

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 022 196**

21 Número de solicitud: 202330984

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01) **A61Q 19/00** (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

27.11.2023

43 Fecha de publicación de la solicitud:

28.05.2025

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
(75.00%)

Avenida de Séneca, 2

28040 Madrid (Madrid) ES y

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA (25.00%)

72 Inventor/es:

GARCÍA CSÁKY, Aurelio;

DEL POZO LOSADA, Jesús;

DEL POZO LOSADA, Carlos y

SÁNCHEZ SANCHO, Francisco

74 Agente/Representante:

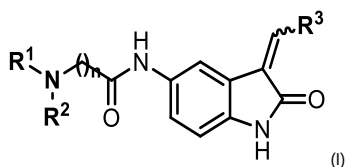
CUETO PRIEDE, Sénida Remedios

54 Título: **DERIVADOS DE 2-INDOLINONA Y USOS DE LOS MISMOS**

57 Resumen:

Derivados de 2-indolinona y usos de los mismos

La presente invención se refiere al uso cosmético de un compuesto de fórmula (I):



en la que

R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes, y pueden significar H, un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o R₁ y R₂ están unidos formando un ciclo de 4 a 8 miembros,

n significa 0, 1, 2, 3 ó 4

R₃ es un resto de dos ciclos condensados, que tiene los significados que se indican en la memoria.

ES 3 022 196 A1

DESCRIPCIÓN

DERIVADOS DE 2-INDOLINONA Y USOS DE LOS MISMOS

Campo de la invención

La presente invención está relacionada con la obtención de productos químicos
5 sintéticos con aplicación cosmética nutracéutica y terapéutica (sector Biomédico). Concretamente se enmarca en el campo de la preparación mediante síntesis química de nuevos compuestos, su uso cosmético para heridas cicatrizadas y su uso terapéutico en la prevención o tratamiento de fibrosis, (cicatriz hipertrófica o queloide).

10 **Antecedentes**

Una cicatriz es el resultado final de la corrección que realiza la piel a una solución de
continuidad en la misma, que puede ser casi inaparente o manifestarse como una señal
o marca. Aunque la epidermis se regenera de forma completa, la integridad de la dermis
15 y los anejos nunca es total, generalmente se produce un reemplazo por un tejido fibroso más denso, sin anejos y generalmente con pérdida de las fibras elásticas.

Las cicatrices son, por lo tanto, la consecuencia del proceso biológico de reparación de
las heridas. Estas heridas pueden haber sido producidas en la piel o en otros órganos y
tejidos del cuerpo.

20 Normalmente las cicatrices suelen quedar bien delimitadas, pero a veces los fibroblastos y su evolución a miofibroblastos producen un exceso de colágeno (tipo I y III), y esto da lugar a cicatrices patológicas que van desde pequeñas alteraciones texturales a cicatrices hipertróficas y queloideas.

Las cicatrices hipertróficas no se extienden más allá de los límites originales de la herida.
25 Estas cicatrices hipertróficas suelen alcanzar un cierto tamaño y luego se estabilizan o retroceden.

En ocasiones las cicatrices pueden crecer fuera de la zona que sufrió la lesión original
y se extienden hacia el tejido dérmico adyacente.

Los queloides se definen como cicatrices patológicas que crecen más allá de los límites
30 de la lesión original. Se producen en zonas de lesiones cutáneas y son similares a tumores fibroproliferativos dérmicos benignos, sin potencial maligno. Se caracterizan por un depósito excesivo de componentes extracelulares, a saber, colágeno, fibronectina, elastina, proteoglicanos y factores de crecimiento. La patogénesis de la

formación de queloides es compleja, e implica factores del paciente como etnia (mayor incidencia entre afroamericanos, asiático-americanos, latinoamericanos y otras etnias con pigmentación más oscura), genética (los informes de casos familiares y el paralelismo en gemelos idénticos implican una contribución genética a la fisiopatología),
5 edad, hormonas, localización del queloide, así como factores del micro entorno tales como lesiones y afecciones inflamatorias de la piel. Se considera cada vez más que la inflamación crónica tiene un papel fundamental en la patogénesis de los queloides.

Los queloides causan deformidades estéticas, y aunque pueden ser asintomáticos, pueden producir picor o dolor. En algunos pueden crecer lo suficiente como para causar
10 limitaciones funcionales, especialmente cuando se localizan en las superficies de flexión.

A pesar los distintos avances en el conocimiento, la base molecular exacta de la formación de cicatrices patológicas sigue siendo parcialmente desconocida. (Limandjaja GC, Niessen FB, Scheper RJ, Gibbs S. The keloid disorder: Heterogeneity,
15 histopathology, mechanisms and models. Front. Cell. Dev. Biol. 2020, 8, 360. DOI: 10.3389/fcell.2020.00360).

La evidencia hasta la fecha sugiere un período inflamatorio más prolongado con infiltrado de células inmunitarias presentes en el tejido cicatricial de los queloides, cuya consecuencia puede contribuir a una mayor actividad de los fibroblastos con mayor y
20 una deposición más sostenida de ECM (Limandjaja GC, van den Broek LJ, Breetveld M, Waaijman T, Monstrey S, de Boer EM, Scheper RJ, Niessen FB, Gibbs S. Characterization of In Vitro Reconstructed Human Normotrophic, Hypertrophic, and Keloid Scar Models. issue Eng. Part C Methods, 2018, 24, 242-253. DOI: 10.1089/ten.TEC.2017.0464)

Ello, a su vez, puede explicar por qué las cicatrices queloides se extienden más allá de los márgenes de la herida original, mientras que las cicatrices hipertróficas, en las que el infiltrado de células inmunitarias disminuye con el tiempo, permanecen dentro de los márgenes de la herida original y, a menudo, retroceden con el tiempo (Brown JJ, Bayat A. Genetic susceptibility to raised dermal scarring. Br. J. Dermatol. 2009, 161, 8–18.
30 DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09258).

Para encontrar mejores tratamientos, se necesita alcanzar una mayor comprensión del mecanismo de formación y progresión de queloides.

La formación de cicatrices queloides supone para quien las sufre una grave molestia, ya que producen dolor, picores, sensación de quemazón, descamación, irritación por
35 fricción con el roce de la ropa, u otras alteraciones en la piel incómodas. Si los queloides

se encuentran en una articulación, el movimiento puede estar restringido. Adicionalmente, suponen un problema estético, dependiendo de la zona afectada, y un problema psicológico, derivado tanto de las molestias como de los problemas estéticos. Estos problemas impactan grave y negativamente en la calidad de vida de quienes

5 sufren de cicatrices queloides, al tiempo que generan elevados costes sanitarios para los sistemas de salud, que pueden variar desde unos cientos de euros por una sola inyección de esteroides hasta miles de euros por escisión quirúrgica o radioterapia (Elsaie, ML. Update on management of keloid and hypertrophic scars: A systemic review. J. Cosmet. Dermatol. 2021, 20, 2729–2738. DOI: 10.1111/jocd.14310; Bijlard E,

10 Kouwenberg CA, Timman R, Hovius SE, Busschbach JJ, Mureau MA. Burden of keloid disease: a cross-sectional health-related quality of life assessment. Acta Derm. Venereol. 2017, 97, 225-229. DOI: 10.2340/00015555-2498); Kassi K, Kouame K, Kouassi A, et al. Quality of life in black African patients with keloid scars. Dermatol. Reports. 2020, 12, 8312. DOI: 10.4081/dr.2020.8312; Lu W, Chu H, Zheng X. Effects on

15 quality of life and psychosocial wellbeing in Chinese patients with keloids. Am. J. Transl. Res. 2021, 13, 1636-1642. PMCID: PMC8014351).

El documento WO2008015190 se refiere al tratamiento y prevención de cicatrices excesivas, como las que se manifiestan por cicatrices queloides e hipertróficas, con una composición que comprende un agente hidratante y un anestésico. El agente hidratante

20 puede incluir emolientes, agentes gelificantes y humectantes.

Otro documento relacionado con el tratamiento de cicatrices es EP2958634B1, que tiene como objeto métodos y composiciones para mejorar la apariencia y formación de cicatrices y concretamente divulga composiciones que comprenden un polímero ureido.

Algunos derivados de 2-indolinonas se conocen en el campo terapéutico, pero no así su

25 uso cosmético.

El documento CN108420820 divulga un derivado de indolinona, pero el objeto de la invención es la aplicación para combatir bacterias resistentes.

La solicitud WO9632380 se refiere a compuestos derivados de azaindoles útiles como inhibidores de tirosina quinasa, para uso como agente anticanceroso o en el tratamiento

30 de enfermedades coronarias o el control de la angiogénesis.

Un uso similar como inhibidores de tirosina quinasa se divulga en WO0008202 para derivados de 3-metilidenil-2-indolinona.

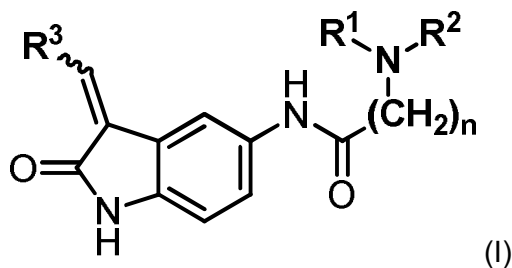
El artículo Molecular Diversity (2021) 25:1051–1075; *Structure–activity relationship study of DEL-22379: ERK dimerization inhibitors with increased safety*; Yang Yang, ·

Yuanzheng Zhou, Lei Tao, Tao Yang, Yinglan Zhao, Youfu Luo, <https://doi.org/10.1007/s11030-020-10088-0>, se refiere a derivados de 2-indolinona como inhibidores de ERK.

- El artículo *Synthesis of a Dual Functional Anti-MDR Tumor Agent PH II-7 with Elucidations of Anti-Tumor Effects and Mechanisms*; Ye Su¹, Xin Cheng., Yaohong Tan, Yunhui Hu, Yuan Zhou, Juanni Liu, Yuanfu Xu, Yinliang Xie, Caiyun Wang, Yingdai Gao, Jianxiang Wang, Tao Cheng, Chunzheng Yang, Dongsheng Xiong, Hua Miao, PLoS ONE | www.plosone.org 7 March 2012 | Volume 7 | Issue 3 | e32782, se refiere a la síntesis de un agente anti-MDR que es un derivado de 2-indolinona.
- 10 Por lo tanto, se observa que el estado de la técnica se conocen algunos derivados de 2-indolinona y su uso en medicina. No se ha conocido hasta el momento un uso cosmético para este tipo de compuestos, y en particular, para su uso en el tratamiento de la piel y más particularmente, para el tratamiento de cicatrices curadas.

15 Descripción

Un primer objeto de la invención se refiere al uso cosmético de un compuesto de fórmula (I):



en la que

- 20 R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes, y pueden significar H, un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o R_1 y R_2 están unidos formando un ciclo de 4 a 8 miembros, tal como piperidina,

n significa 0, 1, 2, 3 ó 4

R_3 está seleccionado entre:

- 25 - indolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono; indolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados;

- indazolilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- 3-azaindolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- 3-azaindolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, 7-azaindolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior,
- benzofuranilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono; benzotiazolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- benzotiofenilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- bencimidazolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- benzoxazolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- isobenzoxazolilo no sustituido o sustituido por un alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o un grupo alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- quinolinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- isoquinolinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- imidazo[1,2-a]piridinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- indolizinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- isotionaftenilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- isobenzofuranilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;

- isoindolilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono e

- isoindolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior.

La frase "el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados" en esta memoria se refiere a que el átomo de N en cada uno de los casos puede opcionalmente llevar un sustituyente que puede ser cualquiera de los que se mencionan para cualquier átomo de carbono del mismo grupo que se está definiendo en esa sección.

En la presente memoria, cuando no se especifica nada, se debe entender que para cualquiera de los compuestos que tienen algún tipo de isomería, todos los isómeros están incluidos en la fórmula, y por tanto en el alcance de la invención.

- Según realizaciones particulares, en cualquiera de las alternativas indicadas anteriormente para R_3 , el grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, si está presente, es metilo o etilo.

Según realizaciones particulares, en cualquiera de las alternativas indicadas anteriormente para R_3 , el grupo alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, si está presente, es metoxilo o etoxilo.

Para cualquiera de las alternativas indicadas para R_3 , cuando no se indica ninguna posición concreta de unión al resto de la molécula, se debe entender que el radical R_3 se une al resto de la molécula por cualquier posición posible desde el punto de vista químico, es decir, que está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de carbono o N en su caso, que tenga un hidrógeno susceptible de ser eliminado.

Según realizaciones particulares preferidas, R_3 es 2-benzoxazolilo.

Según realizaciones particulares adicionales, R_1 y R_2 están unidos formando un resto piperidinilo.

Según realizaciones particulares adicionales, $n=1$ ó 2 .

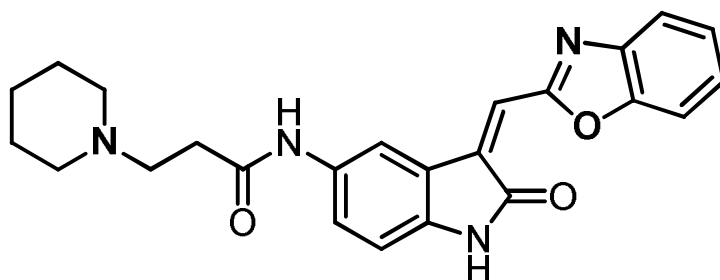
- Según realizaciones particulares adicionales, R_1 y R_2 están unidos formando un resto piperidinilo y $n=1$ o 2 .

Según realizaciones particulares adicionales, R_1 y R_2 están unidos formando un resto piperidinilo y $n=2$, y R_3 tiene cualquiera de los significados dados anteriormente.

Según realizaciones particulares adicionales, R_1 y R_2 están unidos formando un resto piperidinilo, $n=2$ y R_3 está seleccionado entre 5-metoxi-2-indolilo; 5-hidroxi-2-indolilo; 2-benzotiazolilo, 5-metoxi-1-metil-2-indolilo; 2-benzofuranilo; 2-benzotiofenilo; 2-bencimidazolilo; 2-metil-5-benzoxazolilo; 2-metil-6-benzoxazolilo y 2-quinolinilo.

- 5 Según realizaciones particulares adicionales, R_1 y R_2 están unidos formando un resto piperidinilo, $n=1$, y R_3 es 2-benzofuranilo.

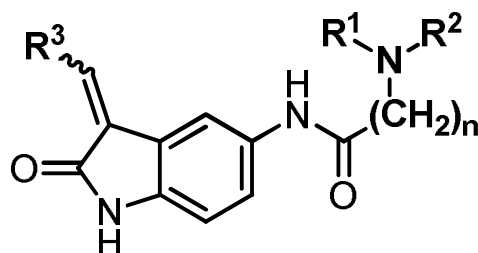
Según realizaciones particulares especialmente preferidas R_1 y R_2 están unidos formando un ciclo como piperidina, n significa 2 y R_3 es 2-benzoxazolilo:



- 10 En una realización particular el uso cosmético comprende el tratamiento cosmético de la piel, más concretamente heridas cicatrizadas de la piel y/o su cicatrización cuando esta es normal. Cicatrices normales son aquellas no aberrantes, como cicatrices queloides o hipertróficas. En la presente memoria, el uso cosmético significa uso no-terapéutico.
- 15 En otra realización adicional, el uso cosmético comprende la aplicación de uno o más compuestos de fórmula (I) sobre heridas cicatrizadas de la piel siendo dicha aplicación simultánea o de forma secuencial, un compuesto de fórmula (I) tras otro. Es decir, el uso cosmético puede comprender la aplicación de una combinación de compuestos de fórmula (I).
- 20 En otra realización particular el uso cosmético comprende la mejora del aspecto y/o reducción de cicatrices ya formadas y/o otros efectos visibles de heridas cicatrizadas, queloides y cicatrices hipertróficas, así como por ejemplo la formación de alteraciones texturales en la piel, como por ejemplo las arrugas.

- En otra realización particular el uso cosmético comprende el empleo de uno o más
- 25 compuestos de fórmula I para aumentar la elasticidad de la piel y/o reducir las alteraciones texturales de la piel y/o reducir el picor de la piel y/o reducir el dolor de la piel mediante la administración tópica de dicho compuesto en un sujeto. Dicho uso cosmético se refiere a un uso no terapéutico y debe entenderse que excluye los usos terapéuticos.

Un segundo objeto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II):



en la que:

- 5 R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes, y pueden significar H, un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o R_1 y R_2 están unidos formando un ciclo de 4 a 8 miembros, tal como piperidina,

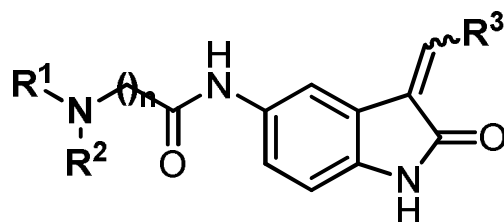
n significa 0, 1, 2, 3 ó 4

R_3 está seleccionado entre:

- 10 - indolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- indolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados; excepto 3-indolilo no sustituido, en el caso de que $n=2$ y R_1 y R_2 forman un resto
- 15 piperidinilo;
- indazolilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono; excepto 5-indazolilo no sustituido, en el caso de que $n=2$ y R_1 y R_2 forman un resto piperidinilo;
- un resto 3-azaindolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo o 7-azaindolilo, no
- 20 sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- un resto 3-azaindolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo o 7-azaindolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo
- 25 anterior, excepto 7-aza-3-indolilo no sustituido, en el caso de que $n=2$ y R_1 y R_2 forman un resto piperidinilo;
- benzofuranilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;

- benzotiazolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- benzotiofenilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- 5 - bencimidazolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- benzoxazolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- isobenzoxazolilo no sustituido o sustituido por un alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o un grupo alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- 10 - quinolinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- isoquinolinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- 15 - imidazo[1,2-a]piridinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- indolizínilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- isotiofeno no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- 20 - isobenzofuranilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- isoindolilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono e
- 25 - isoindolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior.

Según realizaciones particulares de la fórmula (II)



R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes, y pueden significar H, un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o R_1 y R_2 están unidos formando un ciclo de 4 a 8 miembros, tal como piperidina,

5 n significa 0, 1, 2, 3 ó 4

R_3 está seleccionado entre:

- 2-indolilo no sustituido, o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,

10 - 2-indolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior,

- 4-indolilo sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,

15 - 4-indolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior;

- 5-indolilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,

20 - 5-indolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior;

- 6-indolilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;

25 - 6-indolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior;

- 7-indolilo sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,

- 7-indolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior;
- 3-indolilo sustituido por un alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en posición 2, 4, 5, 6 o 7, o sustituido por un grupo alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono en posición 4, 6 o 7,
- 3-indolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior;
- un resto 3-indazolilo, 4-indazolilo, 6-indazolilo o 7-indazolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- un resto 3-indazolilo, 4-indazolilo, 6-indazolilo o 7-indazolilo, sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, y que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior;
- 5-indazolilo sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- 5-indazolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior;
- un resto 3-azaindolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo o 6-azaindolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- un resto 3-azaindolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo o 6-azaindolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior;
- 7-aza-2-indolilo, 7-aza-4-indolilo, 7-aza-5-indolilo, 7-aza-6-indolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- 7-aza-2-indolilo, 7-aza-4-indolilo, 7-aza-5-indolilo, 7-aza-6-indolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior,
- 7-aza-3-indolilo sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,

- 7-aza-3-indolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior;
- benzofuranilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- benzotiazolilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- bencimidazolilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- benzoxazolilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- 2-quinolinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- 3-quinolinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- 4-quinolinilo sustituido por alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o hidroxilo en posición 2, 3, 5, 6, 7 u 8, o por un grupo alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono en posición 2, 3, 5, 7 u 8;
- 5-quinolinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- 6-quinolinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- 7-quinolinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- 8-quinolinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo, 4-isoquinolinilo, 5-isoquinolinilo, 6-isoquinolinilo, 7-isoquinolinilo, 8-isoquinolinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- 2-quinoxalinilo, 4-quinoxalinilo u 8-quinoxalinilo no sustituido o sustituido por alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, y

- 6-quinoxalinilo sustituido por alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono.

5 Para cualquiera de las alternativas indicadas para R_3 , cuando no se indica ninguna posición concreta de unión al resto de la molécula, se debe entender que el radical R_3 se une al resto de la molécula por cualquier posición posible desde el punto de vista químico, es decir, que está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de carbono, o N en su caso, que tenga un hidrógeno susceptible de ser eliminado.

10 Según realizaciones particulares R_1 y R_2 están unidos formando un resto piperidinilo.

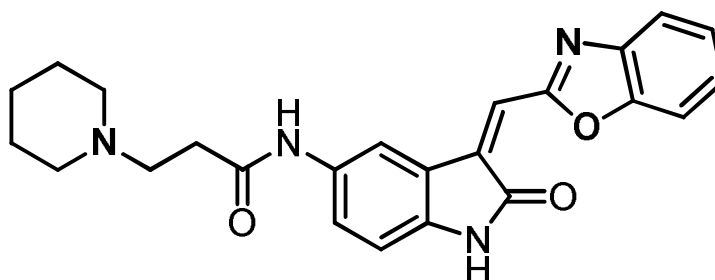
Según realizaciones particulares $n=2$.

15 Según realizaciones particulares R_1 y R_2 están unidos formando un resto de piperidina y $n=1$ o 2.

Según realizaciones particulares preferidas R_3 es 2-benzoxazolilo.

20 Según realizaciones particulares R_1 y R_2 están unidos formando un resto de piperidina, $n=2$, R_3 está seleccionado entre 2-benzofuranilo; 2-benzotiofenilo; 2-benzotiazolilo, 5-metoxi-1-metil-2-indolilo, 2-benzoxazolilo, 2-metil-5-benzoxazolilo, 2-metil-6-benzoxazolilo, 2-bencimidazolilo, y 2-quinolinilo.

25 Según realizaciones particulares especialmente preferidas R_1 y R_2 están unidos formando un ciclo como piperidina, n significa 2 y R_3 es 2-benzoxazolilo:



Realizaciones preferidas se refieren a los compuestos de fórmula (II):

- (E)-N-(3-(benzo[d]oxazol-2-il-metilen)-2-oxoindolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)propan-amida,
- (E)-N-(3-(benzo[b]furan-2-il-metilen)-2-oxoindolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)propanamida,
- (E)-N-(3-(benzo[b]tiofen-2-il-metilen)-2-oxoindolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)propanamida,
- 5 - (Z)-N-(3-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metilen)-2-oxoindolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)propanamida,
- (E/Z)-N-(3-((2-metilbenzo[d]oxazol-5-il)metilen)-2-oxoindolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)propanamida,
- (E/Z)-N-(3-((2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)metilen)-2-oxoindolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)propanamida,
- 10 - (E)-N-(2-oxo-3-(quinolin-2-ilmetilen)indolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)propanamida o
- (E)-N-(3-(benzo[b]furan-2-il)metilen)-2-oxoindolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)acetamida.

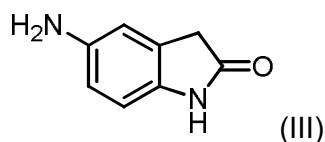
Los compuestos de fórmula (II) se pueden sintetizar por métodos de síntesis convencionales. Además, los productos de partida son compuestos disponibles comercialmente: 5-aminoxindol, cloruro de acrililo (para n=2), ácido 2-piperidinacético (para n=1), piperidina (o aminas secundarias en general), y aldehídos de fórmula R₃-CHO. El resto de reactivos y disolventes que se emplean también son comerciales.

20 Documentos que describen dichos métodos conocidos son, por ejemplo el artículo estrechamente relacionado: Nesi, G.; Sestito, S.; Mey, V.; Ricciardi, S.; Falasca, M.; Danesi, R.; Lapucci, A.; Breschi, M. C.; Fogli, S.; Rapposelli, S. Synthesis of Novel 3,5-Disubstituted-2-Oxindole Derivatives As Antitumor Agents against Human Nonsmall Cell Lung Cancer. ACS Med. Chem. Lett. 2013, 4 (12), 1137–1141.

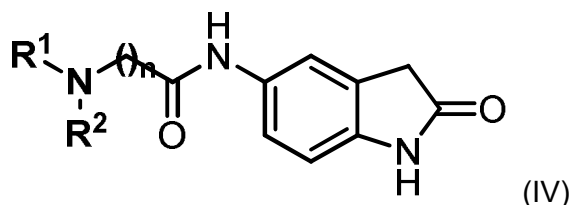
25 <https://doi.org/10.1021/ml400162g>.

Los compuestos de fórmula II se pueden obtener mediante un procedimiento que comprende:

- 30 a) convertir el 5-aminoxindol de fórmula (III)

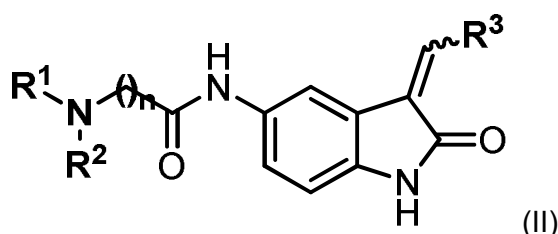


en un compuesto de fórmula IV



en la que R₁, R₂ y n tienen los significados dados en la fórmula (II), y

- 5 b) Reacción del producto obtenido en a) con un aldehído heterocíclico de fórmula R₃-CHO, donde R₃ tiene el significado dado, en presencia de un ácido o una base, para dar el compuesto de la fórmula (II),



en la que R₁, R₂ y n tienen los significados dados anteriormente para la fórmula (II).

10

Ejemplos de agentes de acoplamiento peptídico son carbodiimidas, sales de aminio, uronio, o fosfonio como diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC o EDAC o WSC), hexafluorofosfato de benzotriazol tetrametil uronio (HBTU), hexafluorofosfato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HCTUO), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio (BOP), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT), cloruro de (clormetilen)dimetiliminio, 1,1'-Carbonildiimidazol (CDI), 2,4,6-Tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatрифосфоринано-2,4,6-trióxido (T3P o PPACA), clorofosfatos de dialquilo, hexafluorofosfato de 7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyAOP),
 15 Hexafluorofosfato de 7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de etil ciano(hidroxiimino)acetato-O2]tri-1-pirrolidinilfosfonio (PyOxim), Tetrafluoroborato de O-[(Etoxicarbonil)cianometilenamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU), tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(N-succinimidil)uronio (TSTU), hexafluorofosfato de 1,1,3,3-tetrametil-2-(4,5,6,7-tetracloro-
 20 1,3-dioxoisindolin-2-il)isouronio (CITU), hexafluorofosfato de 1-

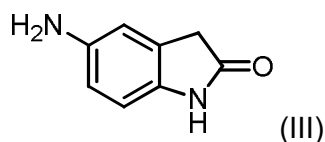
[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido (HATU), o hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminox)dimetilamino-morfolino-carbenio (COMU), entre otros.

- 5 El paso final – etapa b) - es una condensación de tipo aldólica con el aldehído correspondiente, que está documentada en la bibliografía (*2-Indolone PAK1 inhibitor and application thereof in preparation of antitumor agent* CN111675647 A 2020-09-18, *Preparation of hydrosoluble 3-arylidene-2-oxyindole tyrosine kinase inhibitors* WO9622976 A1; Structure-activity relationship study of DEL-22379: ERK *dimerization inhibitors with increased safety*, Yang, Yang; Zhou, Yuanzheng; Tao, Lei; Yang, Tao; Zhao, Yinglan; et al.; *Molecular Diversity* (2021), 25(2), 1051-1075). Se puede realizar tanto por vía térmica (igual que otros ejemplos descritos en la bibliografía) como mediante calefacción en microondas. Se puede ver además en la sección de “ejemplos”, como Método General I y Método General II.

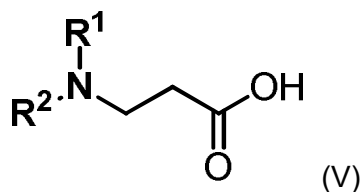
15

La etapa a) del procedimiento se puede realizar según varias alternativas:

a.1) Una primera alternativa comprende realizar una reacción de 5-aminoxindol de fórmula (III)

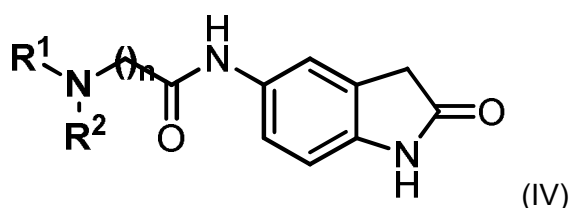


20 con un aminoácido de fórmula (V)



en la que R_1 , R_2 y n tienen los significados dados en la fórmula (II),

en presencia de un agente de acoplamiento peptídico, obteniendo directamente el compuesto de fórmula IV:



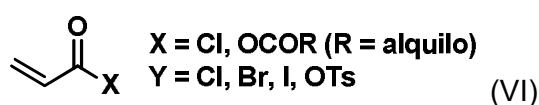
25

en la que R_1 , R_2 y n tienen los significados dados anteriormente para la fórmula (II).

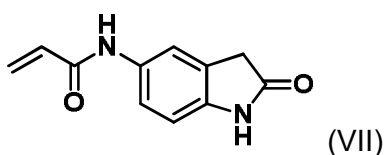
a.2) Una segunda alternativa para el caso en el que $n=2$, comprende realizar una reacción de 5-aminoxindol de fórmula (III)



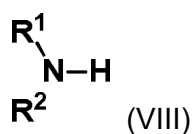
con un compuesto seleccionado entre cloruro de ácido o un anhídrido mixto de fórmula VI:



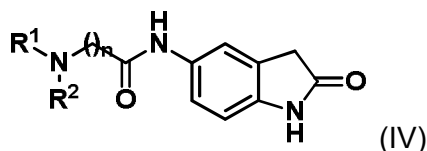
- 10 (reacciones de sustitución nucleófila o aza-Michael) obteniendo la funcionalización del grupo amino en posición 5 del 5-aminoxindol, es decir, obteniendo el intermedio de fórmula VII:



- 15 y reacción del intermedio de fórmula VII con una amina secundaria de fórmula (VIII):



en la que R_1 , R_2 y n tienen los significados dados en la fórmula (II), para dar como resultado el compuesto de fórmula IV ((denominado 1 en la sección de ejemplos)



- 20 en la que R_1 , R_2 tienen los significados dados en la fórmula (II) y $n=2$.

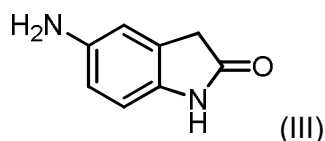
Esta variante corresponde a realizar una reacción de sustitución nucleófila o aza-Michael.

Un ejemplo de esta variante de la etapa a) comprende utilizar el cloruro de ácido $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{Cl}$ para obtener una amida, que luego se funcionaliza, por ejemplo, con piperidina (para el caso en el que R_1 y R_2 forman piperidinil) mediante reacción aza-

5 Michael

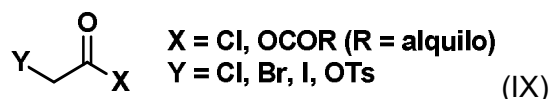
Una tercera alternativa para realizar la etapa a) cuando $n = 1$, comprende:

a.3) Una reacción de 5-aminooxindol de fórmula (III):

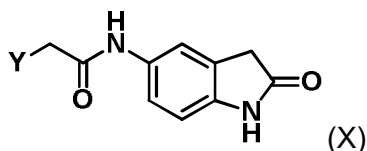


10 con un compuesto seleccionado entre:

- cloruro de ácido o un anhidrido mixto de fórmula (IX):

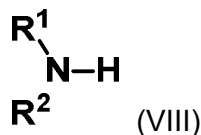


obteniendo la funcionalización del grupo amino en posición 5 del 5-aminooxindol, obteniendo el intermedio de fórmula (X):

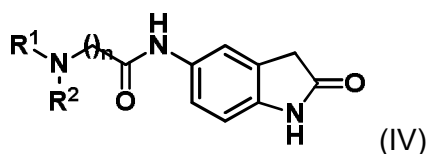


15

y reacción del intermedio obtenido de fórmula (X) con una amina secundaria de fórmula (VIII):



20 en la que R_1 , R_2 y n tienen los significados dados en la fórmula (II), para dar como resultado el compuesto de fórmula (IV):



en la que R_1 , R_2 tienen los significados dados en la fórmula (II) y $n=1$.

Un ejemplo de esta variante de la etapa a) comprende utilizar el cloruro de ácido $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{Cl}$ para obtener una amida, que luego se funcionaliza, por ejemplo, con piperidina (para el caso en el que R_1 y R_2 forman piperidinilo) mediante reacción aza-

5 Michael

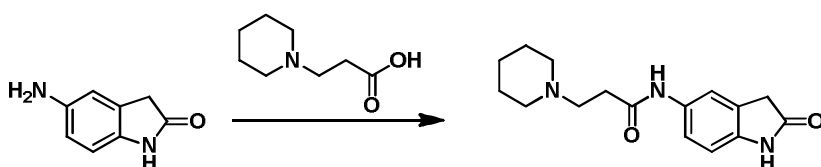
El procedimiento general y las variantes de la etapa a) se muestran en la figura 1.

Ejemplos de ácido que se pueden utilizar en la etapa b) son: ácidos orgánicos como acético o trifluoroacético, o ácidos minerales como sulfúrico o fosfórico.

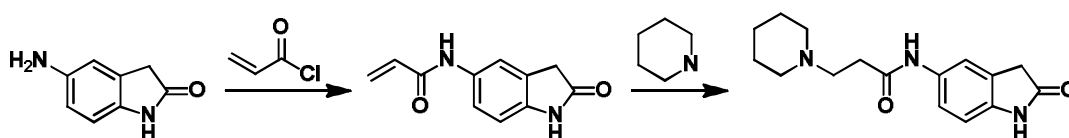
10

Ejemplos de base que se pueden utilizar en la etapa b) son: bases inorgánicas como hidróxidos o carbonatos metálicos, o bases orgánicas como aminas secundarias o terciarias

15 Un ejemplo de la etapa a) – según la variante a.1) - del procedimiento en el que se realiza la reacción de 5-aminoxindol de fórmula (III) mediante una reacción de tipo acoplamiento peptídico se muestra en el esquema siguiente:

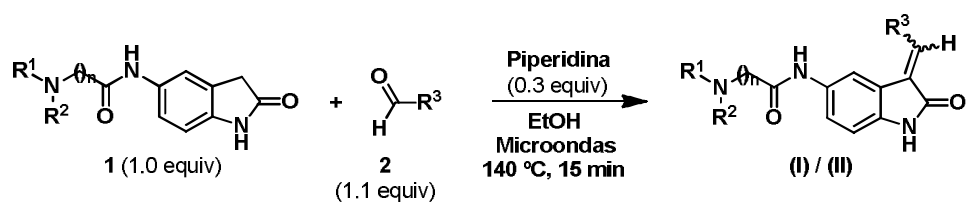


20 Un ejemplo adicional de la etapa a) del procedimiento en el que se realiza la reacción de 5-aminoxindol de fórmula (III) con un cloruro de ácido, se muestra a continuación:



Un ejemplo concreto de la última etapa del procedimiento (etapa b) se muestra en el esquema siguiente:

25



Los compuestos de fórmula (II) tienen actividad terapéutica, así como nutracéutica y cosmética.

5

Un objeto adicional de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) y/o compuesto de fórmula (II) para su uso terapéutico de cicatrización cutánea de la piel de un sujeto.

Los compuestos de fórmula (I) y los de fórmula (II), que se encuentran dentro de los de fórmula (I), también son útiles en el tratamiento de una fibrosis, cicatriz hipertrófica, queloide o la prevención en tejido susceptible de desarrollar fibrosis, cicatriz hipertrófica o queloide, el tratamiento comprende una mejora del aspecto y/o reducción sustancial de la formación de dichas cicatrices. Preferentemente la cicatriz se ha formado sobre una herida.

En otra realización particular, el uso terapéutico de cicatrización cutánea comprende aplicar uno o más compuestos de fórmula I sobre la herida abierta antes de la formación de la cicatriz para que la cicatrización sea más rápida y adecuada. Se puede aplicar tópicamente directamente al sitio de la herida o como parte de un vendaje, que se coloca sobre la herida.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "herida" se refiere a un tipo de lesión en la que la piel se desgarrar, corta o perfora (herida abierta), o en la que un traumatismo por objeto contundente causa una contusión (herida cerrada).

Los compuestos de fórmula (I) presentaron una potente actividad cicatrizante *in vitro* sobre queratinocitos humanos en cultivo (ensayos de raspado, *scratch assays*, también conocidos como ensayos de curación de heridas). Los queratinocitos son el tipo de célula predominante que se encuentra en la epidermis, la capa más externa de la piel, y desempeñan un papel fundamental en la cicatrización de heridas. El ensayo de raspado de queratinocitos proporciona una información valiosa sobre el comportamiento migratorio de los queratinocitos y su capacidad para cerrar heridas. Dicho ensayo permite a investigar los mecanismos subyacentes de la migración celular y la cicatrización de heridas en un entorno de laboratorio controlado.

Los compuestos de la invención también presentaron una potente actividad antifibrótica en ensayos antiproliferativos in vitro sobre fibroblastos humanos en cultivo. Los fibroblastos son células del tejido conectivo que sintetizan y secretan componentes de la matriz extracelular, como colágeno, elastina y glucosaminoglicanos. Estas células son responsables de la producción de nuevo tejido durante la cicatrización de heridas y desempeñan un papel importante en la reparación de tejidos lesionados. Cuando los fibroblastos se activan en exceso, pueden producir y depositar una cantidad excesiva de colágeno en el tejido afectado. Esta respuesta exacerbada resulta en una cicatrización excesiva, dando lugar a la formación de cicatrices hipertróficas o queloides.

La capacidad cicatrizante y antifibrótica de los compuestos de fórmula (I) es muy superior a la divulgada en el estado de la técnica, para compuestos como la pirfenidona o el tranilast, en estudios in vitro realizados con queratinocitos y fibroblastos.

Hall CL, Wells AR, Leung KP. Pirfenidone reduces profibrotic responses in human dermal myofibroblasts, in vitro. Lab Invest. 2018, 98, 640–655. DOI:10.1038/s41374-017-0014-3.

Mecott-Rivera GÁ, Aguilar-Baqueiro JA, Bracho S, et al. Pirfenidone increases the epithelialization rate of skin graft donor sites. Burns. 2018, 44, 2051–2058. DOI:10.1016/j.burns.2018.07.007.

Armendariz-Borunda J, Lyra-Gonzalez I, Medina-Preciado D, Gonzalez-García I, Martinez-Fong D, Miranda RA, Magaña-Castro R, Peña-Santoyo P, Garcia-Rocha S, Bautista CA, Godoy J, Flores-Montana J, Floresvillar-Mosqueda J, Armendariz-Vazquez O, Lucano-LanderosMS, Vazquez-Del Mercado M, Sanchez-Parada MG. A controlled clinical trial with pirfenidone in the treatment of pathological skin scarring caused by burns in pediatric patients. Ann. Plast. Surg. 2012, 68, 22–28. DOI:10.1097/SAP.0b013e31821b6d08.

La pirfenidona, autorizada en la UE y USA para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática por vía oral, ha sido empleada en formulaciones dermocosméticas para el tratamiento de cicatrices queloides, habiendo mostrado una eficacia relativamente baja. El tranilast, antialérgico aprobado en 1982 para su uso en Japón y Corea del Sur para el asma bronquial y para cicatrices hipertróficas, no ha resultado efectivo en el tratamiento de queloides.

Un objeto adicional de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula I y al menos:

- Un excipiente
- Un disolvente

para su uso terapéutico de cicatrización cutánea en un sujeto.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula I se aplica junto a un disolvente acuoso. El disolvente puede ser cualquier disolvente no irritante como agua desionizada y solución salina tamponada con fosfato (PBS), que es aceptable para la inyección en la cicatriz.

- 5 En otra realización, la composición puede ser una composición tópica apropiada para dispensar directamente a la superficie de la piel, tal como una loción o una crema como se describe a continuación.

- Los compuestos de fórmula I, o composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ponerse en contacto con dispositivos que pueden aplicarse a la piel, incluidos vendajes
10 adhesivos de hidrogel, composiciones inyectables, kits y métodos para mejorar la formación de cicatrices y/o queloides en el lugar de una herida.

- Preferiblemente, cuando se trata de cicatrizar una herida cicatrizada y/o cerrada, el compuesto de fórmula I o composición farmacéutica se inyecta o aplica en el tejido cicatricial. Preferiblemente, la se colocará por debajo de la capa del estrato córneo, la
15 capa más externa de la piel.

- El disolvente de la composición farmacéutica se selecciona entre suspensiones, coloides, hidrogeles y emulsiones, por ejemplo, agua o mezclas de agua y propilenglicol. Tales composiciones farmacéuticas pueden prepararse como inyectables, ya sea como soluciones líquidas o suspensiones. También pueden prepararse formas sólidas
20 adecuadas para disolverse en un hidrogel o una solución líquida, o para suspenderse en líquido antes de su uso. La composición farmacéutica también puede emulsionarse.

- Los excipientes han de ser farmacéuticamente aceptables y compatibles con el compuesto de fórmula I y en cantidades adecuadas para su uso terapéutico. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, dextrosa, glicerol, etanol o similares y
25 combinaciones de los mismos. Además, si se desea, la composición puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares, como agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores del pH y similares, que potencian la eficacia del principio activo. Los detalles sobre las técnicas de formulación y administración pueden encontrarse en la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack
30 Publishing Co., Easton, Pa.).

Salvo que se indique lo contrario los porcentajes indicados a continuación son en peso.

- Preferiblemente, el compuesto de fórmula I debe estar en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 100% en peso de la composición farmacéutica. Más preferiblemente, deben estar presentes en las composiciones de esta
35 invención en una cantidad de alrededor del 0,1% a alrededor del 10% en peso de la

composición. Aún más preferiblemente, deberían estar presentes en una cantidad de alrededor del 0,1% a alrededor del 5% en peso de la composición. Más preferiblemente, deben estar presentes en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 0,5% en peso de la composición. Lo más preferible es que estén presentes en una
5 cantidad comprendida entre el 0,1% y el 0,5% en peso de la composición farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden presentarse en forma de loción o líquido capaz de aplicarse sobre la superficie de la piel que tenga una herida. También puede aplicarse directamente sobre la piel o que está contenida en un vendaje adhesivo (es decir, la solución de tratamiento está contenida con la parte absorbente
10 del vendaje) y se coloca sobre la superficie de la piel que tiene la herida. Estos tipos de composición pueden ser más viscosos y pueden basarse en una composición de gel o hidrogel.

Las composiciones de esta invención pueden elaborarse en una amplia variedad de tipos de productos que incluyen pero no se limitan a líquidos, lociones, cremas, geles,
15 barras, aerosoles, cremas de afeitar, ungüentos, lavados líquidos limpiadores y barras sólidas, champús, pastas, polvos, mousses, toallitas, parches, vendajes para heridas y vendajes adhesivos, hidrogeles y películas. Estos tipos de productos pueden contener varios tipos de portadores tópicos cosméticamente aceptables, incluidos, entre otros, soluciones, emulsiones (por ejemplo, microemulsiones y nanoemulsiones), geles,
20 sólidos y liposomas. Los siguientes son ejemplos no limitativos de dichos portadores.

Las composiciones tópicas de la invención pueden formularse como soluciones. Las soluciones contienen preferentemente un disolvente acuoso (por ejemplo, de aproximadamente 50% a aproximadamente 99,99% o de aproximadamente 90% a aproximadamente 99% de un disolvente acuoso cosméticamente aceptable).

25 También puede hacerse una loción a partir de dicha solución. Las lociones contienen preferentemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% (más preferentemente, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%) de un emoliente(s) y de aproximadamente 50% a aproximadamente 90% (más preferentemente, de aproximadamente 60% a aproximadamente 80%) de agua.

30 Otro tipo de producto que puede formularse a partir de una solución es una crema. Una crema contiene preferentemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% (más preferentemente, de aproximadamente 10% a aproximadamente 20%) de un emoliente(s) y de aproximadamente 45% a aproximadamente 85% (más preferentemente de aproximadamente 50% a aproximadamente 75%) de agua.

Otro tipo de producto que puede formularse a partir de una solución es una pomada. Una pomada puede contener una base simple de aceites animales o vegetales o hidrocarburos semisólidos. Una pomada puede contener preferiblemente entre un 2% y un 10% de emoliente(s) más entre un 0,1% y un 2% de agente(s) espesante(s)

- 5 Las lociones y cremas también pueden formularse como emulsiones. Preferiblemente, estas lociones contienen entre un 0,5% y un 5% de emulgente(s). Dichas cremas contendrán preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% (más preferiblemente, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%) de un emoliente(s); de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% (más preferiblemente, de 30% a
- 10 aproximadamente 70%) de agua; y de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% (más preferiblemente, de aproximadamente 2% a aproximadamente 5%) de un emulsionante(s).

- Las composiciones de esta invención pueden prepararse de acuerdo con aquellos métodos y procesos conocidos por los expertos en la materia, o de acuerdo con los
- 15 métodos de preparación de esta invención. Por ejemplo, los componentes solubles en agua tales como glicerina, propilenglicol, sorbitol, base inorgánica, conservantes y similares pueden disolverse en agua y a esa combinación pueden añadirse polímeros derivados de la celulosa.

- Otro método de preparación consiste en mezclar todos los ingredientes en una papilla
- 20 sin agua y, a continuación, añadir la papilla al agua. Preferiblemente, la composición no contiene tensioactivos, incluidos tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos.

- Incluidos en una formación líquida o loción de la composición puede haber agua, aceites, conservantes, emulsionantes, potenciadores de la viscosidad, emolientes,
- 25 electrolitos, fragancia, tampones, modificadores del pH, protectores de la piel, secuestradores de iones metálicos y similares.

También pueden utilizarse artículos absorbentes como vendas para cubrir la herida abierta y administrar el compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica que lo comprenda. En esta invención, puede utilizarse cualquier venda absorbente.

- 30 Normalmente, las vendas tienen tres capas: una capa orientada hacia la piel, una capa absorbente y una capa superior orientada hacia el exterior de la piel del sujeto. La capa inferior de la venda está orientada hacia la piel del usuario y puede estar hecha de una película de apertura u otro material que no se adhiera a la herida pero permita que penetre la solución de tratamiento. La capa absorbente puede estar hecha de fibras
- 35 absorbentes y contiene la solución de tratamiento. La capa superior también puede ser

una película con abertura. La capa superior puede tener un área abierta menor que la capa inferior; esto evitará el escape indeseado de la solución de tratamiento de la capa absorbente. Las vendas pueden tener forma cuadrada, rectangular, redonda, ovalada o triangular. Las vendas pueden variar generalmente entre 0,25 mm y 5 mm de grosor.

- 5 Cualquiera de las composiciones farmacéuticas indicadas anteriormente, así como la formulación en cremas, lociones o pomadas puede emplearse para el uso cosmético de heridas ya cicatrizadas

Breve descripción de las figuras

- 10 Figura 1. Esquema general del procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula (II)

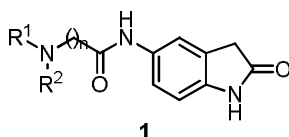
EJEMPLOS

15 MATERIALES Y MÉTODOS

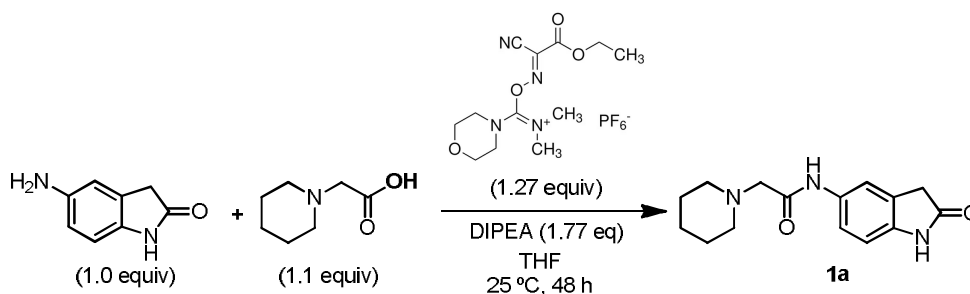
A. OBTENCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS QUÍMICOS

A. Síntesis de dialquilamino-*N*-(2-oxoindolin-5-il)alcanamidas (1) (fórmula IV en la descripción)

20



A1. Síntesis de *N*-(2-oxoindolin-5-il)-2-(piperidin-1-il)acetamida (1a).



Sobre una disolución de 5-aminoindolin-2-ona (500 mg, 3.38 mmol) en THF (8 mL) se añadieron sucesivamente ácido piperidinacético (532 mg, 3.72 mmol), hexafluorofosfato

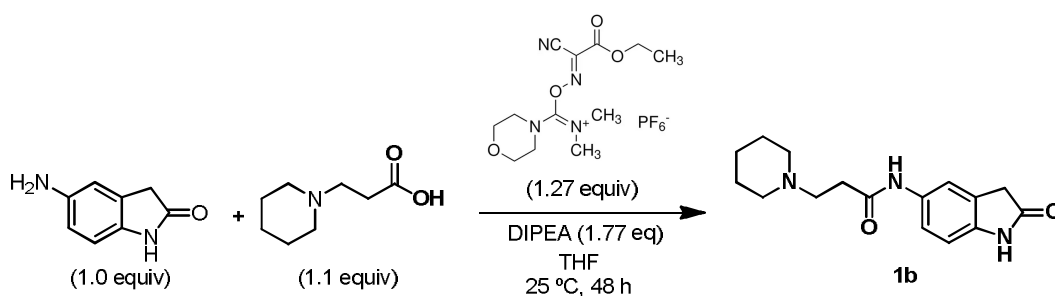
de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminoxio)dimetilaminomorfolinocarbenio (COMU, 1840 mg, 4.3 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA, 6 mmol, 2.1 mL). La mezcla se mantuvo con agitación durante 48 h. Tras adición de agua (10 mL) y acetato de etilo (10 mL), separación de la fase orgánica, extracción de la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 10 mL), secado de la fase orgánica sobre MgSO₄, filtración, y evaporación del disolvente, se obtuvo un crudo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla CHCl₃:acetona 8:2.

Aceite incoloro (572 mg, 62%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.28 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.56 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.45 (m, 4H), 1.56 (m, 4H), 1.41 (m, 2H) ppm. ¹³C-RMN (DMSO-d₆, 75 MHz): δ 176.73, 168.5, 139.9, 133.2, 126.6, 119.2, 117.3, 109.3, 63.1, 54.6 (2C), 36.5, 26.0 (2C), 23.9 ppm. MS: m/z [M+H] (C₁₅H₂₀N₃O₂) = 274. Sus datos coinciden con los descritos previamente en la bibliografía.

Yang, Y.; Zhou, Y.; Tao, L.; Yang, T.; Zhao, Y.; Luo, Y. Structure-activity relationship study of DEL-22379: ERK dimerization inhibitors with increased safety. *Molecular Diversity* **2021**, 25, 1051-1075.

A2. Síntesis de *N*-(2-oxoindolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)propanamida (**1b**).

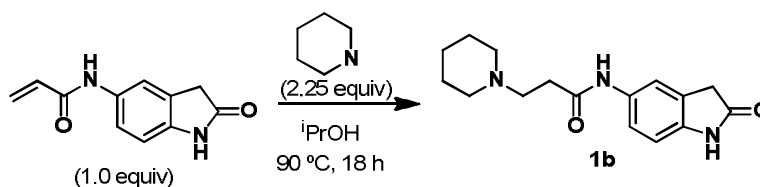
20 Método I



Sobre una disolución de 5-aminoindolin-2-ona (500 mg, 3.38 mmol) en THF (8 mL) se añadieron sucesivamente ácido 3-(piperidin-1-il)propanoico (584 mg, 3.72 mmol), hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminoxio)dimetilaminomorfolinocarbenio (COMU, 1840 mg, 4.3 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA, 6 mmol, 2.1 mL). La mezcla se mantuvo con agitación durante 48 h. Tras adición de agua (10 mL) y acetato de etilo (10 mL), separación de la fase orgánica, extracción de la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 10 mL), secado de la fase orgánica sobre MgSO₄, filtración, y

evaporación del disolvente, se obtuvo un crudo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla CHCl_3 :acetona 8:2.

Método II

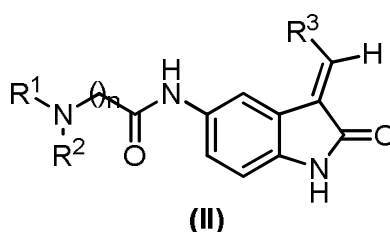


Sobre una disolución de *N*-(2-oxoindol-5-il)acrilamida (404 mg, 2.0 mmol) en isopropanol (15 mL) se añadió piperidina (4.5 mmol, 0.44 mL). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 18 h. Tras evaporación del disolvente a vacío, el aceite resultante fue purificado mediante una cromatografía en columna de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla DCM:MeOH 8:2.

Sólido marrón (488 mg, 85%). ^1H -RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 10.28 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.52 (m, 6H), 1.61 – 1.51 (m, 4H), 1.44 – 1.37 (m, 2H) ppm. ^{13}C -RMN (DMSO-d_6 , 75 MHz): δ 176.2, 169.3, 139.1, 133.3, 126.0, 118.3, 116.3, 108.8, 54.0, 53.3 (2C), 36.0, 33.2, 24.9 (2C), 23.4 ppm. MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$) = 288. Sus datos coinciden con los descritos previamente en la bibliografía.

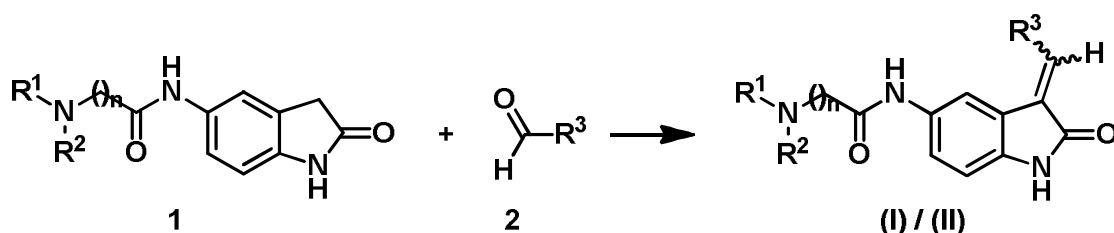
Yao, D.; Ruhan, A.; Jiang, J.; Huang, J.; Wang, J.; Han, W. Design, synthesis and biological evaluation of 2-indolinone derivatives as PAK1 inhibitors in MDA-MB-231 cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2020, 30, 127355.

B. Síntesis de derivados de dialquilamino-*N*-(2-oxoindolin-5-il)-3-alcanamida (fórmula II)

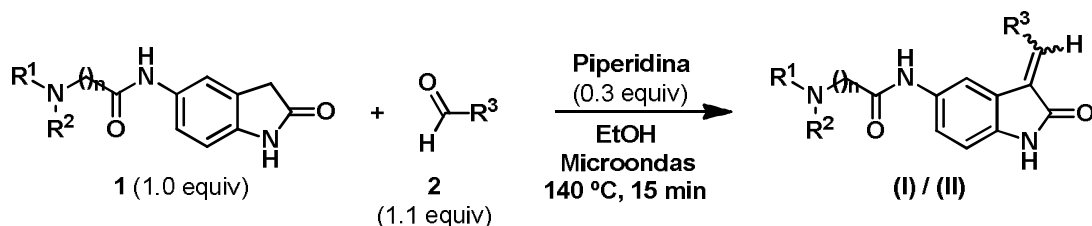


Ejemplo de método I general para obtener un compuesto de fórmula II

En tubo de microondas, se disuelve la correspondiente dialquilamino-*N*-(2-oxoindolin-5-il)alcanamida (**1**, entre 1 y 2 mmol) en un disolvente polar como un alcohol de entre 1 y 4 átomos de carbono (5 – 25 mL), y se adicionan sucesivamente el correspondiente aldehído (**2**, entre 1 y 3 mmol) y una base orgánica como una amina secundaria de entre 2 y 6 átomos de carbono (entre 0.25 y 1.5 mmol). El tubo se sella, y la mezcla se agita a temperaturas comprendidas entre 80°C y 150 °C bajo irradiación con microondas durante 5 a 60 min. Transcurrido este tiempo, el disolvente se evapora a vacío y el aceite resultante se purifica mediante una cromatografía en columna.

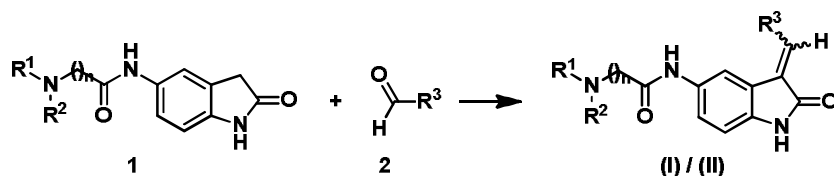


En tubo de microondas, se disolvió la correspondiente dialquilamino-*N*-(2-oxoindolin-5-il)alcanamida (**1**, 1.5 mmol) en EtOH absoluto (10 mL), y se adicionaron sucesivamente el correspondiente aldehído (**2**, 1.60 mmol) y piperidina (44 µL, 0.45 mmol). El tubo se selló, y la mezcla se agitó a 140 °C bajo irradiación con microondas durante 15 min. Transcurrido este tiempo, el disolvente fue evaporado a vacío y el aceite resultante fue purificado mediante una cromatografía en columna empleando como eluyente una mezcla DCM:MeOH 8:2.

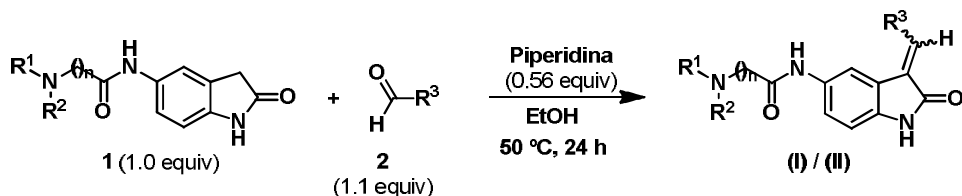
**Método general II**

Sobre una disolución de la correspondiente dialquilamino-*N*-(2-oxoindolin-5-il)alcanamida (**1**, entre 1 y 2 mmol) en un disolvente polar como un alcohol de entre 1 y 4 átomos de carbono (5 – 25 mL), se adicionan sucesivamente el correspondiente aldehído (**2**, entre 1 y 3 mmol) y una base orgánica como una amina secundaria de entre 2 y 6 átomos de carbono (entre 0.25 y 1.5 mmol), manteniéndose la reacción con

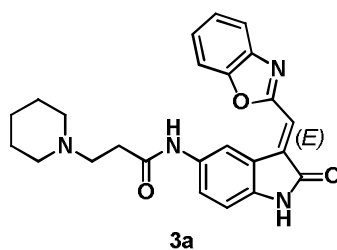
agitación a temperaturas comprendidas entre 20°C y 150 °C durante 24 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se evaporado a vacío y el aceite resultante se purificado mediante una cromatografía en columna.



- 5 Sobre una disolución de la correspondiente dialquilamino-*N*-(2-oxoindolin-5-il)alcanamida (**1**, 1.5 mmol) en EtOH al 96 % (20 mL), se adicionaron sucesivamente el correspondiente aldehído (**2**, 1.60 mmol) y piperidina (83 μ L, 0.84 mmol), manteniéndose la reacción con agitación a 50 °C durante 24 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente fue evaporado a vacío y el aceite resultante fue purificado mediante una
- 10 cromatografía en columna empleando como eluyente una mezcla DCM:MeOH 8:2.



(*E*)-*N*-(3-(benzo[*d*]oxazol-2-il-metilen)-2-oxoindolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)propanamida (3a**)**

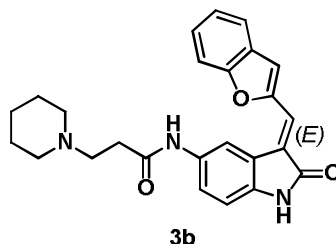


15

Obtenido siguiendo el procedimiento general a partir de **1b** y benzo[*d*]oxazol-2-carbaldehído (**2a**).

- Sólido rojo (487 mg, 78%). ¹H-RMN (MeOH-*d*₄, 300 MHz): δ 9.54 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.82-7.92 (m, 2H), 7.45-7.58 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.53 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.27-3.36 (m, 4H), 2.98 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.58-1.92 (m, 4H), 1.65-1.81 (m, 2H) ppm. ¹³C-RMN (MeOH-*d*₄, 75 MHz): δ 170.8, 170.5, 161.9, 152.2, 143.4, 142.1, 135.5, 134.6, 128.4, 126.6, 125.3, 122.3, 121.7, 121.5, 118.0, 112.4, 111.2, 54.7 (2C), 54.4, 31.4, 24.4 (2C), 22.7 ppm. MS: *m/z* [*M*+*H*] (C₂₄H₂₅N₄O₃) = 417.
- 20

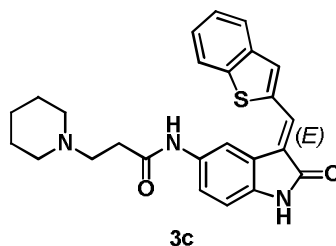
(E)-N-(3-(benzo[b]furan-2-il-metilen)-2-oxoindolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)propanamida (3b)



Obtenido siguiendo el procedimiento general a partir de **1b** y benzo[b]furan-2-carbaldehido (**2b**).

Sólido marrón (510 mg, 82%). ^1H -RMN (MeOH- d_4 , 300 MHz): δ 9.34 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.23-3.41 (m, 4H), 2.97 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.84-1.97 (m, 4H), 1.64-1.78 (m, 2H) ppm. ^{13}C -RMN (MeOH- d_4 , 75 MHz): δ 169.6, 169.6, 157.9, 153.8, 140.3, 134.6, 129.6, 128.2, 126.7, 124.9, 123.1, 123.0, 122.4, 121.9, 119.4, 117.2, 113.8, 110.8, 54.7 (2C), 54.6, 31.6, 24.5 (2C), 22.8 ppm. MS: m/z [M+H] ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$) = 416.

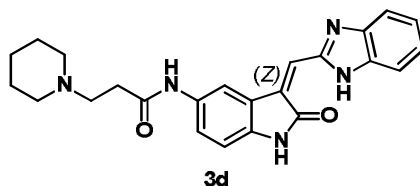
(E)-N-(3-(benzo[b]tiofen-2-il-metilen)-2-oxoindolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)propanamida (3c)



Obtenido siguiendo el método general a partir de **1b** y benzo[b]tiofen-2-carbaldehido (**2c**).

Sólido naranja (556 mg, 86%). ^1H -RMN (MeOH- d_4 , 300 MHz): δ 8.73 (, J = 1.7 Hz, 1H), 7.91 (m, 3H), 7.89 (s), 7.39-7.50 (m, 3H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.27-3.36 (m, 4H), 2.92 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.81-1.95 (m, 4H), 1.61-1.78 (m, 2H) ppm. ^{13}C -RMN (MeOH- d_4 , 75 MHz): δ 171.9, 169.9, 146.4, 143.2, 140.7, 140.5, 138.5, 133.0, 130.1, 127.7, 127.5, 126.3, 125.9, 125.9, 123.4, 122.6, 117.6, 111.3, 54.6 (2C), 54.3, 31.3, 24.4 (2C), 22.7 ppm. MS: m/z [M+H] ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$) = 432.

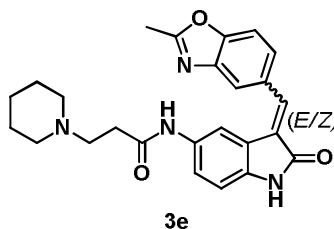
(Z)-N-(3-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)métílen)-2-oxoindolin-5-yl)-3-(piperidin-1-yl)propanamida (3d)



Obtenido siguiendo el procedimiento general a partir de **1b** y 1H-benzo[d]imidazole-2-carbaldehído (**2d**).

Sólido naranja (556 mg, 68%). ¹H-RMN (MeOH-d₄, 300 MHz): δ 7.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.04-3.20 (m, 4H, H-29), 2.84 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.78-1.90 (m, 4H), 1.59 – 1.71 (m, 2H) ppm. ¹³C-RMN (MeOH-d₄, 75 MHz): δ 170.5, 170.3, 149.3, 139.2, 139.1, 134.8, 134.8, 129.7, 125.1, 124.0, 124.0, 123.6, 123.6, 123.6, 114.1, 114.1, 111.5, 54.7 (2C), 54.5, 32.0, 24.8 (2C), 23.2 ppm. MS: m/z [M+H] (C₂₄H₂₆N₅O₂) = 416.

(E/Z)-N-(3-((2-metilbenzo[d]oxazol-5-yl)métílen)-2-oxoindolin-5-yl)-3-(piperidin-1-yl)propanamida (3e)

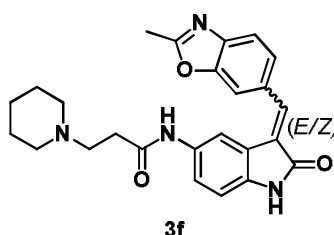


Obtenido siguiendo el método general a partir de **1b** y 2-metilbenzo[d]oxazol-5-carbaldehído (**2e**).

Mezcla de isómeros E/Z, 70:30. Sólido marrón (477 mg, 74%). Isómero E, mayoritario: ¹H-RMN (MeOH-d₄, 300 MHz): δ 7.97 (d, J = 2.0 Hz), 7.90 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72-7.76 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.63-2.73 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.59 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.59-1.69 (m, 4H), 1.47 – 1.57 (m, 2H) ppm. ¹³C-RMN (MeOH-d₄, 75 MHz): δ 170.7, 170.2, 166.6, 151.0, 142.2, 139.0, 136.8, 132.7, 131.5, 127.8, 126.1, 122.2, 121.3, 118.9, 115.2, 111.2, 109.9, 53.9, 53.5 (2C), 32.2, 24.7 (2C), 23.1, 13.0 ppm. Isómero Z, minoritario: ¹H-RMN (MeOH-d₄, 300 MHz): δ 9.08 (s, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 7.93-7.95 (d, J = 2.0 Hz 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.15 (t,

J = 6.7 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.91-3.07 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 1.69-1.80 (m, 4H), 1.59 – 1.67 (m, 2H) ppm. ^{13}C -RMN (MeOH- d_4 , 75 MHz): δ 170.6, 168.3, 166.5, 142.7, 140.2, 137.3, 137.1, 132.8, 131.0, 129.8, 122.1, 121.1, 118.1, 117.8, 113.2, 112.2, 109.3, 54.0 (2C), 53.6, 32.3, 23.8 (2C), 22.4, 13.0 ppm. MS: m/z [M+H] ($\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$) = 431.

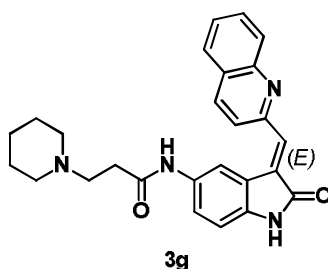
(E/Z)-N-(3-((2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)metilen)-2-oxoindolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)propanamida (3f)



10 Obtenido siguiendo el método general a partir de **1b** y 2-metilbenzo[d]oxazol-6-carbaldehído (**2f**).

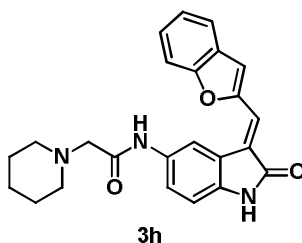
Mezcla de isómeros *E/Z*, 75:25. Sólido marrón (406 mg, 63%). Isómero *E*, mayoritario: ^1H -RMN (MeOH- d_4 , 300 MHz): δ 8.04 (d, J = 2.1 Hz), 7.96 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70-7.73 (m, 2H), 7.93 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.30 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.06-3.19 (m, 4H), 2.80 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H, H-R), 1.77-1.88 (m, 4H), 1.60 – 1.72 (m, 2H) ppm. ^{13}C -RMN (MeOH- d_4 , 75 MHz): δ 170.3, 168.8, 151.6, 141.4, 139.1, 137.0, 132.6, 131.1, 127.6, 126.6, 122.0, 121.4, 119.6, 115.2, 110.7, 109.9, 53.2 (2C), 53.0, 30.2, 23.3 (2C), 21.7, 12.9 ppm. Isómero *Z*, minoritario: ^1H -RMN (MeOH- d_4 , 300 MHz): δ 8.85 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.40 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.15-3.26 (m, 4H), 2.92 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.82-1.94 (m, 4H), 1.60 – 1.72 (m, 2H) ppm. ^{13}C -RMN (MeOH- d_4 , 75 MHz): δ 168.8, 166.0, 152.1, 141.6, 140.9, 137.4, 132.2, 132.6, 129.8, 126.2, 125.4, 122.4, 121.0, 117.3, 112.0, 109.7, 109.3, 53.3, 53.2 (2C), 30.4, 23.3 (2C), 21.8, 12.9 ppm. MS: m/z [M+H] ($\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$) = 431.

25

(E)-N-(2-oxo-3-(quinolin-2-ilmetilen)indolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)propanamida (3g)

Obtenido siguiendo el método general a partir de **1b** y quinolin-2-carbaldehído (**2g**).

Sólido rojo (556 mg, 87%). ¹H-RMN (MeOH-d₄, 300 MHz): δ 9.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H),
 5 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (td, J =
 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (s), 7.68 (dt, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.32
 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.28-3.34 (m,
 4H), 2.92 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.78-1.92 (m, 4H), 1.60-1.786(m, 2H) ppm. ¹³C-RMN
 (MeOH-d₄, 75 MHz): δ 172.1, 169.8, 155.0, 149.5, 141.7, 138.3, 136.0, 133.7, 132.2,
 10 131.3, 130.9, 129.2, 128.9, 125.8, 125.0, 123.4, 122.3, 117.6, 110.9, 54.6 (2C), 54.4,
 31.2, 24.4 (2C), 22.7 ppm. MS: m/z [M+H] (C₂₆H₂₇N₄O₂) = 427.

(E)-N-(3-(benzo[b]furan-2-il)metilen)-2-oxoindolin-5-il)-3-(piperidin-1-il)acetamida (3h)

Obtenido siguiendo el método general a partir de **1a** y benzo[b]furan-2-carbaldehído (**2b**).

Sólido rojo (505 mg, 84%). ¹H-RMN (dmso-d₆, 300 MHz): δ 10.5 (s, 1H), 9.70 (s, 1H),
 20 9.42 (s, 1H), 8.01 (d, H = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (t, J =
 7.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.53
 (m, 4H), 1.63 – 1.57 (m, 4H), 1.44 – 1.43 (m, 2H) ppm. ¹³C-RMN (dmso-d₆, 75 MHz):
 169.5, 168.7, 156.2, 152.8, 139.6, 133.4, 128.4, 127.6, 126.1, 124.4, 122.7, 122.0, 121.4,
 120.1, 118.0, 116.4, 112.5, 110.1, 63.1, 54.6 (2C), 26.0 (2C), 24.0 ppm. MS: m/z [M+H]
 25 (C₂₄H₂₄N₃O₃) = 402.

C. Actividad cicatrizante *in vitro* sobre queratinocitos humanos en cultivo.

El protocolo experimental se realizó según el artículo científico:

- 5 Pastar I, Stojadinovic O, Yin NC, Ramirez H, Nusbaum AG, Sawaya A, Patel SB, Khalid L, Isseroff RR, Tomic-Canic M. Epithelialization in wound healing: a comprehensive review. Adv Wound Care (New Rochelle) 2014;3(7):445–64. DOI: 10.1089/wound.2013.0473

Se sembraron células HaCat en placas de 24 pocillos a una densidad de 100.000 células en DMEM con 1 g/l de glucosa (Gibco, Fisher Scientific) suplementada con suero bovino fetal (FBS) al 10 %, penicilina y estreptomycin (ambas 100 µg ml⁻¹), y se cultivó a 37°C, 5% de CO₂ hasta alcanzar la confluencia para formar una monocapa adherida a la pared del pocillo. A continuación, se eliminó el medio y se hizo un rasguño (herida) en la monocapa de queratinocitos cultivados utilizando una punta de pipeta estéril de 100 µL, creando así un espacio (rasguño) en la capa de celdas. Luego, las células se lavaron dos veces con PBS y se agregaron 100 µL de DMEM en 1 g/L de glucosa, suplementado con penicilina y estreptomycin (100 µg mL⁻¹) sin FBS. Las células se trataron con los compuestos de fórmula I a una concentración final de 10 µg ml⁻¹. Se obtuvieron imágenes del rasguño mediante microscopía inmediatamente después de crear la herida (tiempo cero), y a intervalos regulares a partir de entonces, utilizando un microscopio invertido Eclipse TE2000-S (Nikon) acoplado a una cámara Nikon F-601, con un aumento de 40 veces. La extensión del cierre de heridas se cuantificó midiendo manualmente la distancia entre los bordes del rasguño. El porcentaje de cierre de la herida se calculó comparando el ancho del rasguño inicial con el ancho en cada momento. La migración se determinó midiendo la altura total de la herida a las 0, 24, 48 y 72 horas, utilizando el software ImageJ (NIH). Las mediciones en el día 0 se consideraron como 0% de cicatrización de la herida Tabla 1.

Tabla 1: Ensayo de cierre de herida

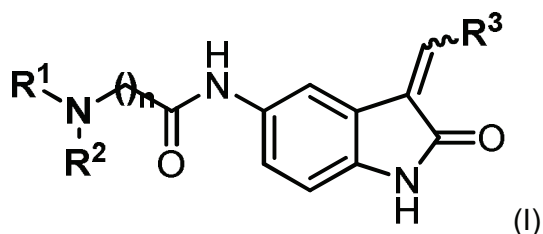
	% cicatriz. 24h	% cicatriz. 48h	% cicatriz. 72h
PBS	15,37	26,59	29,59
PIR	13,45	26,73	32,32
CMP2	14,10	27,19	34,94
CMP5	11,45	27,61	33,79

Como se puede observar, los compuestos CMP2 y CMP5 de la presente invención presentan una actividad de cierre de herida superior a la pirfenidona (PIR) compuesto comercial empleado como control positivo.

Adicionalmente, el control de la activación de fibroblastos por parte de los compuestos de la invención disminuye la cantidad excesiva de colágeno, por lo que ayudan a mejorar el aspecto estético de las cicatrices.

REIVINDICACIONES

1. Uso cosmético de un compuesto de fórmula (I):



en la que:

R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes, y pueden significar H, un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o R_1 y R_2 están unidos formando un ciclo de 4 a 8 miembros,

n significa 0, 1, 2, 3 ó 4

R_3 está seleccionado entre:

- indolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono; indolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados;

- indazolilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;

- un resto de 3-azaindolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo o 7-azaindolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,

- un resto de 3-azaindolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo o 7-azaindolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior,

- benzofuranilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;

- benzotiazolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;

- benzotiofenilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- bencimidazolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- 5 - benzoxazolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- isobenzoxazolilo no sustituido o sustituido por un alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o un grupo alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- quinolinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- 10 - isoquinolinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- imidazo[1,2-a]piridinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono.
- 15 - indolizinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- isotiofeno no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- isobenzofuranilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- 20 - isoindolilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono e
- isoindolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior.
- 25

2. Uso cosmético según la reivindicación 1, en el que, en la fórmula (I), R₁ y R₂ están unidos formando un resto piperidinilo.

- 30 3. Uso cosmético según la reivindicación 1, en el que, en la fórmula (I), n= 1 ó 2.

4. Uso cosmético según la reivindicación 1, en el que, en la fórmula (I), R₁ y R₂ están unidos formando un resto piperidinilo y n=1 o 2.

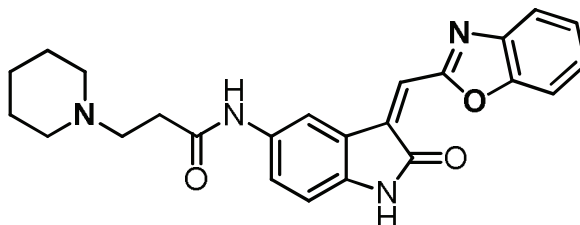
5. Uso cosmético según la reivindicación 1, en el que, en la fórmula (I), R₃ es 2-benzoxazolilo.

6. Uso cosmético según la reivindicación 1, en el que, en la fórmula (I), R₁ y R₂ están unidos formando un resto de piperidinilo y n=2, y R₃ está seleccionado entre:

- indolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono; indolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados;
- indazolilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- un resto de 3-azaindolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo o 7-azaindolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- un resto de 3-azaindolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo o 7-azaindolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior;
- benzofuranilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- benzotiazolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- benzotiofenilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- bencimidazolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- benzoxazolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- isobenzoxazolilo no sustituido o sustituido por un alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o un grupo alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;

- quinolinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
 - isoquinolinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
 - 5 - imidazo[1,2-a]piridinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
 - indolizinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
 - isotionaftenilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de
 - 10 carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
 - isobenzofuranilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono y
 - isoindolilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono e
 - 15 - isoindolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior.
7. Uso cosmético según la reivindicación 1, en el que, en la fórmula (I), R_1 y R_2 están
- 20 unidos formando un resto piperidinilo, $n=2$, R_3 está seleccionado entre 5-metoxi-2-indolilo; 5-hidroxi-2-indolilo; 2-benzotiazolilo, 5-metoxi-1-metil-2-indolilo; 2-benzofuranilo; 2-benzotiofenilo; 2-bencimidazolilo; 2-metil-5-benzoxazolilo; 2-metil-6-benzoxazolilo y 2-quinolinilo.

- 25 8. Uso cosmético según la reivindicación 1, en el que, en la fórmula (I), R_1 y R_2 están unidos formando un ciclo piperidina, n significa 2 y R_3 es 2-benzoxazolilo:

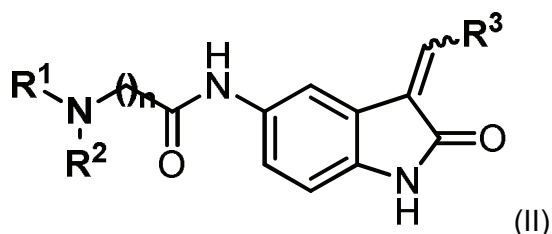


9. Uso cosmético según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la piel,

10. Uso cosmético según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en heridas cicatrizadas de la piel.

11. Un compuesto de fórmula (II):

5



en la que

R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes, y pueden significar H, un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, o R₁ y R₂ están unidos formando un ciclo de 4 a 8 miembros, n significa 0, 1, 2, 3 ó 4

R₃ está seleccionado entre:

- indolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;

15 - indolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados; excepto 3-indolilo no sustituido, en el caso de que n=2 y R₁ y R₂ forman un resto piperidinilo;

20 - indazolilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono; excepto 5-indazolilo no sustituido, en el caso de que $n=2$ y R_1 y R_2 forman un resto piperidinilo;

- un resto de 3-azaindolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo o 7-azaindolilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,

25 - un resto de 3-azaindolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo o 7-azaindolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior, excepto 7-aza-3-indolilo no sustituido, en el caso de que n=2 y R₁ y R₂ forman un resto piperidinilo;

- benzofuranilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- benzotiazolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- 5 - benzotiofenilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- bencimidazolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- benzoxazolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de
- 10 carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- isobenzoxazolilo no sustituido o sustituido por un alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o un grupo alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- quinolinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- 15 - isoquinolinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- imidazo[1,2-a]piridinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono.
- 20 12. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que R_3 está seleccionado entre:
 - 2-indolilo no sustituido, o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,
 - 2-indolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos
 - 25 mencionados en el párrafo anterior,
 - 4-indolilo sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,
 - 4-indolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos
 - 30 mencionados en el párrafo anterior;
 - 5-indolilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,

- 5-indolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior;
- 5 - 6-indolilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- 6-indolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior;
- 10 - 7-indolilo sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- 7-indolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior;
- 15 - 3-indolilo sustituido por un alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en posición 2, 4, 5, 6 o 7, o sustituido por un grupo alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono en posición 4, 6 o 7,
- 3-indolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior,
- 20 - un resto de 3-indazolilo, 4-indazolilo, 6-indazolilo o 7-indazolilo, no sustituidos o sustituidos por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- un resto de 3-indazolilo, 4-indazolilo, 6-indazolilo o 7-indazolilo, sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, y que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior;
- 25 - 5-indazolilo sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- 5-indazolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior,
- 30 - 3-azaindolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo, no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,

- 3-azaindolilo, 4-azaindolilo, 5-azaindolilo, 6-azaindolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior,
- 7-aza-2-indolilo, 7-aza-4-indolilo, 7-aza-5-indolilo, 7-aza-6-indolilo, no sustituido o
5 sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- 7-aza-2-indolilo, 7-aza-4-indolilo, 7-aza-5-indolilo, 7-aza-6-indolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior,
- 10 - 7-aza-3-indolilo sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- 7-aza-3-indolilo sustituido con un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono en el átomo de N, que puede estar además sustituido en un carbono por uno de los grupos mencionados en el párrafo anterior;
- 15 - benzofuranilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- benzotiazolilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono y;
- bencimidazolilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de
20 carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono,
- benzoxazolilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- 2-quinolinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- 25 - 3-quinolinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- 4-quinolinilo sustituido por alquilo de 1 a 5 átomos de carbono o hidroxilo en posición 2, 3, 5, 6, 7 u 8, o por un grupo alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono en posición 2, 3, 5, 7 u 8;
- 30 - 5-quinolinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;
- 6-quinolinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;

- 7-quinolinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;

- 8-quinolinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;

5 - 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo, 4-isoquinolinilo, 5-isoquinolinilo, 6-isoquinolinilo, 7-isoquinolinilo, 8-isoquinolinilo no sustituido o sustituido por un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono;

- 2-quinoxalinilo, 4-quinoxalinilo u 8-quinoxalinilo no sustituido o sustituido por alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono, y

10 - 6-quinoxalinilo sustituido por alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxilo de 1 a 5 átomos de carbono.

13. Un compuesto según la reivindicación 11 o 12, en el que R_1 y R_2 están unidos formando un resto de piperidina.

15

14. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que $n=2$.

15. Un compuesto según la reivindicación 11 ó 12, en el que R_1 y R_2 están unidos formando un resto de piperidina y $n=1$ o 2.

20

16. Un compuesto según la reivindicación 11 o 12, en el que R_3 es 2-benzoxazol.

17. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que R_1 y R_2 están unidos formando un resto de piperidina, $n=1$ ó 2, R_3 está seleccionado entre 2-benzofurano; 2-benzotiofeno; 2-benzotiazol, 5-metoxi-1-metil-2-indol, 2-benzoxazol, 2-metil-5-benzoxazol, 2-metil-6-benzoxazol y 2-quinolina.

25

18. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que R_1 y R_2 están unidos formando piperidina, n significa 2 y R_3 es 2-benzoxazol.

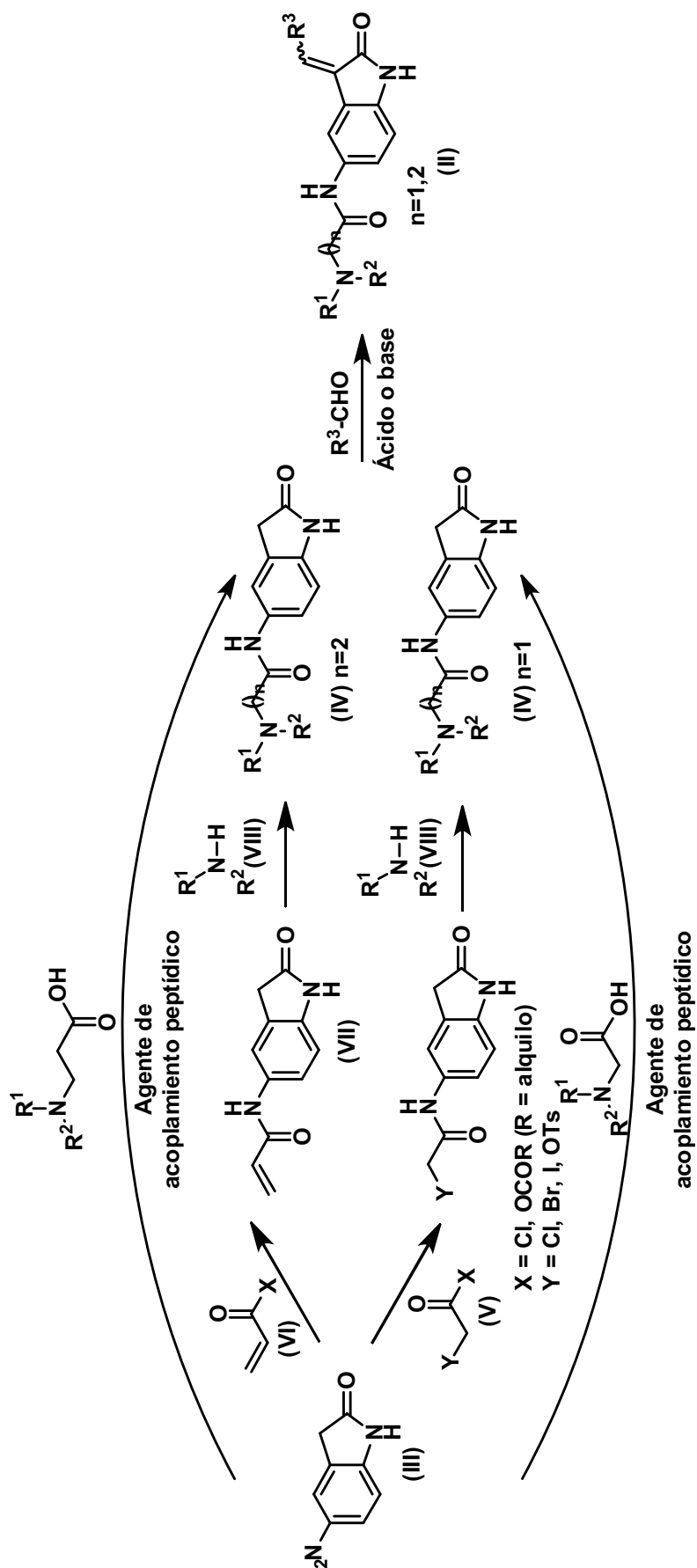


Figura 1



21 N.º solicitud: 202330984
22 Fecha de presentación de la solicitud: 27.11.2023
32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

51 Int. cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	YANG, Y. et al. "Structure-activity relationship study of DEL-22379: ERK dimerization Inhibitors with increased safety". Molecular Diversity 2021, Volumen 25, Número 2, páginas 1051-1075. [Disponible en línea el 06.05.2020]. DOI: 10.1007/s11030-020-10088-0. ISSN: 1381-1991; 1573-501X (en línea). [Recuperado el 06.09.2024]. Recuperado de: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11030-020-10088-0>. Ver página 1051, resumen; página 1052, figura 1a; página 1057, tabla 2.	11, 13-15
X	HUO, D. et al. "Ligand and structure based hierarchical virtual screening cascade for finding novel epidermal growth factor receptor inhibitors". Chemical Biology & Drug Design 2024, Volumen 103, Número 1, e14375. [Disponible en línea el 17.10.2023]. DOI: 10.1111/cbdd.14375. ISSN: 1747-0277; 1474-0285 (en línea). [Recuperado el 10.09.2024]. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37849030/>. Ver página resumen; página 11, figura 4.	11, 13-15
X	YAO, D. et al. "Design, synthesis and biological evaluation of 2-indolinone derivatives as PAK1 inhibitors in MDA-MB-231 cells". Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2020, Volumen 30, Número 17, artículo 127355. [Disponible en línea el 20.06.2020]. DOI: 10.1016/j.bmcl.2020.127355. ISSN: 0960-894X; 1464-3405 (en línea). [Recuperado el 06.09.2024]. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X20304662?via%3Dihub>. Ver página 1, resumen; página 3, esquema 1.	11, 13-15
X	WO 2009/079767 A1 (UNIVERSITY HEALTH NETWORK) 02.07.2009, página 2, línea 17-27; páginas 110-111, ejemplo A26.	11, 12
X	WO 96/22976 A1 (PHARMACIA S.P.A) 01.08.1996, página 1, líneas 1-15; página 7, líneas 8, 27.	11
X	WO 96/00226 A1 (PHARMACIA S.P.A) 04.01.1996, página 1, fórmula (I); página 21, línea 26-página 22, línea 6; página 31, línea 10.	11
Categoría de los documentos citados X: de particular relevancia Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría A: refleja el estado de la técnica O: referido a divulgación no escrita P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud		
El presente informe ha sido realizado ☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:		
Fecha de realización del informe 23.09.2024	Examinador G. Esteban García	Página 1/2

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D401/06 (2006.01)

C07D403/06 (2006.01)

C07D405/06 (2006.01)

C07D409/06 (2006.01)

C07D413/06 (2006.01)

C07D417/06 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

A61K8/49 (2006.01)

A61Q19/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K, A61Q

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CL TXTE, BIOSIS, EMBASE, XPESP, NPL, CAPLUS, REGISTRY, GOOGLE SCHOLAR, NCBI (PUBMED)