-3, edited by Lieberman, et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumen 1-2, edited by Avis, et al.; and Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumen 1-2, edited by Liberman, et al.; Published by Marcel Dekker, Inc.

En la preparación de una composición farmacéutica de la presente invención en la forma de dosificación líquida, para administración oral, tópica y para administración parenteral, se puede utilizar cualquiera de los medios farmacéuticos usuales o excipientes. Así para las formas de dosificación líquida, tales como suspensiones (i.e. coloides, emulsiones y dispersiones) y soluciones los vehículos y aditivos adecuados incluyen pero no se limitan a agentes humectantes aceptables farmacéuticamente, dispersantes, agentes de floculación, espesantes, agentes para el control de pH (i.e. amortiguadores), agentes osmóticos, agentes colorantes, sabores, fragancias, preservativos (i.e. para el control del crecimiento microbiano, etc.) y un vehículo líquido se pueden emplear. No todos los componentes listados antes se requerirán para cada forma de dosificación líquida.

En las presentaciones orales sólidas, tales como por ejemplo, polvos, gránulos, cápsulas, caplets, gelcaps, píldoras y tabletas (cada una de las formulaciones que incluyen liberación inmediata, liberación cronometrada y liberación sostenida). Los vehículos adecuados y los aditivos incluyen pero no se

limitan a diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, ligantes, deslizantes, agentes desintegrantes y similares. Por su fácil administración, las tabletas y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso los vehículos farmacéuticos sólidos obviamente se emplean. Si se desea las tabletas pueden estar recubiertas de azúcar, recubiertas de gelatina, recubiertas de una película o recubiertas de un entérico mediante las técnicas estándar.

Las composiciones farmacéuticas de aquí, contendrán, por unidad de dosificación, e.g., tableta, cápsula, polvo, inyección, cucharadas y similares una cantidad del ingrediente activo necesaria para entregar una dosis efectiva como se describió antes. Las composiciones farmacéuticas de aquí contendrán, por unidad de dosificación, e.g., tableta, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharada, similares de cerca de 0.001 mg a cerca de 300 mg (preferiblemente, de cerca de 0.01 mg a cerca de 100 mg; y más preferiblemente de 0.1 mg a cerca de 30 mg) y pueden ser dadas en una dosificación de entre cerca de 0.001 mg/kg/día a cerca de 300 mg/kg/día (preferiblemente, de cerca de 0.01 mg/kg/día a cerca de 100 mg/kg/día; y más preferiblemente de 0.1 mg/kg/día a cerca de 30 mg/kg.día). Preferiblemente, en el método para el tratamiento o mejoramiento del desorden m diado por una quinasa o una quinasa dual descrito en la presente invención y utilizando cualquiera de los compuestos como los aquí definidos, la forma de dosificación contendrá un vehículo aceptable farmacéuticamente que contiene entre cerca de 0.01 mg y 100 mg; y más preferiblemente, entre cerca de 5 mg y 50

mg del compuesto; y , puede estar constituido dentro de cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionada. Las dosificaciones, sin embargo, se pueden variar dependiendo del requerimiento del individuo, la severidad de la condición que está siendo tratada y el compuesto que está siendo empleado. Se puede emplear el uso bien sea de la administración diaria o post-periódica.

Preferiblemente estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tal como tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, grageas, solución parenteral estéril o suspensiones o aerosoles dosificados o nebulizadores líquidos, gotas, ampollas, dispositivos de auto-inyección o supositorios, para administración vía oral, intranasal, sublingual, intraocular, transdérmica, parenteral, rectal, vaginal, por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición se puede presentar en una forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de canoato, se puede adaptar para proporcionar una preparación depósito para inyección intramuscular.

Para la preparación de las composiciones farmacéuticas sólidas tales como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, e.g. los ingredientes convencionales para hacer tabletas tales como diluyentes, ligantes, adhesivos, desintegrantes, lubricantes, antiadherentes y deslizantes. Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón (i.e. de maíz, de trigo o almidón de papa los cuales pueden estar hidrolizados), lactosa (granulada,

secada por rociado o anhidrida), sucrosa y diluyentes a base de sucrosa (azúcar de confitería; sucrosa más cerca del 10 al 7 por ciento de azúcar invertido; sucrosa más cerca del 3 por ciento de dextrinas modificadas; sucrosa más azúcar invertido, cerca del 4 por ciento de azúcar invertido, cerca del 0.1 al 0.2 por ciento

5 de almidón de maíz y estearato de magnesio), dextrosa, inositol, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina (i.e. celulosa microcristalina AVICEL™ disponible de FMC CORP.) fosfato dicálcico, sulfato de calcio dihidratado, lactato de calcio trihidratado y similares. Los ligantes y adhesivos adecuados incluyen pero no se limitan a goma de acacia, goma guar, goma de tragacanto, sucrosa, gelatina,

10 glucosa, almidón, y celulósicos (i.e. metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y similares), ligantes solubles o dispersables en agua (e.i. ácido alginico y sales de él, silicato de magnesio y aluminio), hidroxietilcelulosa (i.e. TYLOSE™ disponible de Hoeschst Celanese), polietilenglicol, ácidos polisacáridos, ventonitas, polivinilpirrolidona,

15 polimetacrilatos y almidones pregelatinizados) y similares. Los desintegrantes adecuados incluyen pero no se limitan a almidones (de maíz, de papa, etc.), almidón glicolatos de sodio, almidones pregelatinizados, arcillas (silicato de magnesio y aluminio), celulosas (tales como carboximetil celulosa de sodio entrecruzada y celulosa microcristalina), alginatos, almidones pregelatinizados (i.e.

20 almidón de maíz, etc.), gomas (i.e. agar, guar, semillas de algarrobo, Karaya, pectina, y goma tragacanto), polivinilpirrolidona entrecruzada y similares. Los lubricantes y antiadherentes adecuados incluyen pero no se limitan a, estearatos (de magnesio, calcio y sodio), ácido esteárico, talco, ceras, estearowet, ácido

bórico, cloruro de sodio, DL-leucina, carbowax 4000, carbowax 6000, oleato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio y similares. Los deslizantes adecuados incluyen pero no se limitan a, talco, almidón de maíz, sílica (i.e. sílica CAB-O-SIL™ disponible de Cabot, sílica SYLOID™ disponible de W.R. Grace/Davison y sílica AEROSIL™ de Degussa) y similares. Los endulzantes y saborizantes se pueden adicionar a las formas de dosificación sólidas masticables para mejorar la palatabilidad de la forma de dosificación oral. Adicionalmente, se pueden agregar colorantes y recubrimientos o aplicarlos a la forma de dosificación sólida para facilitar la identificación del medicamento o con propósitos estéticos. Estos vehículos se formulan con el activo farmacéutico para proporcionar una dosis exacta y apropiada del activo farmacéutico con un perfil de liberación terapéutico.

Generalmente estos vehículos se mezclan con el activo farmacéutico para formar una composición sólida de pre-formulación que contiene una mezcla homogénea del activo farmacéutico de la presente invención, o una sal aceptable farmacéuticamente de él. Generalmente la pre-formulación se formará por uno de los tres métodos comunes: (a) Granulación en húmedo, (b) Granulación en seco y (c) Mezclado en seco.

Cuando se refiere a estas composiciones pre-formuladas como homogéneas, significa que el ingrediente activo se dispersa de manera igual por toda la composición, de tal manera que la composición se puede subdividir

fácilmente en formas de dosificación igualmente efectiva tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Esta composición pre-formulada sólida se subdivide, entonces, en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente, que contiene de cerca de 0.1 mg hasta cerca de 500 mg del ingrediente activo de la presente invención. Las tabletas o píldoras que contienen las composiciones novedosas, se pueden también formular en tabletas multicapas o píldoras para proporcionar una sostener o proporcionar productos de liberación dual. Por ejemplo, una tableta de liberación dual o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y una dosificación externa, éste último está en la forma de una cubierta sobre el primero. Los dos componentes se pueden separar por una capa entérica, que sirve para que resista la desintegración en el estómago y permita que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retarde en liberarse. Una variedad de materiales se pueden utilizar para tales capas entéricas o cubiertas, tales materiales incluyen un número de materiales poliméricos tales como shellac, acetato de celulosa (i.e. ftalato acetato de celulosa), polivinil acetato ftalato, hidroxipropil metilcelulosa ftalato, hidroxipropil metilcelulosa acetato succinato, y copolímeros de metacrilato y etilacrilato, copolímeros de metacrilato y metil metacrilato y similares. Las tabletas de liberación sostenida, se pueden hacer también por recubrimiento de película o granulación húmeda utilizando sustancias ligeramente solubles o insolubles en solución (que para una granulación húmeda actúan como agentes de unión) o sólidos con bajos puntos de fusión una forma fundida (la cual en una granulación húmeda, se puede incorporar al ingrediente activo). Estos materiales incluyen

ceras de polímeros sintéticos y naturales, aceites hidrogenados, ácidos grasos y alcoholes (i.e. cera de abejas, cera carnauba, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico y similares), jabones metálicos de ésteres de ácidos grasos y otros materiales aceptables que se pueden usar para granular, recubrir, entrapar o de cualquier manera, limitar la solubilidad de un ingrediente activo para alcanzar una liberación de producto prolongada o sostenida.

Las formas líquidas en las cuales las composiciones novedosas de la presente invención, se pueden incorporar para administración oral o por inyección incluyen pero no están limitadas a soluciones acuosas, adecuados sabores a jarabe, suspensiones acuosas o suspensiones aceitosas, y emulsiones, con sabor, con aceites comestibles, tales como aceite de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como también elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes para suspensión adecuados para suspensiones acuosas, incluyen gomas naturales y sintéticas tales como, acacia, agar, alginato (i.e. propileno alginato, alginato sódico y similares), guar, karaya, semillas de algarroba, pectina, tragacanto y goma xantán, celulósicos tales como carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de ellas, polímeros sintéticos tales como polivinil pirrolidona, carbómero (i.e. carboxipolimetileno) y polietileno glicol; arcillas tales como bentonita, hectorita, atapulgita o sepiolita; y otros agentes de suspensión aceptables farmacéuticamente tales como lecitina, gelatina o similares. Los surfactantes

adecuados, incluyen pero no están limitados a docusato de sodio, laurilsulfato de sodio, polisorbato, octoxinol-9, nonoxinol-9 nonoxinol-10, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80 polioxámero 188, polioxámero 235 y combinaciones de ellos. Los agentes defloculantes o dispersantes adecuados

5 incluyen lecitinas grado farmacéutico. Los agentes floculantes adecuados incluyen pero no están limitados a electrolitos neutros simples (i.e. cloruro de sodio, cloruro de potasio y similares), polímeros insolubles altamente cargados, y especies de polielectrolitos, iones trivalentes o divalentes solubles en agua (i.e. sales de calcio, alumbres o sulfatos, citratos o fosfatos (los cuales se pueden usar

10 en formulaciones juntamente con amortiguadores de pH y agentes floculantes). Los preservativos adecuados incluyen pero no están limitados a parabenos (i.e. metil, etil, n-propil y n-butil); ácido sórbico, timerosal, sales de amonio cuaternarias, alcohol bencilico, ácido benzoico, gluconato de clorhexidina, feniletanol y similares. Hay muchos vehículos líquidos que se pueden usar en

15 formas de dosificación farmacéutica líquida, sin embargo, el vehículo líquido que se usa en una forma de dosificación particular debe ser compatible con el(los) agente(s) de suspensión. Por ejemplo, vehículos de líquidos no polares tales como ésteres grasos y vehículos líquidos de aceites se utilizan mejor con agentes de suspensión tales como surfactantes de HLB bajo (Balance Hidrofílico-lipofílico),

20 estearalconio de hectorita resinas insolubles en agua, polímeros que forman películas insolubles en agua y similares. Contrariamente, líquidos polares tales como agua, alcoholes, polioles, y glicoles se utilizan mejor con agentes de suspensión tales como surfactantes de HLB altos, arcillas de silicatos, gomas,

celulósicos solubles en agua, polímeros solubles en agua y similares. Para administración parenteral, son deseables las soluciones y las suspensiones estériles. Las formas líquidas útiles para administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones. Las preparaciones isotónicas las
5 cuales contienen generalmente preservativos adecuados se emplean cuando se desea administración intravenosa.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una forma de dosificación intranasal vía tópica usando vehículos intranasales
10 adecuados o vía transdérmica como parches en la piel, la composición de los cuales es bien conocida por aquellos ordinariamente versados en el arte. Para ser administrados en la forma de un sistema de entrega transdérmica, la administración de la dosis terapéutica será, desde luego, continua más que intermitente a través del régimen de dosificación.

15

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en la forma de sistemas de liberación de liposoma, tales como vesículas unilamlares pequeñas, vesículas unilamlares grandes, vesículas multilamlares y similares. Los liposomas pueden estar formados de una variedad de fosfolípidos, tales como
20 colesterol, estearilamina, fosfatidilcolinas y similares.

Los compuestos de la presente invención también se pueden liberar por el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los cuales las

moléculas de compuestos están acopladas. Los compuestos de la presente invención pueden también acoplarse con polímeros solubles como vehículos de medicamento blanco. Tales polímeros pueden incluir, pero no se limitan a polivinilpirrolidona, pirano copolímero, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxi-etilaspártamidafenol, o polietileneoxidopolilisina sustituida con residuo de palmitoil. Además los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles en realizar la liberación de un medicamento, por ejemplo, a homopolímeros y copolímeros (los cuales significan polímeros que contienen dos o más unidades repetitivas distinguibles químicamente) de lacturo (que incluye ácido láctico d-, l- y meso lacturo), glicoluro (que incluye ácido glicólico ϵ -caprolactona, ρ -dioxanona (1,4 - dioxano -2 - ona), trimetilenocarbonato (1,3 - dioxan - 2 - ona), alquil derivados de trimetilen carbonato, δ -valerolactona, β -butirolactona, γ -butirolactona, ϵ -decalactona, hidroxibutirato, hidroxivalerato, 1,4-dioxepan - 2 - ona (que incluye sus dímeros 1, 5, 8, 12 - tetraoxaciclotetradecano - 7, 14 - diona), 1,5 - dioxepan - 2 - ona, 6,6 - dimetil - 1,4 - dioxan - 2 - ona, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y entrecruzamiento o copolímeros de bloque anfipático de hidrogeles y mezclas de ellos.

Los compuestos de ésta invención se pueden administrar de cualquiera de las anteriores composiciones y regímenes de dosificación o por medio de aquellas composiciones y regímenes de dosificación establecidos en el arte, siempre que

se requiera para un individuo con necesidad de él, para el tratamiento o mejoramiento de un desorden mediado por una quinasa o quinasa dual, en particular, siempre que se necesite un tratamiento o mejoramiento para un desorden quinasa mediado por inhibición selectiva de una quinasa seleccionada de una proteína quinasa C o quinasa-3 glicógeno sintasa; y, siempre y cuando se requiera un tratamiento o mejoramiento de un desorden de una quinasa mediado por inhibición dual de por lo menos dos quinasas seleccionadas de proteína quinasa C y quinasa-3 glicógeno sintasa; y, más particularmente, siempre que se requiera tratamiento o mejoramiento de un desorden de quinasa mediado por la inhibición selectiva de una quinasa seleccionada de una proteína quinasa $C\alpha$, proteína quinasa $C\beta - I$, proteína quinasa $C\beta II$, proteína quinasa $C\gamma$ o quinasa - 3β glicógeno sintasa; y siempre que se requiere un tratamiento o mejoramiento de un desorden de una quinasa mediado por inhibición dual de por lo menos dos quinasas seleccionadas de proteína quinasa $C\alpha$, proteína quinasa $C\beta - I$, quinasa $C\beta - II$, proteína quinasa $C\gamma$ o quinasa - 3β glicógeno sintasa.

La dosis diaria de la composición farmacéutica de la presente invención puede variar en un amplio intervalo de cerca de 0.7 mg hasta cerca de 21,000 mg por humano adulto de 70 kilogramos (kg) por día; preferiblemente en el intervalo de cerca de 7 mg hasta cerca de 7,000 mg por humano adulto por día; y, más preferiblemente, en el intervalo de cerca de 7mg hasta cerca de 2,100mg por humano adulto por día. Para administración oral, las composiciones están

preferiblemente provistas en la forma de tabletas que contienen, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación para el individuo a ser tratado. Una cantidad del medicamento efectiva terapéuticamente se
5 suministra ordinariamente en un nivel de dosificación de cerca de 0.001mg/kg hasta cerca de 300mg/kg de peso corporal por día. Preferiblemente, el intervalo es de cerca de 0.1mg/kg hasta cerca de 100mg/kg de peso corporal por día; y, más preferiblemente, de cerca de 0.1mg/kg hasta cerca de 30mg/kg de peso corporal por día. Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden
10 administrar en una dosis diaria única o el total de la dosificación diaria se puede administrar en dosis divididas de dos, tres, o cuatro veces al día.

Las dosificaciones óptimas a ser administradas se pueden ser fácilmente determinadas por aquellos versados en el arte y variaran con el compuesto particular utilizado, el modo de administración, la fuerza de la preparación y el
15 avance de la condición de la enfermedad. Además, factores asociados con el individuo en particular que esta siendo tratado, que incluyen edad del individuo, peso, dieta y tiempo de administración, indicarán la necesidad de ajustar la dosis a un nivel terapéutico apropiado.

20 Las abreviaturas utilizadas en la especificación actual, particularmente los Esquemas y los Ejemplos, son las siguientes:

	ATP	= Adenosintrifosfato
	BSA	= Albúmina de suero bovino
	DCM	= Diclorometano
	DMF	= N, N-Dimetilformamida
5	DMSO	= Dimetilsulfóxido
	EGTA	= Ácido Etilenebis(oxietilenonitrilo)tetraacético
	h	= Hora
	HEPES	= Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina-etanosulfónico
	min	= Minutos
10	rt	= Temperatura ambiente
	TCA	= Ácido tricloroacético
	THF	= Ácido trifluoroacético
	TMSCHN ₂	= Trimetilsilildiazometano

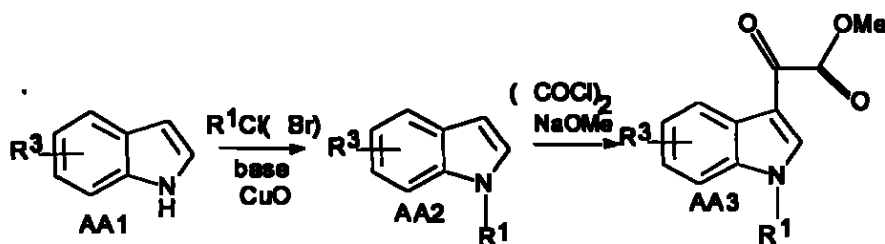
15 **METODOS SINTETICOS GENERALES**

Los compuestos representativos de la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos sintéticos generales descritos abajo y se ilustran más particularmente en los esquemas que siguen. Puesto que los esquemas son una ilustración, la invención no se debe construir como limitada por las reacciones químicas y las condiciones expresadas. La preparación de los diversos materiales de partida utilizados en los esquemas están bien en el conocimiento de las personas versadas en el arte.

20

Los siguientes esquemas describen métodos sintéticos generales donde los compuestos intermediarios y blancos de la presente invención se pueden preparar. Adicionalmente los compuestos representativos de la presente invención se pueden sintetizar utilizando los intermediarios preparados de acuerdo con los esquemas y con otros materiales, compuestos y reactivos conocidos para aquellos versados en el arte.

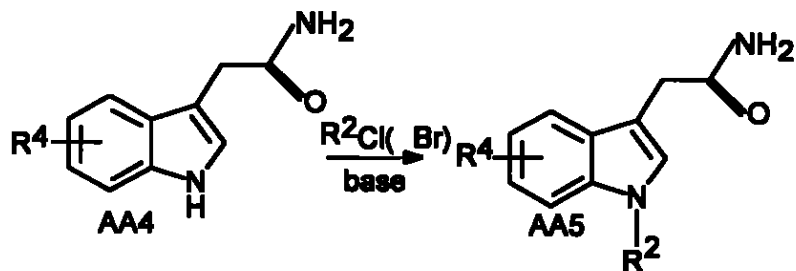
En el esquema AA, el compuesto indol sustituido AA1 fue arilado con un aril sustituido apropiadamente o haluro heteroarilo y una base tal como carbonato de potasio y óxido de cobre en un solvente aprótico dipolar tal como DMF para dar el Compuesto AA2. El Compuesto AA2 se aciló con oxalil cloruro en un solvente aprótico tal como dietiléter o DCM y terminado con metóxido de sodio para producir un éster glicoxílico intermediario Compuesto AA3.



El Compuesto AA4 amida indol sustituido se alquiló o ariló con un agente alquilante o arilante apropiadamente y una base tal como carbonato de potasio o

Hidruro de sodio (para alquilación) por carbonato de potasio y óxido de cobre (para arilación) en un solvente aprótico dipolar tal como DMF para dar el Compuesto AA5.

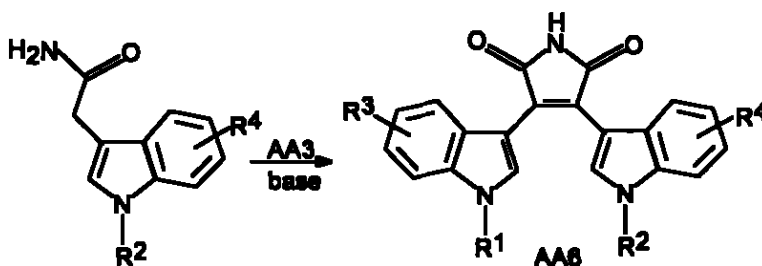
5



10

El Compuesto éster AA3 se hizo reaccionar con la amida compuesto AA5 agitado en un solvente aprótico tal como THF con un baño de enfriamiento con hielo y una base tal como *tert*-butóxido de potasio o hidruro de sodio para dar el Compuesto blanco AA6

15



20

Los compuestos específicos que son representativos de esta invención se prepararon como se muestra en los siguientes ejemplos y secuencias de reacción; los ejemplos y los diagramas muestran la secuencia de reacción que se ofrecen a manera de ilustración, para ayudar en el entendimiento de la invención y no deben ser construidas para limitar de cualquier forma la invención publicada en las reivindicaciones que siguen posteriormente. Los intermediarios descritos se

pueden utilizar en ejemplos subsecuentes para producir Compuestos adicionales de la presente invención. No se intenta hacer optimización de los rendimientos obtenidos en cualquiera de las reacciones. Una persona versada en el arte deberá conocer como aumentar tales rendimientos con variaciones en la rutina, en
5 tiempos de reacción, temperaturas, solventes y/o reactivos.

Todas las sustancias químicas se obtuvieron de suministros comerciales y se usaron sin posterior purificación. Los espectros de ^1H y ^{13}C NMR se registraron en un espectrómetro Bruker AC 300B (300 MHz protón) o en un espectrómetro
10 Bruker AM-400 (400 MHz protón) con Me_4Si como estándar interno (s= singlete, d= doblete, t= triplete, br= ancho). APCI-MS y ES-MS fueron registrados sobre un espectrómetro de masas VG platform II, se usó metano para la ionización química, a menos que se indique otra cosa. Las medidas de masa precisas se obtuvieron utilizando un espectrómetro VG ZAB 2-SE en el modo FAB. La TLC se llevo a
15 cabo en placas de sílica gel Whatman de 250 μm . La TLC preparativa se llevó a cabo en placas de sílica gel GF Analtech de 1000 μm . La cromatografía de columna flash se llevó a cabo con una columna de sílica gel flash (40-63 μm) y la cromatografía de columna se llevó a cabo con sílica gel estándar. Las separaciones por HPLC se llevaron a cabo con 3 cartuchos Waters PrepPak® (25
20 x 100mm, Bondapak® C18, 15-20 μm , 125 Å) conectados en serie; la detección se hizo a 250 nm con un detector UV Waters 486. La HPLC analítica se llevó a cabo con una columna Supelcosil ABZ + PLUS (5 cm x 2.1 mm), con detección a 250 nm con un detector UV110 Hewlet Packard. Los microanálisis se hicieron en los

laboratorios Robertson Microlit Laboratories, Inc. Los nombres del índice representativos del Chemical Abstracts Service (CAS) para los compuestos de la presente invención se dedujeron utilizando el programa de nomenclatura ACD/LABS SOFTWARE TM Index Name Pro Versión 4.5 proporcionado por

5 Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Canadá.

Ejemplo 1

3-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il]-4-[1-(3-piridinil)-1*H*-indol-3-il]-1*H*-pirrol-2,5-diona
(Compuesto 1).

10

El Compuesto Indol 1a (2.34 g, 20 mmol) y 3-bromopiridina (3.16 g, 20 mmol) se disolvió en DMF (10 mL) y carbonato de potasio (2.76 g, 20 mmol). CuO (130 mg, 1.6 mmol) se adicionaron y la reacción fue puesta en reflujo bajo argón por 16 h. La mezcla se enfrió a rt y se hizo reparto entre DCM (100 mL) y agua (100

15 mL). La capa orgánica se lavó con agua (3 X 50 mL) y salmuera (2 X 50 mL), entonces se secó (Na₂SO₄) y se evaporó *in vacuo* a un aceite café. El producto se purificó vía columna cromatográfica flash (acetato de etilo: hexano; 1:1) para dar el Compuesto 1b (3.16 g, 81%) como un aceite incoloro. El Compuesto indol 1b (0.78 g, 4.0 mmol) en DCM (12 mL) se trató con oxalil cloruro (0.52 g, 4.1

20 mmol) con un baño de hielo enfriante y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución fue enfriada a -65 °C y se adicionó lentamente metóxido de sodio (0.46 g, 8.0 mmol) en metanol (10 mL); la reacción se agitó a temperatura ambiente por una hora y se evaporó *in vacuo* a un sólido. El sólido se extrajo con

cloroformo (25 mL), se filtró y el filtrado se secó (K_2CO_3) y se evaporó *in vacuo* para proporcionar el Compuesto 1c (0.73 g, 65%) como un sólido gris.

1H NMR ($CDCl_3$) 8.88 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.77 (dd, $J = 4.7, 1.3$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 3.98 (s, 3H). ES-MS m/z 281 (MH^+).

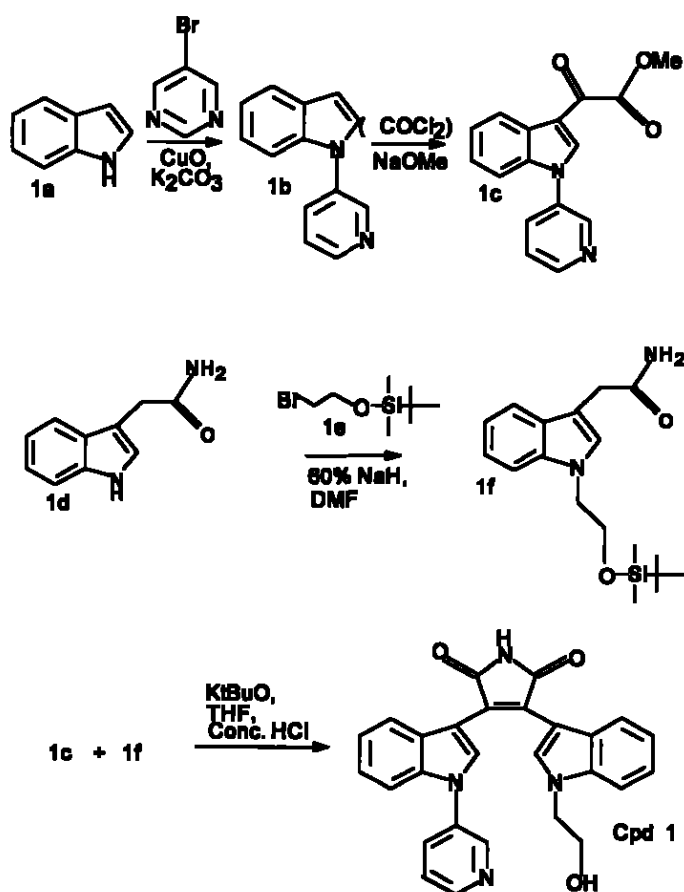
El Compuesto indol 1d (5 g, 28.7 mmol) en DMF (40 mL) se enfrió en un baño con hielo seguido por la adición de NaH al 60% (0.76 g, 31.6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. El Compuesto 1e 2-bromo-1-etanol protegido con silil (7.55 g, 31.6 mmol) se adicionó y la mezcla se agitó a rt por 8 h. Entonces se adicionó agua y se extrajo con EtOAc varias veces. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, luego se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron *in vacuo* para proporcionar un aceite. El aceite fue purificado por cromatografía de columna flash (95:5:0.5; DCM: MeOH: NH_4OH) para dar un Compuesto amida 1f (9.22 g, 97%)

1H NMR($CDCl_3$) 7.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.30 (m, 3H), 5.78 (bd s, 1H), 5.66 (bd s, 1H), 4.34 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.03 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.01 (s, 6H). ES-MS m/z 333 (MH^+).

El éster metílico 1c (2.12 g, 6.37 mmol) y el Compuesto amida 1f (2.5 g, 8.92 mmol) se combinaron en THF seco (15 mL) bajo argón y se enfriaron en un baño con hielo como t-butoxido de potasio 1M en THF (31 mL, 31 mmol) se adicionó con agitación durante un período de 15 min. Después de 40 min la

reacción fue terminada un baño con hielo mientras se adicionaba lentamente HCl 12 N (4 mL, 48 mmol). La mezcla se agitó por 15 min. a rt, se hizo ligeramente básica por la adición de NaOH 3N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, luego se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron *in vacuo* para dar un sólido crudo. El sólido se purificó por cromatografía de columna flash (97:3:0.3; DCM: MeOH: NH₄OH) para llegar al Compuesto 1 (1.24 g, 44%) como un sólido rojo en escamas. El Compuesto 1 se disolvió en exceso de HCl, diluido, se congeló y se liofilizó para dar la sal clorhidrato.

- 10 ¹HNMR (CD₃ OD) 9.05 (s, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.23 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.07 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.33 (t, J= 5.4 Hz, 2H), 3.89 (t, J= 5.3 Hz, 2H). ES-MS m/z 449 (MH⁺). Anal. Calcd. Para C₂₇H₂₀N₄O₃. 0.98HCl.0.89 H₂O: C, 64.83; H, 4.59; N, 11.2; Cl, 6.95; KF, 3.21. Encontrado: C, 64.83; H, 4.45; N, 11.22; Cl, 7.13; KF, 3.29.
- 15



Utilizando el procedimiento del Ejemplo 1 y los reactivos apropiados y materiales de partida conocidos por aquellos versados en el arte, se pueden preparar otros compuestos de la presente en invención que incluyen, pero no están limitados a:

Cpd	Nombre	MS m/z (MH ⁺)
2	3-[1-(2 -hidroxietil) -1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-[1-(5-pirimidinil)-1 <i>H</i> -	450
5	indol-3-il]1 <i>H</i> -pirrol-2,5 diona.	
4	3-[1-(3 -hidroxipropil) -1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-[1-(3-piridinil)-1 <i>H</i> -	463
	indol-3-il]1 <i>H</i> -pirrol-2,5-diona.	
5	3-(1-benzo[<i>b</i>]tien-3-il-1 <i>H</i> -indol -3-il)-4-[1-[3-	545
	(dimetilamino)propil]-1 <i>H</i> -indol-3-il]1 <i>H</i> -pirrol-2,5-diona	
10	6 3-[1-[3-(dimetilamino)propil]-1 <i>H</i> -indol-3-il]-4-(1-fenil-	489
	1 <i>H</i> -indol-3-il)1 <i>H</i> -pirrol-2,5-diona.	
7	3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)-4-[1-(5-pirimidinil)-1 <i>H</i> -indol-3-	420
	il]-1 <i>H</i> -pirrol-2,5-diona.	
8	3-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)-4-[1-(3-piridinil)-1 <i>H</i> -indol-3-	419
15	il]-1 <i>H</i> -pirrol-2,5-diona.	

Ejemplo 2

20 3-[1-(2-hidroxietil)-1*H*-indol-3-il]-4-[1-(3-quinolinil)-1*H*-indol-3-il]-1*H*-pirrol-2,5-diona
(Compuesto 3).

Siguiendo el procedimiento para la preparación del Compuesto 1 (Ejemplo 1), utilizando 3-bromoquinolina en lugar de 3-bromopiridina, se preparó el Compuesto 2a 1-(3-quinolinil)-indol-3-il éster metil glioxílico.

¹HNMR (CCl₃) 9.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.55 (d, J = 7.1 Hz, 1H),
5 8.37 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 3.98 (s, 3H).

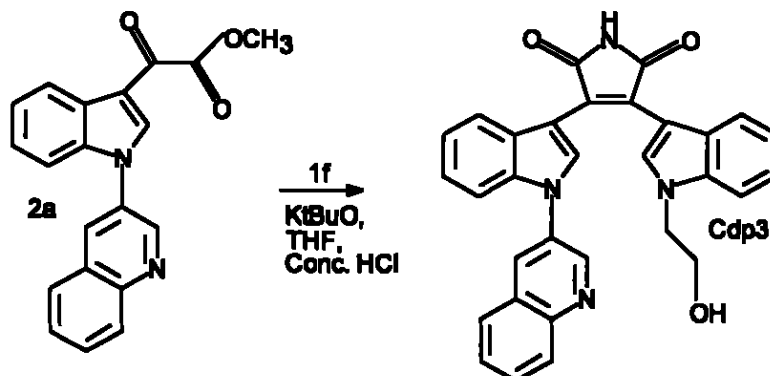
El Compuesto 2a éster metílico (0.3 g, 0.97 mmol) y el Compuesto amida 1f (0.2 g, 0.65 mmol), se combinaron en THF seco (5 mL) bajo argón y se
10 enfriaron en un baño de hielo como t-butoxido de potasio 1M (3.3 mL, 3.3 mmol) se adicionaron con agitación durante un período de 10 min. Después de 40 min., la reacción fue terminada en un baño con hielo mientras se adicionaban lentamente HCl 12N (4 mL, 48 mmol). La mezcla se agitó por 15 min. a rt, se hizo ligeramente básica por la adición de NaOH 3N y se extrajo con EtOAc. Las capas
15 orgánicas se combinaron y se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, después se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron *in vacuo* para dar un sólido crudo (0.55 g.). El sólido se purificó por cromatografía de columna flash (97:3:0.3; DCM: MeOH: NH₄OH) para llegar al Compuesto 3 (65 mg, 22%) como un sólido rojo en escamas. El Compuesto 3 se disolvió en exceso de HCl diluido, se congeló y se
20 liofilizó para dar la sal clorhidrato.

¹HNMR (CD₃ OD) 9.29 (m, 1H), 8.93 (m, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.09 (m, 1H), 7.96 (m, 3H), 7.66 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.12 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.73 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.92 (t,

J= 5.4 Hz, 2H). ES-MS m/z 499 (MH^+). Anal. Calcd, para $C_{31}H_{22}N_4O_3$.

0.57HCl.0.99 H_2O : C, 69.32; H, 4.61; Cl, 3.77; N, 10.44; KF, 3.33. Encontrado: C, 69.32; H, 4.49; N, 10.36; Cl, 3.93; KF, 3.22.

5



10

Ejemplo 3

3-[1-(3-piridinil)-1H-indol-3-il]-4-[1-[2-(2H-tetrazol-2-il)etil]-1H-indol-3-il]-1H-pirrol-2,5-diona (Compuesto 9).

15

3-[1-(3-piridinil)-1H-indol-3-il]-4-[1-[2-(1H-tetrazol-1-il)etil]-1H-indol-3-il]-1H-pirrol-2,5-diona (Compuesto 10).

20

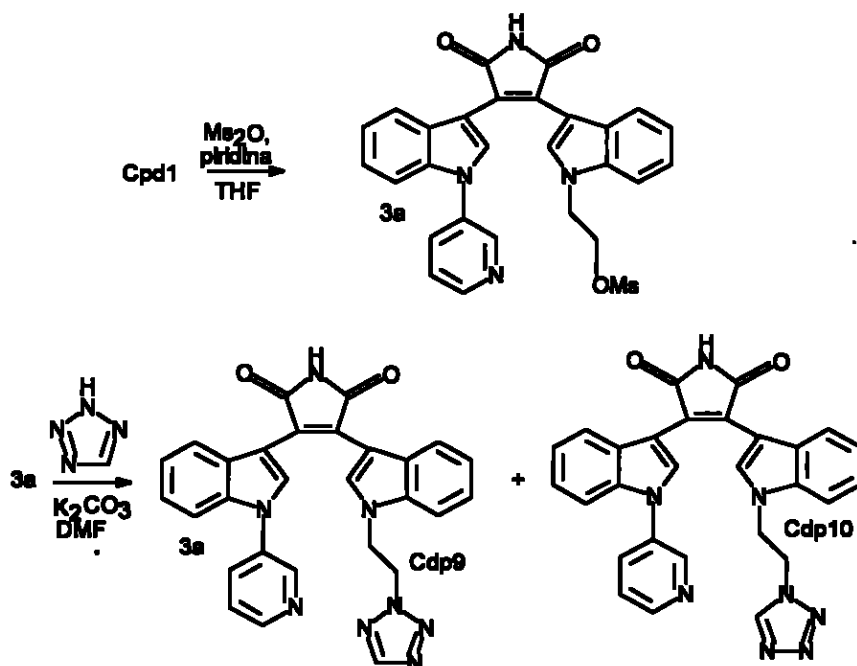
Se añaden piridina (0.16 g, 2.01mmol) y anhídrido metanosulfónico (0.23 g, 1.34 mmol) a una mezcla de Compuesto 1 (0.3 g, 0.67mmol) en THF (20mL). La mezcla se calentó a 50°C por 4h, y se enfrió a rt. Otra porción de THF (3 mL) se adicionó, seguida de HCl 1N (3 mL). La mezcla se agitó por otros 15 min, luego se extrajo con EtOAc varias veces. Las capas de EtOAc combinadas,

se lavaron con agua (2 X 20 mL) y NaCl saturada (20mL), luego se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron para obtener el Compuesto 3a (0.35 g, 100%) como un sólido rojizo. ES-MS m/z 527 (MH^+).

- 5 Carbonato de potasio (1g, 7.2 mmol), seguido por DMF (20 mL), se adicionaron a una solución al 3% de tetrazol en acetonitrilo (20 mL 6.77 mmol) la mezcla se calentó a 90°C por 4 h., entonces se enfrió a rt y se adicionó gota a gota el Compuesto 3a (0.4 g, 0.76 mmol) en DMF (20 mL). La mezcla se calentó a 80°C durante toda la noche. El solvente se evaporó y se adicionó agua (20 mL), luego
- 10 se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar un sólido crudo. El sólido se purificó por cromatografía de columna flash (95:5:0.5; DCM: MeOH: NH_4OH) para tener el Compuesto 9 (0.1 g, 26%) y el Compuesto 10 (36 mg, 9.5%) como sólidos anaranjados. El Compuesto 9 (libre de base): ^1H NMR (CDCl_3) 8.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.49 (s, 1H),
- 15 7.78 (m, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.17 (m, 4H), 6.98 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.82 (t, J = 6.0 Hz, 2H), ES-MS m/z 501 (MH^+).

- El Compuesto 10 se disolvió en exceso de HCl diluido, se congeló y se liofilizó
- 20 para dar la sal clorhidrato.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 11.08 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.85 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz 1H), 7.14 (m, 1H), 6.95 (m, 3H), 6.64 (m, 2H), 4.98 (m, 2H), 4.84 (m, 2H). ES-MS m/z 501 (MH^+).



Ejemplo 4

3-[1-(3-piridinil)-1H-indol-3-il]-4-[1-(5-pirimidinil)-1H-indol-3-il]-1H-pirrol-2,5-diona

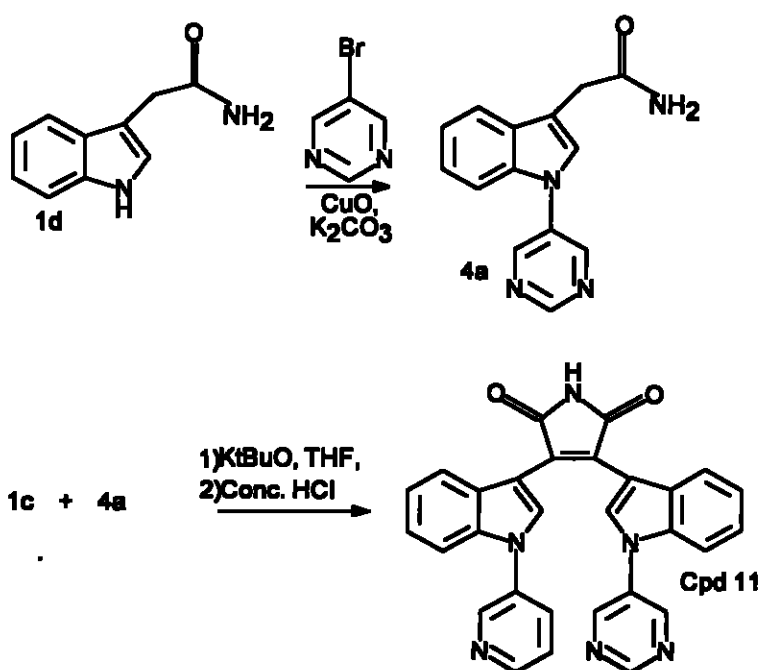
(Compuesto 11).

La amida indol (1d) (2.09 g, 12 mmol) y 5-bromopirimidina (2,48 g, 15.6 mmol) se disolvieron en DMF (12 mL), y carbonato de potasio (1.82 g, 13,2 mmol) y CuO (477 mg, 6.0 mmol) se adicionaron y la reacción se agitó a 165°C por 18 h. Los volátiles se removieron bajo vacío y el residuo fue se repartió entre CHCl₃ (300 mL) y agua (150 mL). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CHCl₃ (100 mL). Las capas orgánicas combinadas, fueron lavadas con agua, salmuera y filtradas a través de Celite para remover los insolubles. El

filtrado se evaporó bajo vacío a ca. 30 mL de volumen, a lo cual fue adicionado EtOAc (50 mL) y hexano (20 mL). La mezcla fue enfriada a 0°C y el sólido resultante fue colectado para dar 1.30 g. de Compuesto 4a como un sólido ligeramente amarillo.

- 5 ¹HMR (CD₃ OD) 9.13 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 3.74 (s, 2H). ES-MS m/z 253 (MH⁺).

- El α-ceto éster 1c (78 mg, 0.28 mmol) y el Compuesto amida 4a (50 g. 0.2 mmol) se combinaron en THF seco (3 mL) bajo argón y se enfriaron en un baño con hielo como t-butoxido de potasio en THF (0.8 mL, 0.8 mmol), se adicionaron gota a gota lentamente. La mezcla reaccionante se agitó a 0°C por 40 min, luego rt por 80 min. La mezcla se enfrió a 0°C mientras se adicionaba lentamente HCl 12N (1 mL). Después de la agitación por 5 min., la mezcla se diluyó con agua (5 mL) haciendo básica con NaOH 3N y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron *in vacuo* para dar un sólido crudo. El producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa, usando un gradiente de 10% a 90% de acetonitrilo/agua (que contiene TFA 0.2% para lograr el Compuesto 11 (32 mg) como un sólido rojo naranja (sal TFA). ¹HMR (DMSO-d₆) 9.26 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.66 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.66 (d, J = 4.7 , 8.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.96 (m, 2H). ES-MS m/z 483 (MH⁺).
- 10
- 15
- 20



Ejemplo 5

Como incorporación específica de una composición oral, 100 mg. de Compuesto 1 se formula con lactosa suficiente dividida finamente para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel dura tamaño O.

EJEMPLOS EXPERIMENTALES BIOLÓGICOS

La utilidad de los compuestos para tratar los desórdenes mediados por quinasa o quinasa dual (en particular, quinasas seleccionadas de proteína quinasa C y quinasa -3 glicógeno sintasa; y, más particularmente, quinasas seleccionadas de proteína quinasa C α , proteína quinasa C β -II, proteína quinasa

Cy o quinasa-3β glicógeno sintasa) fueron determinadas utilizando los siguientes procedimientos.

Ejemplo 1

5 *Ensayo basado en Histona Proteína Quinasa C.*

Los compuestos fueron evaluados para selectividad PKC usando histona III como sustrato. Las isoformas PKC α, β-II o γ se adicionaron a la mezcla de reacción que contenía 20 mM HEPES, (pH 7.4), 940 μM CaCl₂, 10 mM MgCl₂, 1 mM
10 EGTA, 10 μg/mL fosfatidilserina, 20 μg/mL diacilglicerol, 30 μM ATP, 1 μCi (³³P)ATP y 200 μg/mL histona III. La reacción se incubó por 10 min a 30°C. las reacciones fueron terminadas por precipitación con TCA y puestas sobre filtros Whatman P81. Los filtros fueron lavados en ácido fosfórico 75 mM y la radiactividad cuantificada por conteo de centelleo líquido.

15

La tabla 1 muestra la actividad biológica en la histona basado en el ensayo como valores IC₅₀ (μM) para compuestos representativos de la presente invención.

20

Tabla 1

Actividad PKC (IC₅₀ μM, ensay basado en Histon)

Cpd	Beta II	Alpha	Gamma
1	0.006	0.064	0.274
2	0.015	0.228	0.429
3	0.023	0.457	0.784
6	0.023	0.058	—
9	0.054	0.910	4.954
10	0.123	1.010	4.569
11	0.060	3.037	1.436

Los datos presentados en esta tabla, tienen un error de aproximadamente ±30%.

5

Ejemplo 2

Ensayo de quinasa-3 glicógeno sintasa.

Los compuestos se ensayaron por la habilidad para inhibir GSK-3β recombinate de conejo, utilizando el siguiente protocolo. El Compuesto ensayado se adicionó a la mezcla de reacción que contiene inhibidor-2 de Proteína fosfatasa (PPI-2) (Calbiochem) (45 ng), GSK-3β de conejo (New England Biolabs) (0.75 unidades) y ³³P-ATP (1μCi) en 50 mM Tris-HCl (pH 8.0), 10 mM MgCl₂, 0.1% BSA, 1 mM DTT y 100 μM de vanadato de sodio. La mezcla se hizo reaccionar por 90 min. a 30°C para permitir la fosforilación de la Proteína PPI-2 y luego la proteína en la reacción se precipitó usando TCA al 10%. La

proteína precipitada se colectó sobre placas filtrantes (MultiScreen-DV/Millipore), la cual se lavó subsiguientemente. Finalmente, la radiactividad se cuantificó usando un contador de centelleo TopCount (Packard). Los compuestos inhibitorios GSK-3 β produjeron menos PPI-2 fosforilada y por lo tanto una baja
5 señal de radiactividad en la proteína precipitada. Se utilizaron Estaurosporina o Valproato, conocidos inhibidores de GSK-3 β , como controles positivos para el tamizaje.

La tabla 2 muestra, la actividad biológica en el ensayo GSK-3 β como
10 valores IC₅₀ (μ M) para Compuestos representativos de la presente invención.

Tabla 2
GSK-3 β Ensayo de actividad (IC₅₀ μ M)

Cpd	GSK-3 β
1	0.025
2	0.008
3	0.031
4	0.024
5	53%@1 μ M
7	0.030
8	0.100
9	0.007
10	0.017
11	0.116

Los resultados indican que un Compuesto de la presente invención, deben esperarse que sean útiles en el tratamiento o mejoramiento de los desórdenes mediados por quinasa o quinasa dual.

5 Mientras la anterior especificación enseña los principios de la presente invención, con los ejemplos proporcionados por el propósito de la ilustración, se entenderá que la práctica de la invención, acompaña todas las variaciones usuales, adaptaciones y/o modificaciones que vienen dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

10

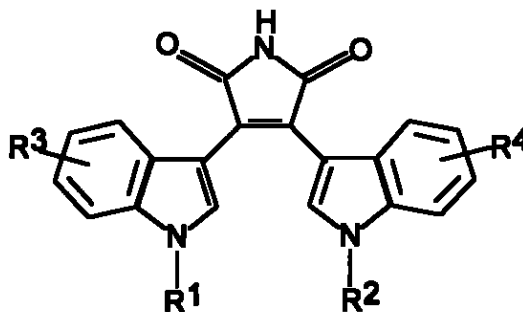
15

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):

5



En donde:

- 10 R^1 se selecciona del grupo que consiste de un piridinil- R^5 , pirimidinil- R^5 , pirazinil- R^5 , furil- R^5 , tienil- R^5 , benzofuril- R^5 , benzotienil- R^5 , quinolinil- R^5 y un anillo isoquinolinil- R^5 unido al átomo de nitrógeno del indol mediante un átomo de carbono del anillo;
- 15 R^5 es hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, $-(C_{1-8})$ alquil- R^6 , $-(C_{2-8})$ alquenil- R^6 , $-(C_{2-8})$ alquinil- R^6 , $-O-(C_{1-8})$ alquil- R^6 , $-O-C(O)H$, $-O-C(O)-(C_{1-8})$ alquil- R^6 , $-O-C(O)-NH_2$, $-O-C(O)-NH(C_{1-8})$ alquil, $-O-C(O)-N(C_{1-8})$ alquil $_2$, $-C(O)H$, $-C(O)-(C_{1-8})$ alquil- R^6 , $-CO_2H$, $-C(O)-O-(C_{1-8})$ alquil- R^6 , $-C(O)-NH_2$, $-C(NH)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_{1-8})$ alquil, $-C(O)-N(C_{1-8})$ alquil $_2$, $-SH$, $-S-(C_{1-8})$ alquil- R^6 , $-SO_2-(C_{1-8})$ alquil- R^6 , $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-NH(C_{1-8})$ alquil, $-SO_2-N(C_{1-8})$ alquil $_2$, $-N-R^7$, ciano, halo, hidroxil, nitro, $-cicloalquil-R^6$, $-heterocicli-R^6$, $-aril-R^6$ y $heteroaril-R^6$.
- 20

R⁶ es hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, -O-(C₁₋₈)alquil,

-O-(C₁₋₈)alquil-OH, -O-(C₁₋₈)alquil-NH₂, -O-(C₁₋₈)alquil-NH(C₁₋₈)alquil,

-O-(C₁₋₈)alquil-N(C₁₋₈)alquil₂, -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₈)alquil, -CO₂H,

5 -C(O)-O-(C₁₋₈)alquil, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₈)alquil, -C(O)-N(C₁₋₈)alquil₂,

-S-(C₁₋₈)alquil, -SO₂-(C₁₋₈)alquil, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁₋₈)alquil,

-SO₂-N(C₁₋₈)alquil₂, -N-R⁷, ciano, (halo)₁₋₃, hidroxí, nitro, oxo, -cicloalquil,

-heterociclil, -aril y -heteroaril;

10 **R⁷** es dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,

-(C₁₋₈)alquil-R¹⁰,

-(C₂₋₈)alquenil-R¹⁰, -(C₂₋₈)alquiniil-R¹⁰, -C(O)-(C₁₋₈)alquil-R¹⁰, -C(O)-O-(C₁₋₈)alquil-R¹⁰,

-C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₈)alquil, -C(O)-N(C₁₋₈)alquil₂,

15 -SO₂-(C₁₋₈)alquil, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁₋₈)alquil, -SO₂-N(C₁₋₈)alquil₂,

-C(N)-NH₂, -cicloalquil-R⁸, -heterociclil-R⁸, -aril-R⁸ y -heteroaril-R⁸;

R⁸ es hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, -C₁₋₈alquil,

20 -C₁₋₈alcoxi, NH₂, NH(C₁₋₈)alquil, -N(C₁₋₈)alquil₂, -(C₁₋₈)alquil-(halo)₁₋₃,

-(C₁₋₈)alcoxi-(halo)₁₋₃, -(C₁₋₈)alquil-OH, ciano, halo, hidroxí y nitro;

R⁸ es hasta 5 sustituyentes unidos a un átomo de carbono o nitrógeno, seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,

-(C₁₋₈)alquil, -(C₁₋₈)alquil-(halo)₁₋₃ o -(C₁₋₈)alquil-OH; con la condición que, cuando R⁸ esta unido a un átomo de carbono, R⁸ además se selecciona de

5 -C₁₋₈alcoxi, NH₂, NH(C₁₋₈alquil), -N(C₁₋₈alquil)₂,
-(C₁₋₈)alcoxi-(halo)₁₋₃, ciano, halo, hidroxí y nitro;

R² se selecciona del grupo que consiste de -C₁₋₈alquil-R⁶, -C₂₋₈alquenil-R⁶, -C₂₋₈alquinil-R⁶, -C(O)H,

10 -C(O)-(C₁₋₈)alquil-R⁶, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₈alquil), -C(O)-N(C₁₋₈alquil)₂,

-C(O)-NH(aril), -C(O)-cicloalquil, -C(O)-heterociclil, -C(O)-aril,

-C(O)-heteroaril, -CO₂H, -C(O)-O-(C₁₋₈)alquil-R⁶, -C(O)-O-aril,

-SO₂-(C₁₋₈)alquil-R⁶, -SO₂-aril, -cicloalquil-R⁶, -heterociclil-R⁶ (unido al átomo de nitrógeno del indol mediante un átomo de carbono del anillo), -aril-R⁶ y

15 -heteroaril-R⁶ (unido al átomo de nitrógeno del indol mediante un átomo de carbono del anillo);

R³ es hasta 4 sustituyentes unidos a un átomo de carbono, seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,

20 -C₁₋₈alquil-R¹⁰, -C₂₋₈alquenil-R¹⁰, -C₂₋₈alquinil-R¹⁰,

-C₁₋₈alcoxi-R¹⁰, -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₈)alquil-R¹⁰, -C(O)-NH₂,

-C(O)-NH(C₁₋₈alquil), -C(O)-N(C₁₋₈alquil)₂, -C(O)-cicloalquil,

-C(O)-heterociclil, C(O)-aril, -C(O)-heteroaril, -C(NH)-NH₂, -CO₂H,

-C(O)-O-(C₁₋₈)alquil-R¹⁰, -C(O)-O-aril, -SO₂-(C₁₋₈)alquil-R¹⁰, -SO₂-aril, -N-R⁷, ciano, halógeno, hidroxí, nitro, -cicloalquil, -heterociclil, -aril y -heteroaril;

R⁴ es hasta 4 sustituyentes unidos a un átomo de carbono seleccionados

5 independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,

-C₁₋₈alquil-R¹⁰, -C₂₋₈alquenil-R¹⁰, -C₂₋₈alquinil-R¹⁰,

-C₁₋₈alcoxi-R¹⁰, -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₈)alquil-R¹⁰, -C(O)-NH₂,

-C(O)-NH(C₁₋₈alquil), -C(O)-N(C₁₋₈alquil)₂, -C(O)-cicloalquil,

-C(O)-heterociclil, -C(O)-aril, -C(O)-heteroaril, -C(NH)-NH₂, -CO₂H,

10 -C(O)-O-(C₁₋₈)alquil-R¹⁰, -C(O)-O-aril, -SH, -S-(C₁₋₈)alquil-R¹⁰,

-SO₂-(C₁₋₈)alquil-R¹⁰, -SO₂-aril, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁₋₈alquil),

-SO₂-N(C₁₋₈alquil)₂, -N-R⁷, ciano, halógeno, hidroxí, nitro, -cicloalquil,

-heterociclil, -aril y -heteroaril; y,

15 R¹⁰ es uno o dos sutituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, -C₁₋₈alcoxi, -NH₂, -NH(C₁₋₈alquil), -N(C₁₋₈alquil)₂, ciano, (halo)₁₋₃, hidroxí, nitro y oxo;

Y sales de ellos aceptables farmacéuticamente

20

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste de piridinil-R⁵, pirimidinil-R⁵, benzotienil-R⁵ y un anillo

quinolinil-R⁵ unido al átomo de nitrógeno del indol mediante un átomo de carbono del anillo.

3. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R⁵ es hasta 4 sustituyentes

5 seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, -(C₁₋₄)alquil-R⁶, -(C₂₋₄)alquenil-R⁶, -(C₂₋₄)alquinil-R⁶,

-O-(C₁₋₄)alquil-R⁶, -O-C(O)H,

-O-C(O)-(C₁₋₄)alquil-R⁶, -O-C(O)-NH₂, -O-C(O)-NH(C₁₋₄)alquil,

-O-C(O)-N(C₁₋₄)alquil₂, -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₄)alquil-R⁶, -CO₂H,

10 -C(O)-O-(C₁₋₄)alquil-R⁶, -C(O)-NH₂, -C(NH)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₄)alquil,

-C(O)-N(C₁₋₄)alquil₂, -SH, -S-(C₁₋₄)alquil-R⁶, -SO₂-(C₁₋₄)alquil-R⁶, -SO₂-NH₂,

-SO₂-NH(C₁₋₄)alquil, -SO₂-N(C₁₋₄)alquil₂, -N-R⁷, ciano, halo, hidroxil, nitro,

-cicloalquil-R⁶, -heterociclil-R⁶, -aril-R⁶ o -heteroaril-R⁶.

15 4. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R⁵ es hasta 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y -(C₁₋₄)alquil-R⁶

5 .El compuesto de la reivindicación 1 en donde R⁵ es un sustituyente

20 seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno y -(C₁₋₄)alquil-R⁶.

6. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R⁶ es hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,

-O-(C₁₋₄)alquil, -O-(C₁₋₄)alquil-OH, -O-(C₁₋₄)alquil-NH₂, -O-(C₁₋₄)alquil-NH(C₁₋₄)alquil),
 -O-(C₁₋₄)alquil-N(C₁₋₄)alquil)₂, -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₄)alquil, -CO₂H,
 5 -C(O)-O-(C₁₋₄)alquil, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₄)alquil, -C(O)-N(C₁₋₄)alquil)₂,
 -S-(C₁₋₄)alquil, -SO₂-(C₁₋₄)alquil, -SO₂-NH₂, -SO₂-NH(C₁₋₄)alquil),
 -SO₂-N(C₁₋₄)alquil)₂, -N-R⁷, ciano, (halo)₁₋₃, hidroxil, nitro, oxo, -cicloalquil,
 -heterociclil, -aril y -heteroaril.

10 7. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R⁶ es hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, -N-R⁷, hidroxil y -heteroaril.

8. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R⁶ es hasta 2 sustituyentes
 15 seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, -N-R⁷, hidroxil y -tetrazolil.

9. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R⁷ es 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,

20 -(C₁₋₄)alquil-R¹⁰, -(C₂₋₄)alquenil-R¹⁰, -(C₂₋₄)alquinil-R¹⁰,
 -C(O)-(C₁₋₄)alquil-R¹⁰, -C(O)-O-(C₁₋₄)alquil-R¹⁰, -C(O)-NH₂,
 -C(O)-NH(C₁₋₄)alquil, -C(O)-N(C₁₋₄)alquil)₂, -SO₂-(C₁₋₄)alquil, -SO₂-NH₂,

-SO₂-NH(C₁₋₄alquil), -SO₂-N(C₁₋₄alquil)₂, -C(N)-NH₂, -cicloalquil-R⁸,
-heterociclil-R⁸, -aril-R⁸ o -heteroaril-R⁸.

10. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R⁷ es 2 sustituyentes
5 seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y
- (C₁₋₄)alquil-R¹⁰.

11. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R⁸ es hasta 5 sustituyentes
seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,
10 -C₁₋₄alquil, -C₁₋₄alcoxi, -NH₂, -NH(C₁₋₄alquil), -N(C₁₋₄alquil)₂, -(C₁₋₄)alquil-(halo)₁₋₃,
-(C₁₋₄)alcoxi-(halo)₁₋₃, -(C₁₋₄)alquil-OH, ciano, halo, hidroxí y nítro.

12. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R⁸ es hidrógeno.

15 13. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R⁹ es hasta 5 sustituyentes
unidos a un átomo de carbono o nítrógeno seleccionado independientemente del
grupo que consiste de hidrógeno, -C₁₋₄alquil,

-(C₁₋₄)alquil-(halo)₁₋₃ y -(C₁₋₄)alquil-OH;

con la condición que, cuando R⁹ está unido a un átomo de carbono, R⁹
20 además se selecciona del grupo que consiste de -C₁₋₄alcoxi, -NH₂,
-NH(C₁₋₄alquil), -N(C₁₋₄alquil)₂,
-(C₁₋₄)alcoxi-(halo)₁₋₃, ciano, halo, hidroxí y nítro.

14. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R⁹ es hidrógeno.

15. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R² se selecciona del grupo que consiste de -C₁₋₄alquil-R⁶, -C₂₋₄alquenil-R⁶, -C₂₋₄alquini-R⁶,

5 -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₄)alquil-R⁶, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₄alquil),
 -C(O)-N(C₁₋₄alquil)₂, -C(O)-NH(aril), -C(O)-cicloalquil, -C(O)-heterocicli,
 -C(O)-aril, -C(O)-heteroaril, -CO₂H, -C(O)-O-(C₁₋₄)alquil-R⁶, -C(O)-O-aril,
 -SO₂-(C₁₋₄)alquil-R⁶, -SO₂-aril, -cicloalquil, -heterocicli (unido al átomo
 de nitrógeno del indol mediante un átomo de carbono del anillo), -aril o
 10 -heteroaril (unido al átomo de nitrógeno del indol mediante un átomo de
 carbono del anillo).

16. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R² se selecciona del grupo que consiste de -C₁₋₄alquil-R⁶ y heteroaril.

15

17. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R³ es hasta 4 sustituyentes unidos a un átomo de carbono seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno,

 -C₁₋₄alquil-R¹⁰, -C₂₋₄alquenil-R¹⁰, -C₂₋₄alquini-R¹⁰,
 20 -C₁₋₄alcoxi-R¹⁰, -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₄)alquil-R¹⁰, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₄alquil),
 -C(O)-N(C₁₋₄alquil)₂, -C(O)-cicloalquil, -C(O)-heterocicli, -C(O)-aril,
 -C(O)-heteroaril, -C(NH)-NH₂, -CO₂H, -C(O)-O-(C₁₋₄)alquil-R¹⁰, -C(O)-O-aril,

-SO₂-(C₁₋₄)alquil-R¹⁰, -SO₂-aril, -N-R⁷, ciano, halógeno, hidroxí, nitro,
-cicloalquil, -heterociclil, -aril y -heteroaril.

18. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R³ es hidrógeno.

5

19. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R⁴ es hasta 4 sustituyentes
unidos a un átomo de carbono seleccionados independientemente del grupo que
consiste de hidrógeno,

10

-C₁₋₄alquil-R¹⁰, -C₂₋₄alquenil-R¹⁰, -C₂₋₄alquinil-R¹⁰,
-C₁₋₄alcoxi-R¹⁰, -C(O)H, -C(O)-(C₁₋₄)alquil-R¹⁰, -C(O)-NH₂, -C(O)-NH(C₁₋₄alquil),
-C(O)-N(C₁₋₄alquil)₂, -C(O)-cicloalquil, -C(O)-heterociclil, -C(O)-aril,
-C(O)-heteroaril, -C(NH)-NH₂, -CO₂H, -C(O)-O-(C₁₋₄)alquil-R¹⁰, -C(O)-O-aril,
-SH, -S-(C₁₋₄)alquil-R¹⁰, -SO₂-(C₁₋₄)alquil-R¹⁰, -SO₂-aril, -SO₂-NH₂,
-SO₂-NH(C₁₋₄alquil), -SO₂-N(C₁₋₄alquil)₂, -N-R⁷, ciano, halógeno, hidroxí,
15 nitro, -cicloalquil, -heterociclil, -aril y -heteroaril.

20. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R⁴ es hidrógeno.

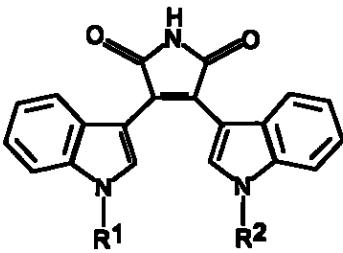
20

21. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R¹⁰ es 1 a 2 sustituyentes
seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, -
C₁₋₄alcoxi, -NH₂, -NH(C₁₋₄alquil), -N(C₁₋₄alquil)₂, ciano, (halo)₁₋₃, hidroxí, nitro y oxo.

22. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R¹⁰ es hidrógeno.

23. El compuesto de la reivindicación 1 en donde el compuesto de Fórmula (I) se selecciona de un compuesto de Fórmula (Ia):

5



10

En donde R¹ y R² se seleccionan del grupo que consiste de:

R ¹	R ²
3-piridinil	-(CH ₂) ₂ -OH;
5-pirimidinil	-(CH ₂) ₂ -OH;
3-quinolinil	-(CH ₂) ₂ -OH;
3-piridinil	-(CH ₂) ₃ -OH;
3-benzo(b)tienil	-(CH ₂) ₃ -NMe ₂ ;
5-pirimidinil	-CH ₃ ;
3-piridinil	-CH ₃ ;
3-piridinil	-(CH ₂) ₂ -tetrazol-2-il;
3-piridinil	-(CH ₂) ₂ -tetrazol-1-il;
	y
3-piridinil	3-pirimidinil

Y sales de ellos aceptables farmacéuticamente

24. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo aceptable farmacéuticamente.

25. Un método para preparar una composición que comprende mezclar un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo aceptable farmacéuticamente.

26. Un método para el tratamiento o mejoramiento de un desorden mediado por una quinasa que comprende el que se administre a un individuo en necesidad de él una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la reivindicación 1.

27. El método de la reivindicación 26 en donde el desorden es mediado por la inhibición selectiva de una quinasa seleccionada del grupo que consiste de proteína quinasa C y quinasa-3 glicógeno sintasa.

28. El método de la reivindicación 27 en donde la quinasa se selecciona del grupo que consiste de proteína quinasa C , proteína quinasa C -I, proteína quinasa C -II, proteína quinasa C y quinasa-3 glicógeno sintasa.

15

29. El método de la reivindicación 26 en donde el desorden es mediado por la inhibición dual de por lo menos 2 quinasas seleccionadas del grupo que consiste de proteína quinasa C y quinasa-3 glicógeno sintasa.

30. El método de la reivindicación 29 en donde por lo menos 2 quinasas se seleccionan del grupo que consiste de proteína quinasa C , proteína quinasa C -II, proteína quinasa C y quinasa-3 glicógeno sintasa.

31. El método de la reivindicación 26 en donde la cantidad efectiva terapéuticamente del compuesto de la reivindicación 1 es de cerca de 0.001 mg/kg/día a cerca de 300 mg/kg/día.

5 32. El método de la reivindicación 26 en donde el desorden mediado por quinasa se selecciona del grupo que consiste de enfermedades cardiovasculares, diabetes, desordenes asociados con la diabetes, enfermedades inflamatorias, desordenes inmunológicos, desordenes dermatológicos, desordenes oncológicos y desordenes SNC.

10

33. El método de la reivindicación 32 en donde las enfermedades cardiovasculares se seleccionan del grupo que consiste de ataque agudo, falla cardíaca, isquemia cardiovascular, trombosis, aterosclerosis, hipertensión, restenosis, retinopatía prematura y degeneración macular relacionada con la edad.

15

34. El método de la reivindicación 32 en donde la diabetes se selecciona del grupo que consiste de diabetes dependiente de la insulina y diabetes mellitus Tipo II no dependiente de la insulina.

20

35. El método de la reivindicación 32 en donde los desordenes asociados con la diabetes se seleccionan del grupo que consiste de daño en la tolerancia a la glucosa, retinopatía diabética, retinopatía proliferativa, oclusión de la vena retinal, edema macular, cardiomiopatía, nefropatía y neuropatía.

36. El método de la reivindicación 32 en donde las enfermedades inflamatorias se seleccionan del grupo que consiste de permeabilidad vascular, inflamación, asma, artritis reumatoidea y osteoartritis.

5

37. El método de la reivindicación 32 en donde los desordenes inmunológicos se seleccionan del grupo que consiste de rechazo a tejido de trasplante, HIV-1 y desordenes inmunológicos modulados por PKC.

10 38. El método de la reivindicación 32 en donde los desordenes dermatológicos se seleccionan del grupo que consiste de psoriasis, caída del pelo y alopecia.

39. El método de la reivindicación 32 en donde los desordenes oncológicos se seleccionan del grupo que consiste de cáncer o crecimiento de tumor, angiopatía
15 proliferativa y angiogénesis.

40. El método de la reivindicación 32 en donde los desordenes del sistema nervioso central se seleccionan del grupo que consiste de dolor crónico, dolor neuropático, epilepsia, condiciones neurodegenerativas crónicas, demencia,
20 enfermedad de Alzheimer, desordenes del humor, esquizofrenia, maniaco-depresión y neurotrauma, declinación cognitiva y enfermedades relacionadas con la isquemia (como resultado de un trauma en la cabeza o de un ataque isquémico transitorio).

41. El método de la reivindicación 28 que comprende además un método para utilizar un compuesto de la reivindicación 1 como un adjunto en quimioterapia y radioterapia.

5

42. El método de la reivindicación 26 que además comprende el que se administre a un individuo en necesidad de ella una cantidad efectiva terapéuticamente de una composición de la reivindicación 24.

10 43. El método de la reivindicación 26 en donde la cantidad efectiva terapéuticamente de una composición de la reivindicación 24 es de cerca de 0.001 mg/kg/día a cerca de 300 mg/kg/día.

PCT REQUEST

PRD-13 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.06.2003 02:15:24 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RD/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)
0-5	Declaration The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD-13 PCT
I	Title of invention	SUBSTITUTED PYRROLINES AS KINASE INHIBITORS
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
II-5	Address:	Turnhoutseweg 30 B-22340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732-524-2976
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	hwoodro@corus.jnj.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	ZHANG, Han-Cheng
III-1-5	Address:	109 Bryan Way Lansdale, PA 19446 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

PRD-13 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.08.2003 02:15:24 PM

II-2	Applicant and/or inventor	
II-2-1	This person is:	applicant and inventor
II-2-2	Applicant for	US only
II-2-4	Name (LAST, First)	MARYANOFF, Bruce E.,
II-2-5	Address:	4029 Devonshire Drive Forest Grove, PA 18922 United States of America
II-2-6	State of nationality	US
II-2-7	State of residence	US
II-3	Applicant and/or inventor	
II-3-1	This person is:	applicant and inventor
II-3-2	Applicant for	US only
II-3-4	Name (LAST, First)	YE, Hong
II-3-5	Address:	124 Canterbury Lane Lansdale, PA 19446 United States of America
II-3-6	State of nationality	US
II-3-7	State of residence	US
II-4	Applicant and/or inventor	
II-4-1	This person is:	applicant and inventor
II-4-2	Applicant for	US only
II-4-4	Name (LAST, First)	CONWAY, Bruce R.,
II-4-5	Address:	3302 Ephross Circle Doylestown, PA 18901 United States of America
II-4-6	State of nationality	US
II-4-7	State of residence	US
II-5	Applicant and/or inventor	
II-5-1	This person is:	applicant and inventor
II-5-2	Applicant for	US only
II-5-4	Name (LAST, First)	DEMAREST, Keith
II-5-5	Address:	1 Newell Road Flemington, NJ 08822 United States of America
II-5-6	State of nationality	US
II-5-7	State of residence	US

IV-1	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
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON,, Philip S.,
IV-1-2	Address:	JOHNSON & JOHNSON One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, NJ 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-2976
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	hwoodro@corus.jnj.com
IV-1-6	Agent's registration No.	27,200
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	WOODROW,, Hal B., (32,501)
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BE CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

PCT REQUEST

PRO-13 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.08.2003 02:15:24 PM

V-4	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under Items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under Item V-6 below. 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.		
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	05 June 2002 (05.06.2002)	
VI-1-2	Number	60/385,935	
VI-1-3	Country	UB	
VI-3	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as Item(s):	VI-1	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	59	-
IX-3	Claims	11	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	76	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette

PCT REQUEST

5/5

PRD-13 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.08.2009 02:15:24 PM

IX-10	Figure of the drawings which should accompany the abstract	
IX-30	Language of filing of the international application	English
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	Hal B. Woodrow
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
X-1-2	Name of signatory	Hal B. Woodrow
X-1-3	Capacity	Proxy Holder

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

PRD-13 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.08.2003 02:15:24 PM

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only			
0-1	International Application No.			
0-2	Date stamp of the receiving Office			
0-4	Form - PCT/RO101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)		
0-6	Applicant's or agent's file reference	PRD-13 PCT		
2	Applicant	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., et al.		
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier	Total amounts (USD)	
12-1	Transmittal fee T	⇒	240	
12-2-1	Search fee S	⇒	1,020	
12-2-2	International search to be carried out by	EP		
12-3	International fee			
	Basic fee (first 30 sheets) b1	476		
12-4	Remaining sheets	46		
12-5	Additional amount (A) b2	12		
12-6	Total additional amount	552		
12-7	b1 + b2 = B	1,028		
12-8	Designation fees			
	Number of designations contained in international application	95		
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5		
12-10	Amount of designation fee (D) (A)	104		
12-11	Total designation fees D	520		
12-12	PCT-EASY fee reduction R	-148		
12-13	Total international fee (B+D-R) I	⇒	1,400	
12-14	Fee for priority document			
	Number of priority documents requested	1		
12-15	Fee per document (P) (A)	20		
12-16	Total priority document fee P	⇒	20	
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S++P)	⇒	2,680	
12-18	Mode of payment	authorization to charge deposit account		
12-19	Deposit account instructions			
	The receiving Office:	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)		
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	✓		
12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓		

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

PRD-13 PCT

Original (for SUBMISSION) - printed on 04.06.2003 02:15:24 PM

12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓
12-21	Deposit account No.	10-0750/PRD13/BBW
12-22	Date	04 June 2003 (04.06.2003)
12-23	Name and signature	Hal B. Woodrow <i>Hal B. Woodrow</i>

VALIDATION LOG AND REMARKS

12-27	Validation messages Comments	Yellow! The power of attorney or a copy of the general power of attorney will need to be furnished unless all applicants sign the request form.
		Green? The international application contains no drawings. Please verify.
12-28	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 December 2003 (18.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/104222 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/14,
403/14, 409/14, A61K 31/404, 31/4025, 31/4439, 31/506,
A61P 7/02, 9/00, 17/00, 25/00, 37/00, 35/00

(74) Agents: JOHNSON, Philip, S. et al.; JOHNSON
& JOHNSON, One Johnson & Johnson Plaza, New
Brunswick, NJ 08933 (US).

(21) International Application Number: PCT/US03/17369

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

(22) International Filing Date: 4 June 2003 (04.06.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: 5 June 2002 (05.06.2002) US
60/385935

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. [BE/BE]; Turn-
houtseweg 30, B-22340 Beerse (BE).

(72) Inventors; and

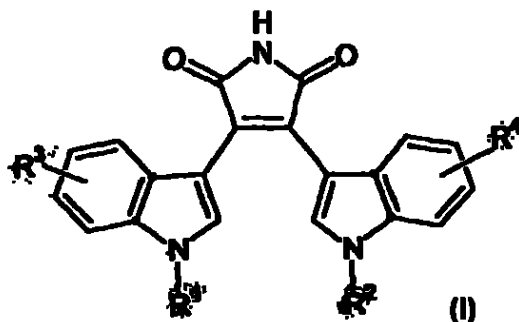
(73) Inventors/Applicants (for US only): ZHANG,
Han-Cheng [US/US]; 109 Bryan Way, Lansdale, PA
19446 (US). MARYANOFF, Bruce, E. [US/US]; 4029
Devonshire Drive, Forest Grove, PA 18922 (US). YE,
Hong [US/US]; 124 Canterbury Lane, Lansdale, PA 19446
(US). CONWAY, Bruce, R. [US/US]; 3302 Ephraim
Circle, Doylestown, PA 18901 (US). DEMAREST, Keith
[US/US]; 1 Newell Road, Flemington, NJ 08822 (US).

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

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: BISINDOLYL-MALEIMID DERIVATIVES AS KINASE INHIBITORS



(57) Abstract: The present invention is directed to novel substituted pyrroline compounds of Formula (I) wherein R¹ is selected from the group consisting of a pyridinyl-R², pyrimidinyl-R², pyrazinyl-R², furyl-R², thienyl-R², benzofuryl-R², benzothienyl-R², quinolynyl-R² and isoquinolynyl-R² ring attached to the indole nitrogen atom via a ring carbon atom; useful as kinase or dual-kinase inhibitors, methods for producing such compounds and methods for treating or ameliorating a kinase or dual-kinase mediated disorder such as cardiovascular, inflammatory, immunological, dermatological, oncological, CNS disorders and diabetes.

WO 03/104222 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 03/17569

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D401/14 C07D403/14 C07D409/14 A61K31/404 A61K31/4025 A61K31/4439 A61K31/506 A61P7/02 A61P9/00 A61P17/00 A61P25/00 A61P37/00 A61P35/00					
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 A61P					
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) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
X	WO 98 11102 A (BERGSTRAND HAAKAN ;ASTRA AB (SE); HOEGBERG THOMAS (SE); TUNEK ANDE) 19 March 1998 (1998-03-19) claims 2,12-14 examples 16,17,20				1,24
X	EP 1 057 484 A (ASAKAI REI ;SAGAMI CHEM RES (JP)) 6 December 2000 (2000-12-06) claims 1,2,6,9,10,14,16 page 5, line 58 -page 6, line 3				1,24
A	WO 95 17182 A (LILLY CO ELI) 29 June 1995 (1995-06-29) examples 8,48,64,71 claims 3,4,9,10				1,24
-/-					
☒ 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 claims or which is cited to establish the publication date of another claim 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 context 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 23 September 2003			Date of mailing of the international search report 08/10/2003		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 2911, D-51000 Dusseldorf Tel: (+31-70) 340-3040, Tx: 31 881 891 Fax: (+31-70) 340-3076			Authorized officer Seitzner, I.		

121

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/17569

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DAVIS P D ET AL: "INHIBITORS OF PROTEIN KINASE C 1. 2,3-BISARYLMALEIMIDES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 35, no. 1, 1992, pages 177-184, XP000910195 ISSN: 0022-2623 abstract; example 16	1,24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/17569

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 26-43 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/US 03/17569

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9811102	A	19-03-1998	AU 718844 B2	20-04-2000
			AU 4143197 A	02-04-1998
			EP 0925296 A1	30-06-1999
			NZ 334201 A	23-02-2001
			WO 9811102 A1	19-03-1998
			US 6153641 A	28-11-2000
			ZA 9707807 A	10-03-1998
EP 1057484	A	06-12-2000	AU 2548699 A	06-09-1999
			EP 1057484 A1	06-12-2000
			WO 9942100 A1	26-08-1999
WO 9517182	A	29-06-1995	US 5545636 A	13-08-1996
			AU 1339895 A	10-07-1995
			CA 2179650 A1	29-06-1995
			EP 0817627 A1	14-01-1998
			JP 9507066 T	15-07-1997
			WO 9517182 A1	29-06-1995
			US 5661173 A	26-08-1997
			US 5672618 A	30-09-1997
			US 5668152 A	16-09-1997
			ZA 9410139 A	20-06-1996

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Johnson, Philip S.
JOHNSON & JOHNSON
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08833
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

04.11.2004

Applicant's or agent's file reference
PRD-13 PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US 03/17589

International filing date (day/month/year)
04.06.2003

Priority date (day/month/year)
05.06.2002

Applicant
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

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.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office - P.B. 5818 Patenlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl
Fax +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Roesel, C

Tel. +31 70 340-3322



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PRD-13 PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/US 03/17569	International filing date (day/month/year) 04.06.2003	Priority date (day/month/year) 05.06.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D401/14		
Applicant JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.		

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 5 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 consist of a total of sheets.

3. This report 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

Date of submission of the demand 15.12.2003	Date of completion of this report 04.11.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 661 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Seltner, I Telephone No. +31 70 340-2389

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

 International application No. **PCT/US 03/17569**
I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-59 as originally filed

Claims, Numbers

1-43 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination 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.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/17569**

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 26-43 (with respect to industrial applicability)
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 26-43 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-43
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-43
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-28
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III**Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

Claims 26-43 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

Reference is made to the following documents:

D1: WO 98/11102 A (BERGSTRAND HAAKAN ;ASTRA AB (SE); HOEGBERG THOMAS (SE); TUNEK ANDE) 19 March 1998 (1998-03-19)

D2: EP-A-1 057 484 (ASAKAI REI ;SAGAMI CHEM RES (JP)) 6 December 2000 (2000-12-06)

V.1 Novelty:

The prior art did not reveal documents pertinent as to the novelty of the compounds according to the general formula (I) of present claim 1.

Consequently, the subject matter of claims 1-43 is novel over the prior art (Article 33(2) PCT).

V.2. Inventive Step:

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-43 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT:

The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of further protein kinase C inhibitors for the treatment of CNS, immunological and cardiovascular diseases.

Document D1 which is considered as being the most relevant prior art, discloses compounds according to the generic formula (IA) of claim 2 which are protein kinase C inhibitors. The present compounds of formula (I) represent a selection of the formula (IA) of D1 when n represents zero and R represents a heterocyclic ring.

Furthermore, document D2 discloses compounds for the treatment of CNS, immunological and cardiovascular diseases. The present compounds also represent a selection of the general formula (I) of claim 1 of D2, when X represents NR₅, Y₁₋₄ represent (=O), Z represents indole and R₁ represents aryl (which includes heteroaryl according to the description page 5, line 58 - page 6, line 3).

In view of the above, the subject-matter of present claims 1-43 cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT), since it is obvious for the skilled person to choose a group of compounds within the general formulae of D1 and D2 in order to provide compounds which are protein kinase C inhibitors or useful for the treatment of CNS, immunological and cardiovascular diseases.

Moreover, the examples 16 and 20 of D1 differ from the compounds of the present application in that the heteroaromatic moiety is linked to the indole ring via a methylene group and not via a direct bond. On the other hand, in example 17, the phenyl ring is indeed directly linked to the indole ring. Therefore, the present general formula (I) is obviously derivable by combining features disclosed in the examples of D1.

V.3. Industrial Applicability:

The present application relates to compounds which are useful for the treatment of treatment of CNS, immunological and cardiovascular diseases and the subject matter of claims 1-26 is therefore considered as industrially applicable (Article 33(4) PCT).

For the assessment of the present claims 26-43 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO: NOMBRE ABOGADO

- Indicación de que se solicita la concesion de una patente () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 grafica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas () ()

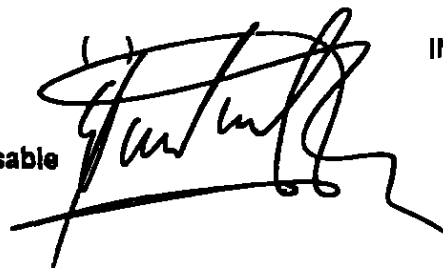
COMPLETA () INCOMPLETA ()

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 grafica del esquema de trazado () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas () ()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable



Fecha

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion: 04128663 00000000 Folios: 129
Fecha (IMP): 2004-12-24 13:34 49
Tramite : 011 PCT-PATENT 279 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

B37

131

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a)
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Oficio N° 11912

ASUNTO:

Radicación N°	04-128603
Solicitud internacional	PCT/US03/17569
Fecha inicio fase nacional	05/01/2005
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 copia del documento en que consta la cesión del derecho de 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 CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

21 ENE. 2005

202044

Sede Central: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia


27/07/00F