



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 859**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/04** (2006.01) **C07D 231/14** (2006.01)  
**C07D 413/04** (2006.01) **C07D 409/04** (2006.01)  
**C07D 417/04** (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01) **C07D 231/56** (2006.01)  
**A61K 31/415** (2006.01) **A61K 31/416** (2006.01)  
**A61K 31/4155** (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01904082 .3**

96 Fecha de presentación : **05.02.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1252156**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.10.2002**

54

Título: **Bloqueo de los canales de sodio dependientes del voltaje.**

30

Prioridad: **04.02.2000 GB 0002666**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.07.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.07.2011**

73

Titular/es: **UCL Business plc**  
**The Network Building, 2nd Floor, 97**  
**Tottenham Court Road**  
**London W1T 4TP, GB**

72

Inventor/es: **Garthwaite, G.;**  
**Selwood, D.;**  
**Kling, M. y**  
**Wishart, G.**

74

Agente: **Campello Estebaranz, Reyes**

ES 2 362 859 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Bloqueo de los canales de sodio dependientes del voltaje

## Descripción de la invención

5 La presente invención se refiere a una serie de compuestos de pirazol e indazol capaces de bloquear los canales de sodio dependientes del voltaje. Los canales de sodio dependientes del voltaje se encuentran en las membranas celulares de las neuronas (con inclusión de sus axones) donde los mismos son fundamentales para la generación y propagación de los impulsos eléctricos. En condiciones patológicas (tales como la isquemia), sin embargo, los canales de sodio llegan a activarse anormalmente dando como resultado un flujo excesivo de iones sodio al interior del citoplasma. El aumento de iones sodio celulares causa luego una gran afluencia de iones calcio conduciendo con ello a la activación de varios mecanismos que llevan a la pérdida irreversible de función y la degeneración subsiguiente (Taylor, C.P. & Meldrum, B.S. (1995), Trends. Pharmacol. Sci. 16, 309-316 y Urenjak J. & Obrenovitch, T.P. (1996), Pharmacol. Rev. 48, 21-67).

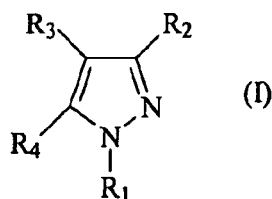
10 Se ha demostrado ya que es posible producir agentes farmacológicos capaces de detener la actividad excesiva de los canales de sodio sin afectar desfavorablemente a su función normal. De hecho, éste es el principal modo de acción de varios fármacos antiepilépticos ampliamente utilizados y bien tolerados (v.g. fenitoína, carbamazapina y lamotrigina). Se ha demostrado que los inhibidores de los canales de sodio protegen las neuronas de la materia gris en varios modelos de isquemia cerebral (Taylor, C.P. & Meldrum, B.S., 1995), Trends. Pharmacol. Sci. 16, 309-316 y Urenjak J. & Obrenovitch, T.P. (1996), Pharmacol. Rev. 48, 21-67). Más recientemente, se ha hecho evidente que ciertos inhibidores de los canales de sodio son sumamente eficaces en la protección de los axones en el nervio óptico *in vitro* contra el deterioro irreversible impuesto por la privación severa de oxígeno y glucosa (Stys, P.K. (1998), J. Cereb. Blood Flow Metab 18, 2-25 y Garthwaite et al (1999), Neuroscience, 94, 1219-1230).

15 Se ha encontrado ahora, sorprendentemente, que una serie de compuestos específicos de pirazol e indazol son capaces de inhibir los canales de sodio dependientes del voltaje. Los mismos pueden ejercer una acción protectora muy eficaz sobre la materia blanca, o las fibras de las células nerviosas recubiertas de mielina. Un efecto neuroprotector de esta clase sobre las células ganglionares y los axones puede conducir a beneficios terapéuticos valiosos.

20 Ciertos pirazoles e indazoles son conocidos *per se*. Así, el 3-(5'-hidroximetil-2'-furyl)-1-bencilindazol (YC-1) es conocido como activador de la guanilato-ciclasa soluble (Hobbs, A.J., TiPS, diciembre 1997, Vol 18, p.484). Adicionalmente, EP-A-667.345 describe cierto número de análogos de indazol de YC-1 como inhibidores de la agregación plaquetaria.

25 DE-A-19.642.323 describe cierto número de compuestos de 1-bencil-indazol para uso en el tratamiento de trastornos de la circulación y DE-A-19.642.255 describe compuestos similares para uso como vaso- dilatadores.

30 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o en la prevención de glaucoma de tensión normal, esclerosis múltiple, una enfermedad de las neuronas motoras, derrame cerebral, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o dolor,



en donde:

- 40 - R<sub>1</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo);  
 - R<sub>2</sub> es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo o -XR en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo y R es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, o R<sub>2</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo o -COR, -CONR'R'' o -CO<sub>2</sub>R' en donde cada R' y R'' es igual o diferente y se selecciona de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros y R se selecciona de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y

- o bien R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un grupo fenilo, o R<sub>3</sub> es hidrógeno y R<sub>4</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -CONR'-NR"COR, -CONR'-NR"CS-R, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R", -CONR'-NR"CO-NR""R"" o -CONR'-NR"CS-NR""R"", en donde cada R es igual o diferente y se selecciona de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo) y heteroarilo de 5 a 10 miembros, y cada uno de R', R", R'" y R"" es igual o diferente y se selecciona de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo) y heteroarilo de 5 a 10 miembros,

estando dichos grupos y restos arilo y heteroarilo insustituídos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo e Y es un grupo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilto, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilto, -OR, -SR, -COR', -CO<sub>2</sub>R", -CONR""R"", -NR""R"", -NR"-CO-R', -S-X-COR', -O-X-COR', -S-X-CO<sub>2</sub>R', y -O-X-CO<sub>2</sub>R', en donde R es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo e Y es un grupo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, R' se selecciona de R, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo y C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, R" se selecciona de R' e hidrógeno, R'" y R"" son iguales o diferentes y se seleccionan de R', hidrógeno e hidroxilo y R' es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, estando los restos arilo, heteroarilo, carbocíclico y heterocíclico en dichos sustituyentes insustituídos o sustituidos con uno o más sustituyentes adicionales insustituídos seleccionados de halógeno, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcoxi y -NR'R" en donde R' y R" son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

estando dichos grupos carbocíclico y heterocíclico insustituídos o sustituidos con hasta 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilto, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilto, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilto, -OR, -SR, -COR', -CO<sub>2</sub>R", -CONR""R"", -NR""R"", -S-X-COR' y -O-X-COR' en donde R es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo e Y es un grupo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, R' se selecciona de R, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo y C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, R" se selecciona de R' e hidrógeno, R'" y R"" son iguales o diferentes y se seleccionan de R', hidrógeno e hidroxilo y R' es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, estando los restos arilo, heteroarilo, carbocíclico y heterocíclico en dicho sustituyente insustituídos o sustituidos con uno o más sustituyentes adicionales insustituídos seleccionados de halógeno, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcoxi y -NR'R" en donde R' y R" son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

estando dichos grupos o restos alquenilo y alquinilo insustituídos o sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi y -NR'R", en donde R' y R" son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; y

estando dichos grupos y restos alquilo insustituídos o sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi y -NR'R", en donde R' y R" son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, o con 1, 2 ó 3 sustituyentes halógeno.

Típicamente,

- R<sub>1</sub> es hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, arilo o -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo;
- R<sub>2</sub> es arilo, heteroarilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo o -XR en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo y R es arilo, heteroarilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, o R<sub>2</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo o -COR, -CONR" o -CO<sub>2</sub>R' en donde cada R' y R" es igual o diferente y se selecciona de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo y arilo y R se selecciona de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o arilo; y
- o bien R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un grupo fenilo, o R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, -COR, -CONR'-NR"COR, -CONR'-NR"CS-R, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'-NR"-CO<sub>2</sub>R', -CONR'-NR"-CS-OR', -CONR'R", -CONR'-NR"CO-NR""R"" y -CONR'-NR"CS-NR""R"", en donde cada R es igual o diferente y se selecciona de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo y arilo y cada uno de R', R', R'" y R"" es igual o diferente y se selecciona de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo y arilo.

Como se utiliza en esta memoria, un grupo o resto C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo es un grupo o resto alquilo lineal o ramificado. Grupos y restos alquilo adecuados de esta clase incluyen grupos y restos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo y t-butilo. Se prefieren metilo, etilo, n-butilo y t-butilo.

Un grupo o resto C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo puede estar insustituido o sustituido en cualquier posición. Típicamente, el mismo está insustituido o lleva uno o dos sustituyentes. Sustituyentes preferidos son halógeno, NMe<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> y OMe. Adicionalmente, un grupo haloalquilo es un grupo alquilo sustituido preferido.

5 Como se utiliza en esta memoria, un grupo o resto C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo puede ser lineal o ramificado. Grupos y restos alquenilo adecuados de esta clase incluyen grupos y restos C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquenilo tales como etenilo, propenilo o butenilo.

Un grupo o resto C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo puede estar insustituido o sustituido en cualquier posición. Típicamente, el mismo está insustituido o lleva uno o dos sustituyentes. Sustituyentes preferidos son halógeno, NMe<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> y OMe.

10 Como se utiliza en esta memoria, un grupo o resto C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo puede ser lineal o ramificado. Grupos y restos alquinilo adecuados de esta clase incluyen grupos y restos C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquinilo tales como etinilo, propinilo y butinilo. Un grupo o resto alquinilo puede estar insustituido o sustituido en cualquier posición. Típicamente, el mismo está insustituido o lleva uno o dos sustituyentes. Sustituyentes preferidos son halógeno, NMe<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> y OMe.

Un grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo es típicamente uno de dichos grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo unido a un grupo arilo, como se define más adelante. El mismo es preferiblemente bencilo o -etil-fenilo.

15 Un átomo de halógeno es típicamente un átomo de cloro, flúor, bromo o yodo. El mismo es preferiblemente cloro o flúor.

Como se utiliza en esta memoria, un grupo o resto arilo es un grupo o resto C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo. Grupos y restos arilo adecuados de esta clase incluyen fenilo y naftilo. Se prefiere fenilo.

20 Un grupo o resto arilo puede estar sustituido o insustituido en cualquier posición. Típicamente, el mismo está insustituido o lleva 1, 2, 3 o 4 sustituyentes. Sustituyentes adecuados incluyen halógeno, hidroxilo, -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo -CF<sub>3</sub> y -CCl<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo e Y es un grupo arilo o heteroarilo, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinoxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniltio, -OR, -SR, -COR', -CO<sub>2</sub>R", -CONR""R""", -NR""R"" y -NR"-CO-R' en donde R es arilo, heteroarilo o -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo e Y es un grupo arilo o heteroarilo, R' se selecciona de R, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo y C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, R" se selecciona de R' e hidrógeno y R"" y R"" son iguales o diferentes y se seleccionan de R', hidrógeno e hidroxilo. Sustituyentes adecuados adicionales incluyen -S-X-COR, -O-X-COR, -S-X-CO<sub>2</sub>R y -O-X-CO<sub>2</sub>R en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo y R es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, arilo o heteroarilo.

Sustituyentes preferidos incluyen halógeno, por ejemplo cloro, flúor y bromo, -SH, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

30 por ejemplo t-butilo, metilo, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OMe, arilo, heteroarilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-heteroarilo, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinoxilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinoxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniltio, -OR, -SR, -COR', -CO<sub>2</sub>R", -CONR""R""", -NR""R"" y -NR"-CO-R' en donde R es arilo o -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, R' se selecciona de R o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, R" se selecciona de R' e hidrógeno y R"" y R"" son iguales o diferentes y se seleccionan de R', hidrógeno e hidroxilo, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-CO-R y -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-CO<sub>2</sub>R, en donde R es arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo. Típicamente, estos sustituyentes preferidos se seleccionan de halógeno, por ejemplo cloro, flúor y bromo, -SH, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo t-butilo, metilo, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OMe, arilo, heteroarilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinoxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniltio, -OR, -SR, -COR', -CO<sub>2</sub>R", -CONR""R"" y -NR""R"" en donde R es arilo o -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, R' se selecciona de R o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, R" se selecciona de R' e hidrógeno y R"" y R"" son iguales o diferentes y se seleccionan de R', hidrógeno e hidroxilo, y -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-CO-R, en donde R es arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.

45 Sustituyentes más preferidos incluyen halógeno, por ejemplo flúor, cloro y bromo, -SH, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, n-butilo, t-butilo, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OMe, arilo, por ejemplo fenilo, heteroarilo, por ejemplo oxazolilo y piridilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, por ejemplo ciclohexano, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, por ejemplo -CH<sub>2</sub>-(4-metoxifenilo), -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinoxilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinoxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, por ejemplo metiltio y etiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniltio, por ejemplo eteniltio y propeniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniltio, por ejemplo propiniltio, -O-arilo, por ejemplo -O-fenilo, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, por ejemplo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-fenilo, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), por ejemplo -CO<sub>2</sub>Me y -CO<sub>2</sub>Et, -CONH-arilo, por ejemplo -CONH-fenilo, -CONH-OH, -CONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), por ejemplo -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CON(OH)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, por ejemplo -CON(OH)-CH<sub>2</sub>-phenil, NR'R" en donde R' y R" son iguales o diferentes y son hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo NH<sub>2</sub>, NMe<sub>2</sub> y NH<sub>2</sub>, -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), por ejemplo -NH-CO-Me, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo por ejemplo -S-CH<sub>2</sub>-fenilo, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-CO-R y -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-CO<sub>2</sub>R en donde R es arilo, por ejemplo fenilo, o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo etilo o t-butilo. Típicamente, estos

- 5 sustituyentes más preferidos se seleccionan de halógeno, por ejemplo flúor, cloro y bromo, -SH, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, n-butilo, t-butilo, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OMe, arilo, por ejemplo fenilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, por ejemplo ciclohexano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, por ejemplo metiltio y etiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniltio, por ejemplo eteniltio y propeniltio, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), por ejemplo -CO<sub>2</sub>Me y -CO<sub>2</sub>Et, -CONH-arilo, por ejemplo -CONH-fenilo, -CONH-OH, -CONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), por ejemplo -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CON(OH)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, por ejemplo -CON(OH)-CH<sub>2</sub>-fenilo, NR'R'' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y son hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo NH<sub>2</sub>, NMe<sub>2</sub> y NHEt, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo por ejemplo -S-CH<sub>2</sub>-fenilo, y -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-CO-R en donde R es arilo, por ejemplo fenilo, o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo etilo o t-butilo.
- 10 Sustituyentes particularmente preferidos son halógeno, por ejemplo cloro, flúor y bromo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo -CF<sub>3</sub>, metilo y t-butilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, por ejemplo metoxi, arilo, por ejemplo fenilo, heteroarilo, por ejemplo oxazolilo y piridilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, por ejemplo ciclohexano, ariloxi, por ejemplo feniloxi, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, por ejemplo -CH<sub>2</sub>-(4-metoxifenilo), -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, por ejemplo benciloxi, -NMe<sub>2</sub>, -CONH-arilo, por ejemplo -CONH-fenilo, y -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), por ejemplo -NH-CO-Me. Típicamente, estos sustituyentes particularmente preferidos se
- 15 seleccionan de halógeno, por ejemplo cloro, flúor y bromo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo -CF<sub>3</sub>, metilo y t-butilo, arilo, por ejemplo fenilo, y C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo, por ejemplo ciclohexano.

Un grupo o resto arilo puede estar condensado opcionalmente con otro de dichos grupos o restos arilo o con un grupo o resto carbocíclico, heterocíclico o heteroarilo.

- 20 Como se utiliza en esta memoria, un grupo o resto carbocíclico es un anillo hidrocarbonado no aromático, saturado o insaturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Preferiblemente, el mismo es un anillo hidrocarbonado saturado (es decir un grupo cicloalquilo) que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El mismo es preferiblemente ciclohexilo.

- 25 Un grupo carbocíclico puede estar insustituido o sustituido en cualquier posición. Típicamente, el mismo está insustituido o lleva hasta 3 sustituyentes. Sustituyentes adecuados incluyen halógeno, hidroxilo, -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo -CF<sub>3</sub> y -CCl<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, -OR, -SR, -COR', -CO<sub>2</sub>R'', -CONR'''R'''' y -NR''''R'''''' en donde R es arilo, heteroarilo o -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo e Y es un grupo arilo o heteroarilo, R' se selecciona de R, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo y C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, R'' se selecciona de R' e hidrógeno y R''' y R'''' son iguales o diferentes y se seleccionan de R', hidrógeno e hidroxilo. Otros sustituyentes adecuados incluyen -S-X-COR y -O-X-COR, en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo y R es arilo o heteroarilo.
- 30

- 35 Sustituyentes preferidos incluyen halógeno, por ejemplo cloro, flúor y bromo, -SH, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo t-butilo, metilo, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OMe, arilo, heteroarilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alqueniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniltio, -OR, -SR, -COR', -CO<sub>2</sub>R'', -CONR'''R'''' y -NR''''R'''''' en donde R es arilo o -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, R' se selecciona de R o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, R'' se selecciona de R' e hidrógeno y R''' y R'''' son iguales o diferentes y se seleccionan de R', hidrógeno e hidroxilo, y -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-CO-R, en donde R es arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.

- 40 Sustituyentes más preferidos incluyen halógeno, por ejemplo flúor, cloro y bromo, -SH, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, n-butilo, t-butilo, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OMe, arilo, por ejemplo fenilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, por ejemplo ciclohexano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, por ejemplo metiltio y etiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniltio, por ejemplo eteniltio y propeniltio, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), por ejemplo -CO<sub>2</sub>Me y -CO<sub>2</sub>Et, -CONH-arilo, por ejemplo -CONH-fenilo, -CONH-OH, -CONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), por ejemplo -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CON(OH)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, por ejemplo -CON(OH)-CH<sub>2</sub>-fenilo, NR'R'' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y son hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo NH<sub>2</sub>, NMe<sub>2</sub> y NHEt, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo por ejemplo -S-CH<sub>2</sub>-fenilo, y -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-CO-R en donde R es arilo, por ejemplo fenilo, o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo etilo o t-butilo.
- 45

- 50 Como se utiliza en esta memoria, un grupo o resto heteroarilo es un anillo aromático de 5 a 10 miembros, por ejemplo un anillo de 5 ó 6 miembros, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Ejemplos incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo y triazolilo. Ejemplos adicionales incluyen isoxazolilo y piridilo. Grupos heteroarilo preferidos son grupos furanilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, piridilo y triazolilo. Típicamente, estos grupos hetero-arilo preferidos se seleccionan de grupos furanilo, oxadiazolilo y triazolilo.

Un grupo o resto heteroarilo puede estar insustituido o sustituido en cualquier posición. Típicamente, el mismo está insustituido o lleva 1, 2 ó 3 sustituyentes. Sustituyentes adecuados incluyen halógeno, hidroxilo, -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo -CF<sub>3</sub> y -CCl<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>

carbociclilo, -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinoilo e Y es un grupo arilo o heteroarilo, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoiloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinoiloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinoiltio, -OR, -SR, -COR', -CO<sub>2</sub>R", -CONR""R""", -NR""R"" y -NR"-CO-R' en donde R es arilo, heteroarilo o -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinoilo e Y es un grupo arilo o heteroarilo, R' se selecciona de R, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoilo y C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinoilo, R" se selecciona de R' e hidrógeno y R"" y R"" son iguales o diferentes y se seleccionan de R', hidrógeno e hidroxilo. Otros sustituyentes adecuados incluyen -S-X-COR, -O-X-COR, -S-X-CO<sub>2</sub>R y -O-X-CO<sub>2</sub>R, en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinoilo y R es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, arilo o heteroarilo.

Sustituyentes preferidos incluyen halógeno, por ejemplo cloro, flúor y bromo, -SH, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo t-butilo, metilo, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OMe, arilo, heteroarilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-heteroarilo, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoiloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinoiloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoiltio, -OR, -SR, -COR', -CO<sub>2</sub>R", -CONR""R""", -NR""R"" y -NR"-CO-R' en donde R es arilo o -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, R' se selecciona de R o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, R" se selecciona de R' e hidrógeno y R"" y R"" son iguales o diferentes y se seleccionan de R', hidrógeno e hidroxilo, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-CO-R y -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-CO<sub>2</sub>-R, en donde R es arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo. Típicamente, estos sustituyentes preferidos se seleccionan de halógeno, por ejemplo cloro, flúor y bromo, -SH, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo t-butilo, metilo, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OMe, arilo, heteroarilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoiloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoiltio, -OR, -SR, -COR, -CO<sub>2</sub>R", -CONR""R"" y -NR""R"" en donde R es arilo o -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, R' se selecciona de R o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, R" se selecciona de R' e hidrógeno y R"" y R"" son iguales o diferentes y se seleccionan de R', hidrógeno e hidroxilo, y -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-CO-R, en donde R es arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.

Sustituyentes más preferidos incluyen halógeno, por ejemplo flúor, cloro y bromo, -SH, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo metilo, etilo, propilo, n-butilo, t-butilo, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OMe, arilo, por ejemplo fenilo, heteroarilo, por ejemplo oxazolilo y piridilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, por ejemplo ciclohexano, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, por ejemplo -CH<sub>2</sub>-(4-metoxifenilo), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoiloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinoiloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, por ejemplo metiltio y etiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoiltio, por ejemplo eteniltio y propeniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinoiltio, por ejemplo propiniltio, O-arilo, por ejemplo -O-fenilo, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, por ejemplo -O-(CH<sub>2</sub>)-fenilo, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), por ejemplo -CO<sub>2</sub>Me y -CO<sub>2</sub>Et, -CONH-arilo, por ejemplo -CONH-fenilo, -CONH-OH, -CONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), por ejemplo -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CON(OH)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, por ejemplo -CON(OH)-CH<sub>2</sub>-fenilo, NR'R" en donde R' y R" son iguales o diferentes y son hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo NH<sub>2</sub>, NMe<sub>2</sub> y NHet, -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), por ejemplo -NH-CO-Me, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo por ejemplo -S-CH<sub>2</sub>-fenilo, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-CO-R y -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-CO<sub>2</sub>-R, en donde R es arilo, por ejemplo fenilo, o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo etilo o t-butilo. Típicamente, estos sustituyentes más preferidos se seleccionan de halógeno, por ejemplo flúor, cloro y bromo, -SH, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo metilo, etilo, propilo, n-butilo, t-butilo, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OMe, arilo, por ejemplo fenilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, por ejemplo ciclohexano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoiloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, por ejemplo metiltio y etiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoiltio, por ejemplo eteniltio y propeniltio, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), por ejemplo -CO<sub>2</sub>Me y -CO<sub>2</sub>Et, -CONH-arilo, por ejemplo -CONH-fenilo, -CONH-OH, -CONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), por ejemplo -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CON(OH)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, por ejemplo -CON(OH)-CH<sub>2</sub>-fenilo, NR'R" en donde R' y R" son iguales o diferentes y son hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo NH<sub>2</sub>, NMe<sub>2</sub> y NHet, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo por ejemplo -S-CH<sub>2</sub>-fenilo, y -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-CO-R en donde R es arilo, por ejemplo fenilo, o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo etilo o t-butilo.

Sustituyentes particularmente preferidos incluyen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OMe, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, t-butilo y metilo, halógeno, por ejemplo cloro, -SH, hidroxilo, arilo, por ejemplo fenilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, por ejemplo ciclohexano, heteroarilo, por ejemplo oxadiazolilo y piridilo, ariloxi, por ejemplo feniloxi, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, por ejemplo -CH<sub>2</sub>-(4-metoxifenilo), -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, por ejemplo benciloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoiloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinoiloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, por ejemplo metiltio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquenoiltio, por ejemplo propeniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinoiltio, por ejemplo propiniltio, -NMe<sub>2</sub>, -NH-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), por ejemplo -NH-CO-Me, -CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), por ejemplo -CO<sub>2</sub>Me, -CONH-arilo, por ejemplo -CONH-fenilo, -CONHOH, -CON(OH)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, por ejemplo -CON(OH)-bencilo, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, por ejemplo -S-CH<sub>2</sub>-fenilo, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-CO-R en donde R es arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo -S-CH<sub>2</sub>-CO-fenilo, -S-CH<sub>2</sub>-CO-Et y -S-CH<sub>2</sub>-CO-tBu y -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-CO<sub>2</sub>R en donde R es arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo -S-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Et. Típicamente, estos sustituyentes particularmente preferidos se seleccionan de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OMe, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> y metilo, halógeno, -SH, hidroxilo, arilo, por ejemplo fenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoiloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, por ejemplo metiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoiltio, por ejemplo propeniltio, -CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), por ejemplo -CO<sub>2</sub>Me, -CONH-arilo, por ejemplo -CONH-fenilo, -CONHOH, -CON(OH)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, por ejemplo -CON(OH)-bencilo, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, por ejemplo -S-CH<sub>2</sub>-fenilo y -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-CO-R en donde R es arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo -S-CH<sub>2</sub>-CO-fenilo, -S-CH<sub>2</sub>-CO-Et y -S-CH<sub>2</sub>-CO-tBu.

Un grupo o resto heteroarilo puede estar condensado opcionalmente con uno de dichos grupos o restos arilo, con un grupo o resto heteroarilo adicional o con un grupo o resto heterocíclico o carbocíclico.

5 Como se utiliza en esta memoria, un grupo o resto heterocíclico de 3 a 6 miembros es típicamente un anillo carbocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> no aromático, saturado o insaturado en el cual uno o más, por ejemplo 1, 2 ó 3, de los átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Se prefieren grupos heterocíclicos saturados. Grupos heterocíclicos adecuados de 3 a 6 miembros incluyen grupos piperidilo, piperazinilo y tetrahidrofurilo.

10 Un grupo heterocíclico de 3 a 6 miembros puede estar insustituido o sustituido en cualquier posición. Típicamente, el mismo está insustituido o lleva 1, 2 ó 3 sustituyentes. Sustituyentes adecuados incluyen halógeno, hidroxilo, -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo -CF<sub>3</sub> y -CCl<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbocíclico, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniltio, -OR, -SR, -COR', -CO<sub>2</sub>R", -CONR''R''' y -NR''R''' en donde R es arilo, heteroarilo o -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo e Y es un grupo arilo o heteroarilo, R' se selecciona de R, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo y C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, R'' se selecciona de R' e hidrógeno y R''' y R'''' son iguales o diferentes y se seleccionan de R', hidrógeno e hidroxilo. Otros sustituyentes adecuados incluyen -S-X-COR y -O-X-COR, en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo y R es arilo o heteroarilo.

20 Sustituyentes preferidos incluyen halógeno, por ejemplo cloro, flúor y bromo, -SH, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo t-butilo, metilo, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OMe, arilo, heteroarilo, heterocíclico de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbocíclico, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniltio, -OR, -SR, -COR', -CO<sub>2</sub>R", -CONR''R''' y -NR''R''' en donde R es arilo o -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, R' se selecciona de R o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, R'' se selecciona de R' e hidrógeno y R''' y R'''' son iguales o diferentes y se seleccionan de R', hidrógeno e hidroxilo, y -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-CO-R, en donde R es arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.

25 Sustituyentes más preferidos incluyen halógeno, por ejemplo flúor, cloro y bromo, -SH, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, n-butilo, t-butilo, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OMe, arilo, por ejemplo fenilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbocíclico, por ejemplo ciclohexano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, por ejemplo metiltio y etiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniltio, por ejemplo eteniltio y propeniltio, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), por ejemplo -CO<sub>2</sub>Me y -CO<sub>2</sub>Et, -CONH-arilo, por ejemplo -CONH-fenilo, -CONH-OH, -CONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), por ejemplo -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CON(OH)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, por ejemplo -CON(OH)-CH<sub>2</sub>-fenilo, NR'R'' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y son hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo NH<sub>2</sub>, NMe<sub>2</sub> y NHET, -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo por ejemplo -S-CH<sub>2</sub>-fenilo, y -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-CO-R en donde R es arilo, por ejemplo fenilo, o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo etilo o t-butilo.

35 Cuando uno de dichos grupos arilo, heteroarilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbocíclico o heterocíclico de 3 a 6 miembros está sustituido con un sustituyente que incluye un resto arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, el resto arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico en el sustituyente está típicamente insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados de halógeno, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, por ejemplo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcoxi y -NR'R'' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo. Típicamente, estos sustituyentes adicionales están en sí mismos insustituídos.

40 Como se utiliza en esta memoria, uno de dichos grupos alcoxi es típicamente uno de dichos grupos alquilo unido a un átomo de oxígeno. Un grupo alcoxi preferido es un grupo haloalcoxi. Uno de dichos grupos alquenilo es típicamente uno de dichos grupos alquenilo unido a un átomo de oxígeno. Uno de dichos grupos alquinilo es típicamente uno de dichos grupos alquinilo unido a un átomo de oxígeno. Uno de dichos grupos alquiltio es típicamente uno de dichos grupos alquilo unido a un grupo tio. Uno de dichos grupos alqueniltio es típicamente uno de dichos grupos alquenilo unido a un grupo tio. Uno de dichos grupos alquiniltio es típicamente uno de dichos grupos alquinilo unido a un grupo tio.

45 Un grupo haloalquilo o haloalcoxi es típicamente uno de dichos grupos alquilo o alcoxi sustituido con uno o más de dichos átomos de halógeno. Típicamente, el mismo está sustituido con 1, 2 ó 3 de dichos átomos de halógeno. Grupos haloalquilo y haloalcoxi preferidos incluyen grupos perhaloalquilo y per-haloalcoxi tales como -CX<sub>3</sub> y -OCX<sub>3</sub> en donde X es uno de dichos átomos de halógeno. Grupos haloalquilo particularmente preferidos son CF<sub>3</sub> y CCl<sub>3</sub>. Grupos haloalcoxi particularmente preferidos son -OCF<sub>3</sub> y -OCCl<sub>3</sub>.

50 Preferiblemente, R es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, fenilo o bencilo. Muy preferiblemente, R<sub>1</sub> es bencilo. Típicamente, el grupo R<sub>1</sub> está insustituido o está sustituido con uno o más, por ejemplo 1, 2 ó 3, seleccionados de halógeno, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi y -NR'R'' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno y C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.

R<sub>2</sub> es preferiblemente arilo, heteroarilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno, -CONR'R'' o -CO<sub>2</sub>R' en donde cada R' y R'' son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, arilo y heteroarilo.

5 Más preferiblemente, R<sub>2</sub> es arilo, por ejemplo fenilo, heteroarilo, por ejemplo tienilo, furanilo y oxadiazolilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo, metilo, n-butilo, t-butilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, o -CONR'R'' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, arilo y heteroarilo, por ejemplo -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CO-NH-fenilo y -CONH-X en donde X es isoxazolilo o piridilo. Típicamente, estos sustituyentes R<sub>2</sub> más preferidos se seleccionan de arilo, por ejemplo fenilo, heteroarilo, por ejemplo furanilo y oxadiazolilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo, metilo, n-butilo, t-butilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, o -CONR'R'' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo y arilo, por ejemplo -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> y -CO-NH-fenilo.

10 Típicamente, cuando R<sub>2</sub> es un grupo heteroarilo, el mismo es un grupo oxadiazolilo. Típicamente, cuando R<sub>2</sub> es un grupo alquilo, el mismo no está sustituido con un grupo metilamino o dimetilamino. Más típicamente, cuando R<sub>2</sub> es un grupo alquilo, el mismo no está sustituido con un grupo de fórmula -NR'R'' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.

15 Cuando R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, no forman un grupo fenilo, R<sub>3</sub> es preferiblemente hidrógeno. R<sub>4</sub> es preferiblemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, arilo, heteroarilo, -CONR'-NR''COR, -CONR'-NR''CS-R, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -CONR'-NR''CO-NR''R''' o -CONR'-NR''CS-NR''R''' en donde cada R es igual o diferente y se selecciona de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo y heteroarilo, y cada uno de R', R'', R''' y R'''' es igual o diferente y se selecciona de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo y heteroarilo. Típicamente, estos sustituyentes R<sub>4</sub> preferidos se seleccionan de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, arilo, heteroarilo, -CONR'-NR''COR, -CONR'-NR''CS-R, CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -CONR'-NR''CO-NR''R''' o -CONR'-NR''CS-NR''R''' en donde cada R es igual o diferente y se selecciona de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo y arilo y cada uno de R', R'', R''' y R'''' es igual o diferente y se selecciona de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo y arilo.

20 Más preferiblemente, R<sub>4</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo metilo, heteroarilo, por ejemplo triazolilo, -CONR'-NR''COR, -CONR'R'', -CONR'-NR''CO-NR''R''' o -CONR'-NR''CS-NR''R''' en donde R es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o arilo y cada uno de R', R'', R''' y R'''' es igual o diferente y se selecciona de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo y heteroarilo. Típicamente, el resto -CONR'-NR''COR es -CONH-NHCO-fenilo o -CONH-NHCO-tBu. Típicamente, el resto -CONR'R'' es -CO-NH-Z en donde Z es H, fenilo, bencilo, -etil-fenilo, piridilo, tiazolilo u oxadiazolilo. Más típicamente, el resto -CONR'R'' es -CONH-fenilo o -CONH<sub>2</sub>. Típicamente, el resto -CONR'-NR''CONR''R''' es -CONH-NHCO-NH-fenilo. Típicamente, el resto -CONR'-NR''CS-NR''R''' es -CONH-NHCS-NHMe.

25 Típicamente, cuando R<sub>4</sub> es un grupo alquilo, el mismo no está sustituido con un grupo metilamino o dimetilamino. Más típicamente, cuando R<sub>4</sub> es un grupo alquilo, el mismo no está sustituido con un grupo de fórmula -NR'R'' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y cada uno representa hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo.

30 Compuestos preferidos de la invención son compuestos de fórmula (I), como se define arriba, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

- R<sub>1</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, arilo o -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo;
- R<sub>2</sub> es arilo, heteroarilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno, -CONR'R'' o -CO<sub>2</sub>R' en donde cada uno de R' y R'' son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, arilo y heteroarilo; y
- o bien R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un grupo fenilo o R<sub>3</sub> es hidrógeno y R<sub>4</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, arilo, heteroarilo, -CONR'-NR''COR, -CONR'-NR''CS-R, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -CONR'-NR''CO-NR''R''' o -CONR'-NR''CS-NR''R''' en donde cada R es igual o diferente y se selecciona de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo y heteroarilo y cada uno de R', R'', R''' y R'''' es igual o diferente y se selecciona de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo y heteroarilo.

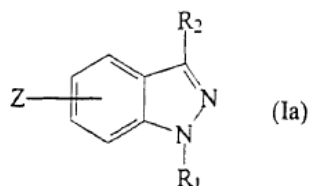
35 Otros compuestos preferidos de la invención son compuestos de fórmula (I), como se define arriba, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

- R<sub>1</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, fenilo o bencilo;
- R<sub>2</sub> es arilo, por ejemplo fenilo, heteroarilo, por ejemplo tienilo, furanilo y oxadiazolilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo, metilo, n-butilo, t-butilo y -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, o -CONR'R'' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, arilo y heteroarilo, por ejemplo -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -CO-NH-fenilo y -CONH-X en donde X es isoxazolilo o piridilo; y



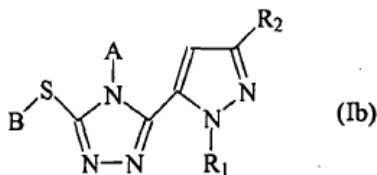
- o bien  $R_3$  y  $R_4$ , junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un grupo fenilo, o  $R_3$  es hidrógeno y  $R_4$  es  $C_1$ - $C_6$  alquilo, por ejemplo metilo, heteroarilo, por ejemplo triazolilo,  $-\text{CONR}'\text{-NR}''\text{COR}$ ,  $-\text{CONR}'\text{R}''$ ,  $-\text{CONR}'\text{NR}''\text{CO-NR}'''\text{R}''''$  o  $-\text{CONR}'\text{-NR}''\text{CS-NR}'''\text{R}''''$  en donde R es  $C_1$ - $C_6$  alquilo o arilo y cada uno de  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  y  $R''''$  es igual o diferente y se selecciona de hidrógeno,  $C_1$ - $C_6$  alquilo, arilo,  $-(C_1$ - $C_6$  alquil)-arilo y heteroarilo.

En una realización adicionalmente preferida de la invención,  $R_3$  y  $R_4$ , junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un grupo fenilo. Este grupo fenilo puede estar insustituido o sustituido en cualquier posición. Típicamente, el mismo está insustituido o lleva 1, 2 ó 3 sustituyentes. Sustituyentes adecuados incluyen los mencionados anteriormente como sustituyentes apropiados para un grupo arilo. Sustituyentes preferidos incluyen  $C_1$ - $C_6$  alquilo, por ejemplo metilo, etilo,  $-\text{CF}_3$  y  $-\text{CCl}_3$ , halógeno, por ejemplo cloro, hidroxilo,  $C_1$ - $C_6$  alcoxi, por ejemplo metoxi y etoxi, y  $-\text{NR}'\text{R}''$  en donde  $R'$  y  $R''$  son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno y  $C_1$ - $C_6$  alquilo. Así, compuestos de indazol preferidos de la invención tienen la fórmula (Ia) como se expone a continuación.



en donde  $R_1$  y  $R_2$  son como se define arriba y Z denota uno o más, preferiblemente uno o dos, seleccionados de hidrógeno,  $C_1$ - $C_6$  alquilo, por ejemplo metilo, etilo,  $-\text{CF}_3$  y  $-\text{CCl}_3$ , halógeno, por ejemplo cloro, hidroxilo,  $C_1$ - $C_6$  alcoxi, por ejemplo metoxi o etoxi, y  $-\text{NR}'\text{R}''$  en donde  $R'$  y  $R''$  son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno y  $C_1$ - $C_6$  alquilo.

En una realización preferida adicional de la invención,  $R_4$  es un grupo triazol tiosustituido. Tales compuestos tienen la fórmula (Ib) y, junto con sus sales farmacéuticamente aceptables, constituyen compuestos preferidos de la invención



en donde:

- $R_1$  y  $R_2$  son como se define arriba;
- A es hidrógeno,  $C_1$ - $C_6$  alquilo,  $C_2$ - $C_6$  alquenoilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros o  $C_3$ - $C_6$  carbociclilo; y
- B es hidrógeno,  $C_1$ - $C_6$  alquilo,  $C_2$ - $C_6$  alquenoilo,  $C_2$ - $C_6$  alquinilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros,  $-\text{XY}$  en donde X es un grupo divalente  $C_1$ - $C_6$  alquilo,  $C_2$ - $C_6$  alquenoilo o  $C_2$ - $C_6$  alquinilo e Y es un grupo  $C_6$ - $C_{10}$  arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros o  $-\text{X}'\text{-COR}$  o  $-\text{X}'\text{-CO}_2\text{R}$  en donde X' es un grupo divalente  $C_1$ - $C_6$  alquilo,  $C_2$ - $C_6$  alquenoilo o  $C_2$ - $C_6$  alquinilo y R es  $C_1$ - $C_6$  alquilo,  $C_6$ - $C_{10}$  arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros.

Típicamente, en la fórmula (Ib), A es arilo, por ejemplo fenilo,  $C_3$ - $C_6$  carbociclilo, por ejemplo ciclohexilo, o  $C_1$ - $C_6$  alquilo, por ejemplo metilo. Típicamente, B es hidrógeno,  $C_1$ - $C_6$  alquilo, por ejemplo metilo y etilo,  $C_2$ - $C_6$  alquenoilo,  $C_2$ - $C_6$  alquinilo, por ejemplo propinilo, arilo, por ejemplo fenilo,  $-(C_1$ - $C_6$  alquil)-arilo, por ejemplo bencilo,  $-(C_1$ - $C_6$  alquil)- $\text{CO}_2\text{R}$  o  $-(C_1$ - $C_6$  alquil)- $\text{COR}$  en donde R es  $C_1$ - $C_6$  alquilo, por ejemplo etilo y t-butilo, o arilo, por ejemplo fenilo.

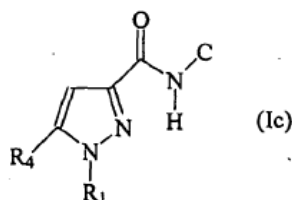
Compuestos preferidos de fórmula (Ib) son compuestos en los cuales:

- $R_1$  es  $C_1$ - $C_6$  alquilo o  $-(C_1$ - $C_6$  alquil)-arilo, por ejemplo bencilo;
  - $R_2$  es hidrógeno o  $C_1$ - $C_6$  alquilo;
  - A es arilo, por ejemplo fenilo,  $C_3$ - $C_6$  carbociclilo, por ejemplo ciclohexilo, o  $C_1$ - $C_6$  alquilo, por ejemplo metilo;
- y

- B es hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo metilo y etilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, por ejemplo propinilo, arilo, por ejemplo fenilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, por ejemplo bencilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-CO<sub>2</sub>R o -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-COR en donde R es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, por ejemplo etilo y t-butilo, o arilo, por ejemplo fenilo;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 En una realización preferida adicional de la invención, R<sub>2</sub> es un grupo carboxamida. Tales compuestos tienen la fórmula (Ic) y, junto con sus sales farmacéuticamente aceptables, constituyen compuestos preferidos de la invención.



en donde:

- 10
- R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> son como se define arriba; y
  - C es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros o carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

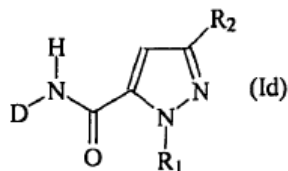
Preferiblemente, C en la fórmula (Ic) es un grupo arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 de los sustituyentes arriba mencionados como adecuados para un grupo arilo o heteroarilo.

Compuestos preferidos de fórmula (Ic) son compuestos en los cuales

- 15
- R<sub>1</sub> es arilo, por ejemplo fenilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, por ejemplo bencilo, o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo;
  - R<sub>4</sub> es arilo, por ejemplo fenilo, o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; y
  - C es arilo o heteroarilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización preferida adicional de la invención, R<sub>4</sub> es un grupo carboxamida. Tales compuestos tienen la fórmula (Id) y, junto con sus sales farmacéuticamente aceptables, constituyen compuestos preferidos de la invención:

20



en donde:

- 25
- R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se define arriba; y
  - D es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo e Y es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros o carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o -NR''CO-NR'''R'''' en donde R'' y R''' son iguales o diferentes y son hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo y R'''' es hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo.

30 Preferiblemente, D en la fórmula (Id) es un grupo arilo, heteroarilo o -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo sustituido opcionalmente con 1 ó 2 de los sustituyentes arriba mencionados como adecuados para un grupo arilo o heteroarilo, o es -NH-CO-NH-arilo, por ejemplo -NH-CO-NH-(3-clorofenilo).

Compuestos preferidos de fórmula (Id) son compuestos en los cuales

- 35
- R<sub>1</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, arilo, por ejemplo fenilo, o -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, por ejemplo bencilo;
  - R<sub>2</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, arilo, por ejemplo fenilo, o heteroarilo, por ejemplo tienilo; y
  - D es arilo, por ejemplo fenilo, heteroarilo, por ejemplo piridilo, tiazolilo y oxadiazolilo, o -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-arilo, por ejemplo bencilo y -etil-fenilo
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Para la evitación de dudas, cualquiera de los restos presentes en los sustituyentes de los compuestos preferidos de las fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y (Id) puede estar insustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes expuestos anteriormente como adecuados para el resto en cuestión.

40

Típicamente, en los compuestos de la invención, cuando R<sub>1</sub> es bencilo y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un grupo fenilo, R<sub>2</sub> no es furanilo o fenilo. Más típicamente, R<sub>2</sub> no es furanilo, fenilo, pirrolilo, o tienilo. Dicho de otro modo, los compuestos de la invención no son típicamente 1-bencil-3-(furanil, fenil, pirrolil o tienil)-indazoles. Preferiblemente, los compuestos de la invención que son indazoles no llevan un grupo arilo o heteroarilo en la posición 3. Dicho otro modo, preferiblemente, los compuestos de la invención no son 1-bencil-3-aril-indazoles o 1-bencil-3-heteroaril-indazoles.

La presente invención incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención. Sales adecuadas incluyen sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, tanto ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico o nítrico como ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o p-toluenosulfónico. También pueden formarse sales con bases farmacéuticamente aceptables tales como hidróxidos de metal alcalino (v.g. sodio o potasio) y de metal alcalinotérreo (v.g. calcio o magnesio) y bases orgánicas tales como alquil-aminas, aralquil-aminas o aminas heterocíclicas.

Compuestos particularmente preferidos de la invención son:

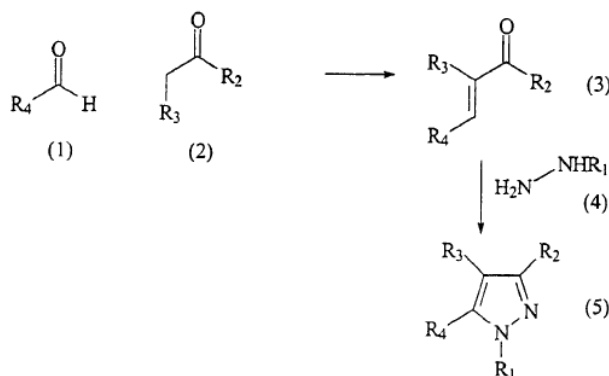
- 15 1-bencil-3-(5-hidroxiometil-2-furil)-1H-indazol  
 1-bencil-3-(5-metoxicarbonil-2-furil)-1H-indazol  
 1-bencil-3-[3-aminometil-1,2,4-oxadiazol-5-il]indazol  
 1-bencil-3-(5-hidroxilaminocarbonil-2-furil)-1H-indazol  
 1-bencil-3-[3-(N,N-dimetilaminometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]indazol
- 20 ácido 2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carboxílico N'-(3-clorofenilcarbamoil)hidracida  
 2-{5-[5-*terc*-butil-2-(4-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-il]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil}-1-(4-cloro-fenil)-etanona  
 3-bencilsulfanil-5-[5-*terc*-butil-2-(4-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-il]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol
- 25 ácido 2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-cloro-fenil)-amida [N-etil-(4-aminobutil)]-1-bencilindazol  
 1-bencil-3-[N-(2-N,N-dimetilaminoetil)carboxamido]indazol  
 ácido 5-(1-bencil-1H-indazol-3-il)-furan-2-carboxílico bencil-hidroxi-amida  
 ácido 5-(1-bencil-1H-indazol-3-il)-furan-2-carboxílico éster de N-bencilhidroxil-amina  
 ácido 2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-cloro-fenil)-amida  
 ácido 2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carboxílico (2-cloro-fenil)-amida
- 30 ácido 2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carboxílico p-tolilamida  
 ácido 2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-bromo-3-clorofenil)-amida  
 ácido 2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carboxílico N'-[1-(4-cloro-fenil)-metanoil]-hidracida  
 ácido 2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carboxílico N'-(fenilcarbamoil)hidracida  
 ácido 2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carboxílico N'-(3-clorobenzoil)hidracida
- 35 ácido 2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carboxílico amida  
 ácido 1-*terc*-butil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (4-cloro-fenil)-amida  
 ácido 1-*terc*-butil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (4-*terc*-butil-fenil)-amida  
 ácido 5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico fenilamida  
 ácido 5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-cloro-fenil)-amida
- 40 ácido 5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-*terc*-butil-fenil)-amida  
 ácido 5-metil-2-(4-metil-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (4-clorofenil)-amida  
 ácido 5-metil-2-(4-metil-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (2-clorofenil)-amida  
 ácido 5-metil-2-(4-metil-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (3-trifluorometil-fenil)-amida  
 ácido 5-metil-2-(4-metil-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico p-tolilamida
- 45 ácido 5-metil-2-(3-trifluorometil-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (2,4-dicloro-fenil)-amida  
 ácido 5-metil-2-(3-trifluorometil-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (4-ciclohexil-fenil)-amida  
 ácido 5-metil-1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-3-carboxílico (4-bromofenil)-amida  
 ácido 5-metil-1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-3-carboxílico fenilamida  
 ácido 1-(2,6-dicloro-bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (3-metilfenil)-amida
- 50 ácido 1-(2,6-dicloro-bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (4-*terc*-butil-fenil)-amida  
 2-[5-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil]-1-fenil-etanona  
 2-[4-(4-cloro-fenil)-5-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil]-1-fenil-etanona  
 2-[5-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-metoxi-propil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil]-1-fenil-etanona  
 2-[5-(2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-il)-4-(3-trifluorometil-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil]-1-fenil-etanona
- 55 5-[5-*terc*-butil-2-(4-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-il]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol  
 3-[5-*terc*-butil-2-(4-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-il]-4-metil-5-metilsulfanil-4H-[1,2,4]triazol  
 3-alilsulfanil-5-[5-*terc*-butil-2-(4-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-il]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol

- 3-bencilsulfanil-5-[5-*terc*-butil-2-(4-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-il]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol  
 2-{5-[5-*terc*-butil-2-(4-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-il]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil}-1-fenil-etanona  
 2-{5-[5-*terc*-butil-2-(4-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-il]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil}-1-(4-cloro-fenil)-  
 etanona
- 5 ácido {5-[5-*terc*-butil-2-(4-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-il]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil}-acético, éster  
 etílico  
 1-{5-[5-*terc*-butil-2-(4-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-il]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil}-3,3-dimetil-butan-2-  
 ona
- 10 ácido 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico N'-[1-(3-cloro-fenil)-metanoil]-hidracida  
 ácido benzoico N'-[1-(2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-il)-metanoil]-hidracida  
 ácido 2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carboxílico N'-[1-(4-trifluorometil-fenil)-metanoil]-hidracida  
 ácido 2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carboxílico N'-(2,2-dimetilpropanoil)-hidracida  
 ácido 2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carboxílico N'-(2,6-dimetilfenilcarbamoil)hidracida  
 15 ácido 2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carboxílico N'-(3-trifluorometilfenilcarbamoil)hidracida  
 ácido 2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carboxílico N'-(metiltiocarbamoil)hidracida  
 3-(benciltio)-5-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol semihidrato  
 5-[3-(*terc*-butil)-1-(3-metilbencil)pirazol-5-il]-4-ciclohexil-1,2,4-triazol-3-tiol  
 5-[3-*terc*-butil-1-(2,4-diclorobencil)pirazol-5-il]-4-metiltriazol-3-tiol  
 2-([5-[3-(*terc*-butil)-1-(3-metilbencil)-1H-pirazol-5-il]-4-ciclohexil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)acetato de etilo
- 20 ácido 3-[3-(*terc*-butil)-1-(2,4-diclorobencil)-1H-pirazol-5-il]-4-fenil-5-(prop-2-iniltio)-4H-1,2,4-triazol  
 ácido 2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carboxílico fenilamida  
 ácido 2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carboxílico bencilamida  
 ácido 1-(4-cloro-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico fenilamida  
 25 ácido 5-*terc*-butil-2-(2,4-dicloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (4-metoxi-fenil)-amida  
 ácido 2-etil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-carboxílico (4-cloro-fenil)-amida  
 ácido (S)-5-*terc*-butil-2-(2,4-dicloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (4-cloro-fenil)-amida  
 ácido 5-*terc*-butil-2-(2,4-dicloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico fenetil-amida  
 ácido (S)-2-etil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-carboxílico fenetil-amida
- 30 ácido 5-*terc*-butil-2-(2,4-dicloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico fenilamida  
 ácido 5-*terc*-butil-2-(2,4-dicloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico bencilamida  
 ácido 1-(4-cloro-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (4-dimetilamino-fenil)-amida  
 ácido 1-(4-cloro-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (4-*terc*-butilfenil)-amida  
 ácido 2-*terc*-butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-*terc*-butilfenil)-amida  
 35 ácido 2-*terc*-butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (3,4-dicloro-fenil)-amida  
 ácido 5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (3,4-dicloro-fenil)-amida  
 ácido 2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carboxílico (3,4-dicloro-fenil)-amida  
 ácido 2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-*terc*-butilfenil)-amida  
 ácido 5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-*terc*-butilfenil)-amida
- 40 ácido 2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-dimetilaminofenil)-amida  
 ácido 2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carboxílico (3-oxazol-5-il-fenil)-amida  
 ácido 5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (3-oxazol-5-il-fenil)-amida  
 ácido 1-(4-cloro-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (5-*terc*-butil-isoxazol-3-il)-amida  
 ácido 2-*terc*-butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-fenilcarbamoil-fenil)-amida  
 45 ácido 2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carboxílico (3-fenilcarbamoil-fenil)-amida  
 ácido 5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (3-fenilcarbamoil-fenil)-amida  
 ácido 2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carboxílico (6-cloro-piridin-3-il)-amida  
 ácido 1-*terc*-butil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (6-cloro-piridin-3-il)-amida  
 ácido 1-*terc*-butil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (4-acetilaminofenil)-amida  
 ácido 1-*terc*-butil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (3-benciloxi-piridin-2-il)-amida
- 50 ácido 5-metil-1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-3-carboxílico (4-acetilamino-fenil)-amida  
 ácido 5-*terc*-butil-2-(2,4-dicloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (4-acetilamino-fenil)-amida  
 ácido 2-etil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-carboxílico (4-acetilaminofenil)-amida  
 ácido 5-*terc*-butil-2-(2,4-dicloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (4-(piridin-3-il) tiazol-2-il)-amida  
 55 ácido 2-etil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-carboxílico (4-(piridin-3-il) tiazol-2-il)-amida  
 ácido 2-bencil-5-*terc*-butil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-acetilamino-fenil)-amida  
 ácido 5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-(piridin-3-il) tiazol-2-il)-amida  
 ácido [5-*terc*-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico 3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-amida

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (1) en los cuales  $R_4$  es  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alquenoilo,  $C_2-C_6$  alquinilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de 3 a 6 miembros se pueden preparar por el proceso que se muestra en el Esquema 1 siguiente. Estas reacciones se describen en Grandberg I, et al. Zhur. Obshchei Khim. 30, 2920-5 (1960) (CA61, 16517f) y Terent'ev, 1, Ibid 30, 2925-31 (CA61, 16518c).

5 **Esquema 1**

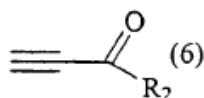


En el Esquema 1, un aldehído de fórmula (1), en donde  $R_4$  es  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alquenoilo,  $C_2-C_6$  alquinilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo de 3 a 6 miembros, puede hacerse reaccionar con una cetona de fórmula (2), en la cual  $R_2$  y  $R_3$  son como se define en la fórmula (1). Esta condensación se conduce típicamente en presencia de una base. Bases adecuadas incluyen hidruro de sodio, *terc*-butóxido de potasio, etóxido de sodio y diisopropilamido de litio. Una base preferida es metóxido de sodio. La reacción tiene lugar típicamente a una temperatura comprendida entre 0 y 5 °C. De este modo se prepara un compuesto de fórmula (3).

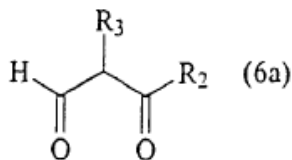
El compuesto de fórmula (3) puede hacerse reaccionar con una hidracina de fórmula (4), en donde  $R_1$  es como se define en la fórmula (1), para dar un pirazol de fórmula (5). Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente tal como metanol a reflujo durante 1 a 4 horas.

Los compuestos de fórmulas (1), (2) y (4) son compuestos conocidos o se pueden preparar por analogía con métodos conocidos.

Los compuestos en los cuales  $R_4$  es hidrógeno se pueden preparar por analogía con métodos conocidos para preparación de pirazoles. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (6):



en donde  $R_2$  es como se define arriba, puede hacerse reaccionar con hidracina para dar un compuesto de fórmula (1) en la cual  $R_1$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son hidrógeno. Alternativamente, un compuesto de fórmula (6a)



en donde  $R_2$  y  $R_3$  son como se define en la fórmula (1), puede hacerse reaccionar con hidracina para dar un compuesto de fórmula (1) en la cual  $R_1$  y  $R_4$  son hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (1) en la cual  $R_1$  es hidrógeno se pueden convertir en compuestos correspondientes de fórmula (1) en la cual  $R_1$  es  $C_1-C_6$  alquilo o  $-(C_1-C_6 \text{ alquil})$ -arilo por alquilación con un compuesto de fórmula  $R_1-L$  en la cual  $R_1$  es  $C_1-C_6$  alquilo o  $-(C_1-C_6 \text{ alquil})$ -arilo y L es un grupo lábil tal como bromo. Típicamente, la reacción tiene lugar en presencia de una base tal como hidruro de sodio.

Los compuestos de fórmula (I) en la cual  $R_1$  es hidrógeno se pueden convertir en compuestos correspondientes de fórmula (I) en la cual  $R_1$  es arilo por acoplamiento con ácido borónico, es decir por reacción con  $Ar-B(OH)_2$  en presencia de acetato de cobre. La reacción puede conducirse en condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica.

- 5 Los compuestos de fórmula (I) en la cual  $R_4$  es  $-CONR'-NR''COR$ ,  $-CONR'-NR''CS-R-CO_2R'$ ,  $-CONR'-NR''-CO_2R'$ ,  $-CONR'-NR''-CS-OR'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-CONR'-NR''CO-NR''R'''$  y  $-CONR'-NR''CS-NR''R''''$ , en donde  $R$ ,  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  y  $R''''$  son como se define arriba, se pueden obtener por preparación de un compuesto de fórmula (5) en la cual  $R_4$  es 2-furilo de acuerdo con el Esquema 1 anterior, y oxidación del compuesto de fórmula (5) así obtenido para dar un compuesto de fórmula (I) en la cual  $R_4$  es  $-CO_2H$ . Esta oxidación puede efectuarse utilizando un agente oxidante fuerte tal como permanganato de potasio. Por ejemplo, los compuestos de 2-furilo pueden agitarse con  $KMnO_4$  en acetona/benceno a 18 hasta 20 °C durante 1 a 4 horas, y agitarse luego a la temperatura ambiente durante 1 a 3 días, para dar los ácidos carboxílicos correspondientes.

- 15 Los ácidos carboxílicos así obtenidos se pueden esterificar con alcoholes de fórmula  $HOR$ , en donde  $R$  es como se ha definido arriba, por métodos conocidos, o pueden condensarse con compuestos de fórmulas  $HNR'R''$ ,  $HNR'-NR''COR$ ,  $HNR'-NR''CS-R$ ,  $HNR'-NR''-CO_2R'$ ,  $HNR'-NR''CO-NR''R'''$ ,  $HNR'-NR''-CS-OR'$  o  $HNR'-NR''-CS-NR''R''''$ , en donde  $R$ ,  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  y  $R''''$  son como se define arriba, para dar compuestos de fórmula (I) en donde  $R_4$  es como se define arriba.

- 20 La condensación o esterificación puede efectuarse, por ejemplo, por conversión del ácido carboxílico en un derivado activado tal como un cloruro de ácido, por ejemplo utilizando  $PCl_5$  o cloruro de tionilo, o por el uso de un agente de acoplamiento tal como dicitohexilcarbodiimida o sus derivados solubles en agua tales como 3-(3-dimetilaminopropil)-1-etilcarbodiimida. Alternativamente, pueden utilizarse agentes de acoplamiento tales como hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU) o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N-N'-N'-tetrametiluronio (HATU).

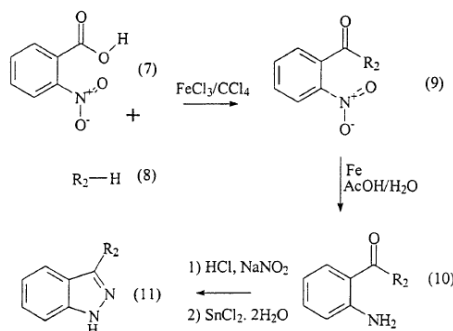
- 25 Los compuestos de fórmula (I) en la cual  $R_4$  es  $-COR$  se pueden preparar a partir de compuestos correspondientes en los cuales  $R_4$  es  $-CO_2H$  por interconversiones estándar de grupos funcionales conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el ácido carboxílico puede convertirse en un cloruro de acilo correspondiente, por ejemplo por reacción con  $PCl_5$  o cloruro de tionilo. El cloruro de acilo puede hacer- se reaccionar luego con  $HMeNOMe$ , para dar la amida de Weinreb, que puede hacerse reaccionar con un nucleófilo apropiado, por ejemplo un reactivo de Grignard o un compuesto de alquil-o aril-litio para dar un compuesto de fórmula (I) en la cual  $R_4$  es  $-COR$ .

- 30 Ciertos compuestos de fórmula (I) en la cual  $R_4$  es heteroarilo pueden sintetizarse convenientemente por la ciclación de compuestos correspondientes de fórmula (I) en la cual  $R_4$  es un resto tiosemicarbácida. Tales ciclaciones pueden efectuarse por métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica.

- 35 Por ejemplo, la ciclación de los compuestos de fórmula (I) en la cual  $R_4$  es tiosemicarbácida para dar compuestos correspondientes de fórmula (I) en la cual  $R_4$  es un grupo 1,2,4 triazol sustituido con tiol puede efectuarse por reacción con una base tal como hidróxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio de acuerdo con métodos descritos en Czollner L. Arch. Pharm. 1990, 323, 221. La alquilación o arilación del grupo tiol puede efectuarse por técnicas estándar, por ejemplo con reactivos tales como haluros de bencilo o fenacilo en presencia de una base tal como trietilamina o carbonato de sodio. De este modo pueden obtenerse triazoles sustituidos adicionales.

- 40 Los compuestos de la fórmula (I) en la cual  $R_3$  y  $R_4$  forman juntos un resto fenilo y  $R_2$  es arilo o heteroarilo se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 2 expuesto a continuación:

### Esquema 2



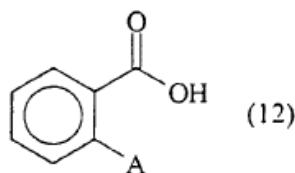
En el Esquema 2 anterior, puede efectuarse una acilación Friedel-Crafts de un compuesto de fórmula (8) utilizando, por ejemplo, un catalizador tal como cloruro de hierro (III). Pueden emplearse otros catalizadores tales como tetracloruro de titanio, cloruro de estaño (IV) o cloruro de aluminio, pero se prefiere cloruro de hierro (III). Pueden utilizarse disolventes tales como diclorometano, o 1,2-dicloroetano.

5 Un compuesto de fórmula (9) puede reducirse a un compuesto correspondiente de fórmula (10) utilizando, por ejemplo, hierro metálico en ácido acético. También puede utilizarse cloruro de estaño (II). La conversión de un compuesto de fórmula (10) en un compuesto correspondiente de fórmula (11) puede efectuarse por diazotación utilizando, por ejemplo, nitrito de sodio y un ácido tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico a  $-5$  hasta  $0$  °C, seguido por reducción del grupo diazo con cloruro de estaño (II) y ciclación resultante.

10 Los compuestos de fórmulas (7) y (8) son compuestos conocidos, o se pueden preparar por analogía con métodos conocidos.

La reacción Friedel-Crafts entre los compuestos de fórmulas (7) y (8) es particularmente eficaz cuando  $R_2$  es arilo, furilo o tiofenilo.

15 Los compuestos de fórmula (11) en donde  $R_2$  es heterociclilo de 3 a 6 miembros,  $C_3$ - $C_6$  carbociclilo,  $-XR$  en donde X y R son como se define en la fórmula (I),  $C_1$ - $C_6$  alquilo,  $C_2$ - $C_6$  alquenilo o  $C_2$ - $C_6$  alquinilo se pueden preparar por activación de un compuesto de fórmula (12)



en donde A es un grupo amino protegido, y reacción del mismo con un nucleófilo apropiado, seguido por ciclación para formar el resto indazol.

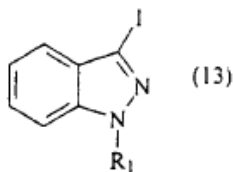
20 Los compuestos de fórmula (12) son compuestos conocidos o se pueden preparar por analogía con métodos conocidos. Los mismos pueden activarse, por ejemplo, por reacción del compuesto de fórmula (12) con  $PCl_5$ , para dar un cloruro de acilo, o con anhídrido triflico. El compuesto activado puede hacerse reaccionar luego con un nucleófilo apropiado para añadir el grupo  $R_2$ . Nucleófilos apropiados incluyen reactivos de Grignard tales como  $R_2$ -MgBr y compuestos de litio tales como  $R_2$ -Li. Cuando  $R_2$  es un grupo heterociclilo, un nucleófilo apropiado puede ser  $R_2$ -H.

25

Después de la reacción con un nucleófilo, el grupo amino puede desprotegerse. La ciclación subsiguiente conduce a un compuesto de fórmula (11) en donde  $R_2$  es un heterociclilo de 3 a 6 miembros,  $C_3$ - $C_6$  carbociclilo,  $-XR$  en donde X y R son como se define en la fórmula (I),  $C_1$ - $C_6$  alquilo,  $C_2$ - $C_6$  alquenilo o  $C_2$ - $C_6$  alquinilo.

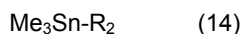
30 Los compuestos de fórmulas (11) y (12) pueden someterse a alquilación o arilación en la posición 1 por reacción con un compuesto de fórmula  $R_1$ -L o  $Ar$ -B(OH) $_2$  como se ha descrito arriba.

Los compuestos de fórmula (I) en la cual  $R_3$  y  $R_4$  forman juntos un grupo fenilo se pueden preparar también a partir de compuestos de fórmula (13)



35 en donde  $R_1$  es como se define en la fórmula (I). Tales compuestos son conocidos, o se pueden preparar por analogía con métodos conocidos. Por ejemplo, la síntesis de 3-yodo-1H-indazol se expone en Auwers et al. J. Prakt. Chem. 1924, 108, 314. El 3-yodo-1H-indazol puede someterse a alquilación o arilación en la posición 1 por reacción con un compuesto de fórmula  $R_1$ -L o  $Ar$ B(OH) $_2$ , como se ha descrito arriba, para dar un compuesto de fórmula (13).

Los compuestos de la fórmula (13) pueden hacerse reaccionar luego con un compuesto de la fórmula (14)

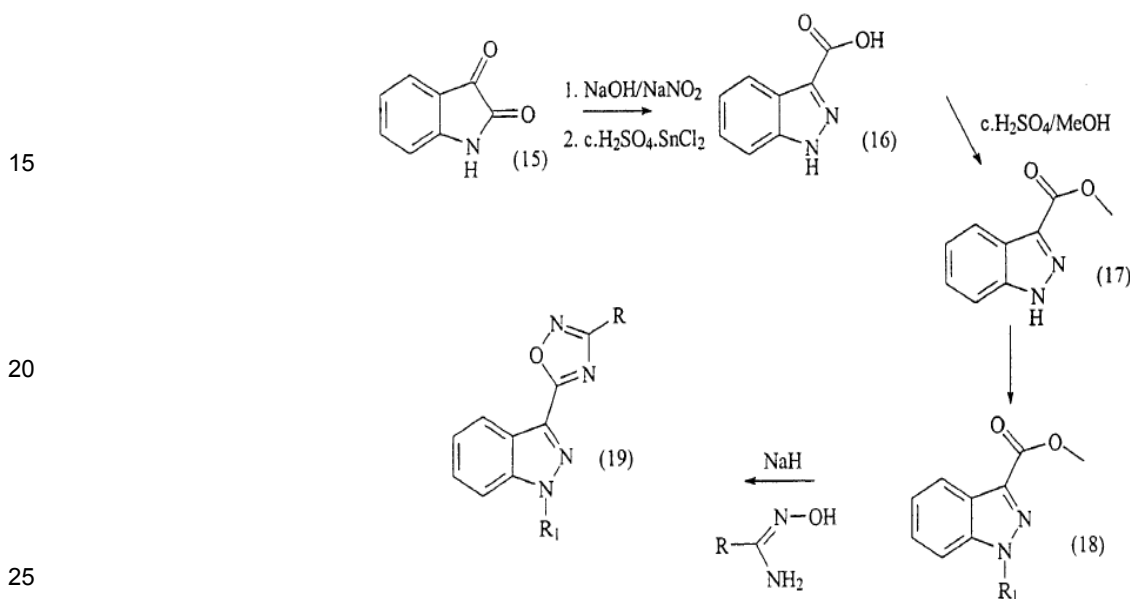


en donde  $R_2$  es arilo, heteroarilo, -XR en donde X es un grupo divalente  $C_2-C_6$  alqueno o  $C_2-C_6$  alquino y R es como se define arriba, o  $R_2$  es  $C_2-C_6$  alqueno o  $C_2-C_6$  alquino. Típicamente, la reacción tiene lugar en presencia de un catalizador de paladio tal como paladio-*tetraquis*-trifenilfosfina.

5 Los compuestos de fórmula (14) son compuestos conocidos o se pueden preparar por analogía con métodos conocidos. Por ejemplo, se puede preparar 2-trimetilestannil-5-furanoato de metilo por reacción de 5-bromo-2-furanoato de metilo con hexametildistaño en un disolvente tal como 1,2-dimetoxietano en presencia de un catalizador tal como paladio-*tetraquis*-trifenilfosfina.

Los compuestos de fórmula (I) en donde  $R_2$  es un oxadiazol sustituido pueden prepararse convenientemente de acuerdo con el Esquema (3) siguiente:

### 10 Esquema 3



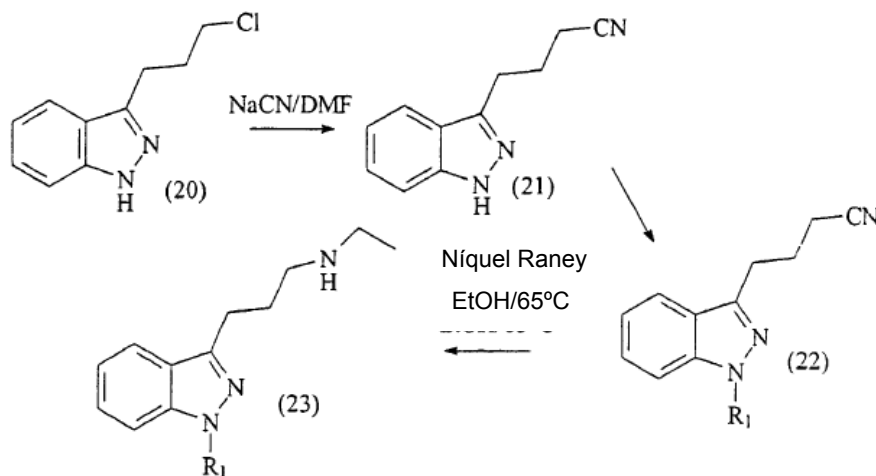
30 En el Esquema (3), el ácido indazol-3-carboxílico de fórmula (16) puede prepararse por métodos descritos en von Auwers & Dereser, Chem.Ber., 1919, 52, 1345. El compuesto de fórmula (16) puede esterificarse utilizando H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado/metanol. Pueden emplearse también otros ácidos tales como ácido clorhídrico. El compuesto de fórmula (17) puede someterse a alquilación o arilación por reacción con un compuesto de fórmula  $R_1-L$  o  $ArB(OH)_2$  como se ha expuesto anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (18).

35 La reacción de un compuesto de fórmula (18) con una hidroxí-amidina en presencia de una base tal como hidruro de sodio puede proporcionar los oxadiazoles sustituidos de fórmula (19). Las hidroxí-amidinas sustituidas se pueden preparar a partir de un nitrilo e hidroxilamina en presencia de una base tal como metóxido de sodio formado convenientemente a partir de sodio metálico y metanol.

Los compuestos de fórmula (I) en donde  $R_2$  es 3-propilamino sustituido se pueden preparar convenientemente como se muestra a continuación en el Esquema 4.

### Esquema 4





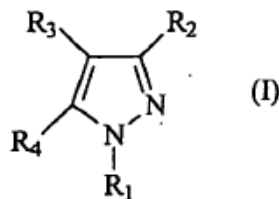
En el Esquema 4, el compuesto de fórmula (20) se puede preparar de acuerdo con Sasakura et al. Synth.Comm. 1988, 18, 159. El cloruro se puede convertir en el nitrilo de fórmula (21) utilizando cianuro de sodio en DMF a una temperatura de 90°. El compuesto de fórmula (21) puede someterse luego a alquilación o arilación con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-L o ArB(OH)<sub>2</sub> como se ha expuesto anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (22). El compuesto de fórmula (22) puede reducirse luego para dar un compuesto de fórmula (23) utilizando, por ejemplo, níquel Raney en etanol a 65°.

Los compuestos de fórmula (I), en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos un grupo fenilo y R<sub>2</sub> es -COR, -CONR'R'' o -CO<sub>2</sub>R' en donde R, R' y R'' son como se define en la fórmula (I), se pueden preparar por alquilación o arilación del éster metílico del ácido 3-carboxílico, preparado de acuerdo con von Auwers & Dereser, Chem. Ber., 1919, 52, 1345 con un compuesto de fórmula R<sub>1</sub>-L o ArB(OH)<sub>2</sub> como se ha descrito arriba. El compuesto alquilado o arilado puede hidrolizarse luego para dar el ácido carboxílico correspondiente utilizando hidróxido de sodio. El ácido carboxílico puede eterificarse o condensarse luego con una amina de fórmula HNR'R'' por métodos conocidos, por ejemplo en presencia de un agente de acoplamiento tal como HATU, TBTU o HBTU.

Los compuestos de fórmula (I), en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> forman juntos un grupo fenilo y R<sub>2</sub> es -COR, se pueden preparar a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes por la vía de la amida de Weinreb, como se ha descrito arriba.

Un compuesto de fórmula (I) puede salificarse por métodos conocidos, poniendo en contacto el compuesto con un ácido o una base apropiado(a).

La presente invención proporciona también un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia



en donde:

- R<sub>1</sub> es bencilo insustituido o sustituido;
- R<sub>2</sub> es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo o -XR en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo y R es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, o R<sub>2</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo o -COR o -CO<sub>2</sub>R' en donde R' se selecciona de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros y R se selecciona de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros, con la condición de que cuando R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un anillo fenilo, entonces R<sub>2</sub> no es un grupo insustituido o sustituido furanilo, fenilo, pirrolilo o tienilo; y

- o bien R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un grupo fenilo, o R<sub>3</sub> es hidrógeno y R<sub>4</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -CONR'-NR''COR, -CONR'-NR''CS-R, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -CONR'-NR''CO-NR''''R'''' o -CONR'-NR''CS-NR''''R''''', en donde cada R es igual o diferente y se selecciona de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo) y heteroarilo de 5 a 10 miembros, y cada uno de R', R'', R''' y R'''' es igual o diferente y se selecciona de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo) y heteroarilo de 5 a 10 miembros,

estando dichos grupos y restos arilo y heteroarilo insustituídos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo e Y es un grupo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilio, -OR, -SR, -COR', -CO<sub>2</sub>R'', -CONR''''R''''', -NR''''R''''', -NR''-CO-R', -S-X-COR'', -O-X-COR', -S-X-CO<sub>2</sub>R', y -O-X-CO<sub>2</sub>R'', en donde R es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo e Y es un grupo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, R' se selecciona de R, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo y C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, R'' se selecciona de R' e hidrógeno, R''' y R'''' son iguales o diferentes y se seleccionan de R', hidrógeno e hidroxilo y R' es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, estando los restos arilo, heteroarilo, carbocíclico y heterocíclico en dichos sustituyentes insustituídos o sustituidos con uno o más sustituyentes adicionales insustituídos seleccionados de halógeno, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcoxi y -NR'R'' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

estando dichos grupos carbocíclico y heterocíclico insustituídos o sustituidos con hasta 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilio, -OR, -SR, -COR', -CO<sub>2</sub>R'', -CONR''''R''''', -NR''''R''''', -S-X-COR'' y -O-X-COR'' en donde R es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo e Y es un grupo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, R' se selecciona de R, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo y C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, R'' se selecciona de R' e hidrógeno, R''' y R'''' son iguales o diferentes y se seleccionan de R', hidrógeno e hidroxilo y R' es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, estando los restos arilo, heteroarilo, carbocíclico y heterocíclico en dicho sustituyente insustituídos o sustituidos con uno o más sustituyentes adicionales insustituídos seleccionados de halógeno, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcoxi y -NR'R'' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

estando dichos grupos o restos alquenilo y alquinilo insustituídos o sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de sustituyentes halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi y -NR'R'', en donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; y

estando dichos grupos y restos alquilo insustituídos o sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi y -NR'R'', en donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, o con 1, 2 ó 3 sustituyentes halógeno.

Se proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en el párrafo anterior y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Se proporciona además un compuesto como se define en el párrafo anterior o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno afectivo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del comportamiento, un trastorno cardiovascular, un trastorno degenerativo del sistema nervioso central o periférico, una lesión del sistema nervioso central, una isquemia cerebral, un trastorno de lesión por productos químicos o trastorno por abuso de sustancias, un trastorno cognitivo, un trastorno de las comidas, una enfermedad oftálmica, enfermedad de Parkinson, dolor o trastorno de ataque.

Los compuestos de la invención son capaces de inhibir los canales de sodio dependientes del voltaje. Por esta razón, los mismos pueden utilizarse, por ejemplo, para proteger las células contra el deterioro que resulta de la sobreestimulación de los canales de sodio. El óxido nítrico (NO) ha sido implicado recientemente en la sobreestimulación de los canales de sodio dependientes del voltaje. Los compuestos de la invención pueden utilizarse por tanto para proteger las células contra el deterioro mediado por NO resultante de la sobreestimulación de los canales de sodio dependientes del voltaje.

Los compuestos de la invención son particularmente eficaces en la protección de la materia blanca neuronal, o de las fibras celulares nerviosas recubiertas de mielina. Los mismos tienen por consiguiente un efecto neuroprotector sobre las células ganglionares y los axones y pueden utilizarse en el tratamiento o la prevención de un trastorno afectivo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del comportamiento, un trastorno cardiovascular, un trastorno

degenerativo del sistema nervioso central o periférico, una lesión del sistema nervioso central, una isquemia cerebral, un trastorno de lesión por productos químicos o trastorno por abuso de sustancias, un trastorno cognitivo, un trastorno de las comidas, una enfermedad oftálmica, enfermedad de Parkinson, dolor o trastorno de ataque.

5 Ejemplos de trastornos afectivos que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos de la invención incluyen trastornos del estado de ánimo, trastornos bipolares (tanto del Tipo I como del Tipo II) tales como trastornos afectivos estacionales, depresión, maníaco-depresión, depresión atípica y enfermedad monodepresiva, esquizofrenia, trastornos psicóticos, manía y paranoia.

10 Ejemplos de trastornos de ansiedad que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos de la invención incluyen trastorno de ansiedad generalizado (GAD), trastorno de pánico, trastorno de pánico con agorafobia, fobias simples (específicas) (v.g. aracnofobia, ansiedad de eficiencia tal como el hablar en público), fobias sociales, trastorno de estrés postraumático, ansiedad asociada con depresión, y trastorno obsesivo-compulsivo (OCD).

15 Ejemplos de trastornos del comportamiento que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos de la invención incluyen signos y síntomas de conducta y psicológicos de demencia, trastornos del comportamiento relacionados con la edad, trastornos dominantes del desarrollo tales como autismo, síndrome de Aspergers, síndrome de Retts y trastorno desintegrador, trastorno de déficit de atención, agresividad, trastornos de control de los impulsos y trastorno de la personalidad.

20 Ejemplos de trastornos cardiovasculares que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos de la invención incluyen aterosclerosis, parada cardíaca, trombosis, complicaciones a consecuencia de cirugía con derivación de arterias coronarias, infarto de miocardio, lesión de reperfusión, claudicación intermitente, retinopatía isquémica, angina, pre-eclampsia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, restenosis subsiguiente a angioplastia, sepsis y choque séptico.

25 Ejemplos de trastornos degenerativos del sistema nervioso central y periférico que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos de la invención incluyen degeneración corticobasal, enfermedad desmielinante tal como esclerosis múltiple y esclerosis diseminada, ataxia de Freidrich, enfermedades de las neuronas motoras tales como esclerosis amiotrófica lateral y atrofia bulbar progresiva, atrofia de sistemas múltiples, mielopatía, radiculopatía, neuropatías periféricas tales como neuropatía diabética, tabes dorsal, neuropatía inducida por drogas y deficiencia vitamínica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad granulomatosa, atrofia olivo-ponto-cerebelar, atrofia pálida progresiva, parálisis progresiva supranuclear y espasticidad.

30 Ejemplos de lesiones del sistema nervioso central que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen lesión traumática cerebral, neurocirugía (trauma quirúrgico), neuroprotección para lesiones de cráneo, presión intracraneal elevada, edema cerebral, hidrocefalia y lesión de la médula espinal.

35 Ejemplos de isquemias cerebrales que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos de la invención incluyen ataque isquémico transitorio, derrame cerebral, por ejemplo derrame cerebral trombótico, derrame cerebral isquémico, derrame cerebral embólico, derrame cerebral hemorrágico o derrame cerebral lacunar, hemorragia subaracnoidea, vasoespasmo cerebral, asfixia perinatal, ahogamiento, parada cardíaca y hematoma subdural.

Ejemplos de lesiones por productos químicos y trastornos por abuso de sustancias que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos de la invención incluyen dependencia de drogas, por ejemplo dependencia de opiáceos, adición a las benzodiazepinas, adición a las anfetaminas y adición a la cocaína, dependencia del alcohol, toxicidad por metanol, envenenamiento por monóxido de carbono e inhalación de butano.

40 Ejemplos de trastornos cognitivos que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos de la invención incluyen demencia, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, demencia por infartos múltiples, demencia por SIDA, demencia asociada con enfermedad de Huntington, demencia por cuerpos de Lewy, demencia senil, deterioro de la memoria relacionado con la edad, deterioro cognitivo asociado con demencia, síndrome de Korsakoff y demencia pugilística.

45 Ejemplos de trastornos de las comidas que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos de la invención incluyen anorexia nerviosa, bulimia, síndrome de Prader-Willi y obesidad.

50 Ejemplos de enfermedades oftálmicas que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos de la invención incluyen neuritis óptica inducida por drogas, catarata, neuropatía diabética, retinopatía isquémica, hemorragia retiniana, retinitis pigmentosa, glaucoma agudo, en particular glaucoma agudo de tensión normal, glaucoma crónico, en particular glaucoma crónico de tensión normal, degeneración macular, oclusión de las arterias retinianas y retinitis.

Ejemplos de enfermedades de Parkinson que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos de la invención incluyen parkinsonismo inducido por drogas, parkinsonismo post-encefálico, parkinsonismo inducido por envenenamiento (por ejemplo envenenamiento por MPTP, manganeso o monóxido de carbono), parkinsonismo con distonía sensible a Dopa, enfermedad de Parkinson post-traumática (síndrome de demencia pugilística), síndrome de Parkinson's con on-off, Parkinson's con congelación (deterioro de fin de dosis) y Parkinson's con discinesias prominentes.

Ejemplos de dolores que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos de la invención incluyen dolor agudo (v.g. dolor músculo esquelético y post-operatorio) y dolor crónico tal como osteoartritis, dolor neuropático, dolor de cáncer, neuralgia del trigémino, migraña y otras condiciones asociadas con dolor cefálico, hiperalgesia primaria y secundaria, dolor inflamatorio, dolor nociceptivo, tabes dorsal, dolor de miembro fantasma, dolor por lesión en la médula espinal, dolor central, dolor post-herpético y dolor por HIV, dolor torácico no cardíaco, síndrome de intestino irritable y dolor asociado con trastornos intestinales y dispepsia.

Ejemplos de trastornos de ataque que pueden tratarse o prevenirse con los compuestos de la invención incluyen epilepsia y epilepsia post-traumática, epilepsia parcial (ataques parciales simples, ataques parciales complejos, y ataques parciales secundarios a ataques generalizados), ataques generalizados, con inclusión de ataques tónico-clónicos generalizados (gran mal), ataques de ausencia (pequeño mal), ataques mioclónicos, ataques atónicos, ataques clónicos, y ataques tónicos, síndrome de Lennox Gastaut, síndrome de West (espasmos infantiles), ataques multirresistentes y profilaxis de los ataques (anti-epileptogénicos).

Los compuestos de la invención son particularmente eficaces en la protección de las células ganglionares y los axones del nervio óptico contra el deterioro. Los mismos son por consiguiente particularmente eficaces en el tratamiento o la prevención del glaucoma, por ejemplo glaucoma agudo o glaucoma crónico. Dado que los compuestos de la invención son eficaces como neuroprotectores para la materia blanca, los mismos pueden utilizarse específicamente en el tratamiento o la prevención del glaucoma de tensión normal, o presión normal. De acuerdo con ello, cuando los compuestos de la invención se utilizan en el tratamiento o la prevención del glaucoma, los mismos se utilizan preferiblemente en el tratamiento o la prevención del glaucoma de tensión normal, o presión normal.

Como resulta evidente por la exposición anterior, los compuestos de la invención son, por supuesto, útiles también en el tratamiento o la prevención de enfermedades distintas del glaucoma que son atribuibles a la sobreestimulación de los canales de sodio dependientes del voltaje. Los 1-bencil-3-(furanil, fenil, pirrolil o tienil)-indazoles citados se prefieren a este último respecto, al igual que dichos 1-bencil-3-aril-indazoles y 1-bencil-3-heteroaril-indazoles.

Un uso preferido adicional de los compuestos de la invención es en el tratamiento o la prevención de la esclerosis múltiple.

Como se ha explicado anteriormente, ciertos compuestos de la invención son conocidos como activadores de la guanilato-ciclasa soluble (sGC). En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), como se ha definido arriba, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el bloqueo de los canales de sodio dependientes del voltaje, en donde el compuesto de fórmula (I) o la sal del mismo no activa sGC. Tales compuestos pueden tener menos efectos secundarios cuando se utilizan para proteger la materia blanca neuronal de acuerdo con la invención.

Un inmunoensayo enzimático para medir los cambios en cGMP puede conducirse para evaluar la aptitud de un compuesto para activar sGC. Para realizar el ensayo, puede añadirse sGC recombinante a 1,1 mg/ml IBMX, 2,6 mg/ml GTP, 667 nM DeaNO y el compuesto de test (10  $\mu$ M). La mixtura puede incubarse luego a la temperatura ambiente durante 10 minutos. Los compuestos pueden formularse en DMSO diluido en tampón Tris HCl (pH 7,4) y con una concentración final de DMSO <0,5%.

Para determinar la cantidad de cGMP producida, puede utilizarse el sistema de inmunoensayo enzimático de cGMP Biotrak <sup>TM</sup> disponible comercialmente de Amersham <sup>TM</sup>.

El ensayo está basado en la competición entre cGMP sin marcar y una cantidad fija de cGMP marcado con peroxidasa por una cantidad limitada de anticuerpo específico de cGMP. El ligando peroxidasa que se fija al anticuerpo está inmovilizado en pocillos de microtitulación pre-recubiertos. La cantidad de cGMP marcada se determina utilizando un sustrato estabilizado en una sola cubeta. La concentración de cGMP sin marcar en una muestra se determina por interpolación a partir de una curva estándar.

Como se utiliza en esta memoria, un compuesto que "no activa sGC" consigue típicamente un cambio de cGMP en el ensayo anterior, con 1  $\mu$ M de compuesto de test en ausencia de un donante de NO, menor que 120% de la respuesta de DEANO, preferiblemente 100% o menor que la respuesta de DEANO.

5 Los compuestos de la invención pueden administrarse en una diversidad de formas de dosificación. Así, los mismos pueden administrarse por vía oral, por ejemplo como tabletas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos dispersables o gránulos. Los compuestos de la invención pueden administrarse también por vía parenteral, sea subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal, transdérmica, o por técnicas de infusión. Los compuestos se pueden administrar también como supositorios.

10 Un compuesto de la invención se formula típicamente para administración con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, formas sólidas orales pueden contener, junto con el compuesto activo, diluyentes, v.g. lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, v.g. sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio, y/o polietileno-glicoles; agentes aglutinantes, v.g. almidones, goma arábiga, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, v.g. almidón, ácido algínico, alginatos o almidón-glicolato de sodio; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes, tales como lecitina, polisorbatos y laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas utilizadas en formulaciones farmacéuticas. Tales preparaciones farmacéuticas pueden fabricarse de manera conocida, por ejemplo, por medio de mezclado, granulación, fabricación de tabletas, recubrimiento con azúcar, o procesos de recubrimiento con película.

20 Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser jarabes, emulsiones y suspensiones. Los jarabes pueden contener como vehículos, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y/o sorbitol.

25 Las suspensiones y emulsiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o alcohol polivinílico. Las suspensiones o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el compuesto activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, v.g. agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, v.g. propilenglicol, y en caso deseado, una cantidad adecuada de cloridrato de lidocaína.

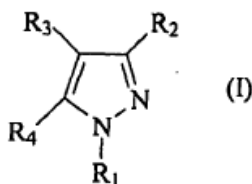
Las soluciones para administración intravenosa o infusiones pueden contener como vehículo, por ejemplo, agua estéril o, preferiblemente, pueden encontrarse en la forma de soluciones salinas isotónicas acuosas estériles.

30 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención se administra a un paciente. Una dosis típica diaria es de aproximadamente 0,1 a 50 mg por kilogramo de peso corporal, de acuerdo con la actividad del compuesto específico, la edad, el peso y otras condiciones del individuo a tratar, el tipo y la gravedad de la enfermedad y la frecuencia y ruta de administración. Preferiblemente, los niveles de dosificación diaria son de 5 mg a 2 g.

35 Compuestos preferidos para uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia son compuestos de fórmula (I), como se define arriba, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde  $R_3$  y  $R_4$  no forman juntos un grupo fenilo.

40 Compuestos particularmente preferidos para uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia son compuestos de fórmula (I), como se define arriba, y sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde, cuando  $R_2$  es un grupo heteroarilo, el mismo es un grupo oxadiazolilo. Más preferiblemente,  $R_2$  es arilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros,  $C_3$ - $C_6$  carbociclilo o -XR en donde X es un grupo divalente  $C_1$ - $C_6$  alquilo,  $C_2$ - $C_6$  alquenilo o  $C_2$ - $C_6$  alquinilo y R es arilo, heteroarilo, heterociclilo de 3 a 6 miembros o  $C_3$ - $C_6$  carbociclilo, o  $R_2$  es  $C_1$ - $C_6$  alquilo,  $C_2$ - $C_6$  alquenilo,  $C_2$ - $C_6$  alquinilo o -COR, -CONR'R" o -CO<sub>2</sub>R' en donde cada uno de R' y R" es igual o diferente y se selecciona de hidrógeno,  $C_1$ - $C_6$  alquilo y arilo y R se selecciona de  $C_6$ - $C_{10}$  o arilo.

Ciertos compuestos de la invención son nuevos. La presente invención proporciona también por tanto un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



45

en donde:

- R<sub>1</sub> es bencilo o bencilo sustituido;
- R<sub>2</sub> es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo o -XR en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo y R es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, o R<sub>2</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo o -COR, en donde R se selecciona de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, y heteroarilo de 5 a 10 miembros, con la condición de que cuando R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un anillo de fenilo, entonces R<sub>2</sub> no es un grupo insustituido o sustituido furanilo, fenilo, pirrolilo o tienilo; y
- o bien R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un grupo fenilo, o R<sub>3</sub> es hidrógeno y R<sub>4</sub> es heteroarilo de 5 a 10 miembros, -CONR'-NR''COR, -CONR'-NR''CS-R, -CONR'R'', -CONR'-NR''CO-NR'''R'''' o -CONR'-NR''CS-NR'''R'''', en donde cada R es igual o diferente y se selecciona de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo) y heteroarilo de 5 a 10 miembros, y cada uno de R', R'', R''' y R'''' es igual o diferente y se selecciona de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo) y heteroarilo de 5 a 10 miembros,

estando dichos grupos y restos arilo y heteroarilo insustituídos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo e Y es un grupo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinoxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinitio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinitio, -OR, -SR, -COR', -CO<sub>2</sub>R'', -CONR'''R''''', -NR'''R''''', -NR''-CO-R', -S-X-COR', -O-X-COR', -S-X-CO<sub>2</sub>R', y -O-X-CO<sub>2</sub>R', en donde R es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo e Y es un grupo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, R' se selecciona de R, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo y C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, R'' se selecciona de R' e hidrógeno, R''' y R'''' son iguales o diferentes y se seleccionan de R', hidrógeno e hidroxilo y R' es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, estando los restos arilo, heteroarilo, carbocíclico y heterocíclico en dichos sustituyentes insustituídos o sustituidos con uno o más sustituyentes adicionales insustituídos seleccionados de halógeno, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcoxi y -NR'R'' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

estando dichos grupos carbocíclico y heterocíclico insustituídos o sustituidos con hasta 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinoxilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinitio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinitio, -OR, -SR, -COR', -CO<sub>2</sub>R'', -CONR'''R''''', -NR'''R''''', -S-X-COR' y -O-X-COR' en donde R es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo e Y es un grupo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, R' se selecciona de R, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo y C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, R'' se selecciona de R' e hidrógeno, R''' y R'''' son iguales o diferentes y se seleccionan de R', hidrógeno e hidroxilo y R' es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, estando los restos arilo, heteroarilo, carbocíclico y heterocíclico en dicho sustituyente insustituído o sustituido con uno o más sustituyentes adicionales insustituídos seleccionados de halógeno, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcoxi y -NR'R'' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

estando dichos grupos o restos alquenilo y alquinilo insustituídos o sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi y -NR'R'', en donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; y

estando dichos grupos y restos alquilo insustituídos o sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi y -NR'R'', en donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, o con 1, 2 ó 3 sustituyentes halógeno,

con la condición de que cuando R<sub>1</sub> es bencilo o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, R<sub>2</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo y R<sub>3</sub> es hidrógeno, R<sub>4</sub> no es heteroarilo o un resto amida sustituido o insustituido.

Compuestos nuevos particularmente preferidos de la invención son compuestos de fórmula (I) en la cual R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un grupo fenilo (es decir compuestos de indazol) y en los cuales R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se define arriba.

Los ejemplos que siguen ilustran la invención.

### Ejemplos

**Ejemplo de Preparación 1****5-Metoxicarbonil-2-furil-2-nitrofenil-cetona**

Una suspensión de ácido 2-nitrobenzoico (30,0 g, 0,18 moles) en cloruro de tionilo (100 ml) con una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida (50 µl) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, se eliminó el exceso de cloruro de tionilo a presión reducida. El aceite residual se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y se añadió a esta solución FeCl<sub>3</sub> (0,60 g, 3,70 mmol) poco a poco seguido por furanoato de metilo (22 ml, 0,21 moles). La mixtura resultante se calentó a reflujo durante 15 horas. Se añadió una porción adicional de FeCl<sub>3</sub> (0,60 g, 3,70 mmol) a la mixtura y se continuó el calentamiento durante 4 horas más. La mixtura se dejó enfriar a la temperatura ambiente y se vertió luego en agua (100 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> tres veces. El material orgánico combinado se lavó tres veces con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó inicialmente a través de un taco de sílice utilizando un gradiente de ciclohexano-EtOAc, después de lo cual se recristalizó el sólido en hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar el producto como agujas finas amarillas (14,97 g, 30%): pf 137-138 °C; pf 137-138°C; MS [EI] (M-OCH<sub>3</sub>)<sup>+</sup> 244; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 3,90 (s, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,61 (dd, 1H, J=7,4, 1,5 Hz), 7,74 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,25 (dd, 1H, J=8,1, 1,1Hz). Anal. (C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>6</sub>) C, calculado 56,73; encontrado 56,48, H, calculado 3,30; encontrado 2,90, N, calculado 5,09; encontrado 4,95.

**Ejemplo de Preparación 2****5-Metoxicarbonil-2-furil-2-aminofenil cetona**

Se añadió polvo de hierro (7,7 g, 0,14 mol) en tres porciones a una solución de 5-metoxicarbonil-2-furil-2-nitrobenzil-cetona (7,0 g, 25,4 mmol) en ácido acético (500 ml) que contenía agua (15 ml) a una temperatura de 90 °C. La mixtura se calentó a reflujo durante 5 horas, después de lo cual el análisis TLC indicó que la reacción era completa. Se eliminó el exceso de ácido acético por evaporación rotativa a presión reducida. Se añadió agua (400 ml) al residuo y la mixtura se agitó enérgicamente durante una hora. Se basificó luego la mixtura por adición de solución acuosa concentrada de amoníaco, y la suspensión resultante se filtró a través de celita. La 'torta' de celita se lavó con agua seguida por cantidades abundantes de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas de filtrado combinadas se separaron y la capa acuosa se extrajo 5 veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El material orgánico combinado se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para dar un sólido anaranjado oscuro (5,23 g, 88%). Éste material se utilizó sin purificación ulterior en las reacciones subsiguientes. Se recristalizó una pequeña cantidad (hexano) para dar un polvo anaranjado para análisis: pf 104-106°C; MS [EI] (M<sup>+</sup>) 245; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 3,96 (s, 3H), 6,10 (bs, 2H), 6,74 (m, 2H), 7,18 (d, 1H, J=3,7 Hz), 7,29 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 8,01 (dd, 1H, J=8,1, 1,4 Hz). Anal. (C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>) C, calculado 63,67; encontrado 63,48, H, calculado 4,52; encontrado 4,40, N, calculado 5,71; encontrado 5,66.

**Ejemplo de Preparación 3****5-Metoxicarbonil-2-furil-2-aminofenil-cetona**

A una solución de 5-metoxicarbonil-2-furil-2-nitrofenil-cetona (0,54 g, 1,96 mmol) en EtOAc (100 ml) se añadió SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (1,35 g, 5,98 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante 48 horas. La mixtura de reacción se vertió sobre solución acuosa al 10% de NH<sub>3</sub>, se agitó la mixtura y se separaron luego las capas. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. El material orgánico combinado se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. Generalmente, el sólido anaranjado bruto (0,54 g) se utilizó sin purificación ulterior. Si la reacción se calentó durante una noche (5/97/61) se formó entonces una cantidad significativa del subproducto 3-(5'-metoxicarbonil-2'-furil) bencisoxazol.

**Ejemplo 1****3-(5-Metoxicarbonil-2-furil)-1H-indazol**

Se disolvió 5-metoxicarbonil-2-furil-2-aminobencil-cetona bruta (0,54 g, 1,96 mmol) en HCl concentrado (15 ml) y se enfrió a -10 °C. Se añadió una solución de NaNO<sub>2</sub> (0,15 g, 2,17 mmol) en agua (2 ml) y la mixtura se agitó durante una hora, manteniendo una temperatura de -10°C. Se añadió luego una solución de cloruro de estaño (II) dihidratado (1,10 g, 4,88 mmol) en HCl concentrado (2 ml), seguido por una hora adicional de agitación a -10°C. Se añadió agua con hielo (100 ml) y la suspensión se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó por paso a través de un taco de sílice utilizando un gradiente de ciclohexano-EtOAc y se recristalizó luego (acetona/agua) para dar el producto como un sólido amarillo harinoso (0,38 g, 79%): pf 157-159°C; MS (EI) M<sup>+</sup> 242; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) 4,00 (s, 3H), 7,31 (d, 1H, J<sub>3,8</sub> Hz), 7,42 (t, 1H, J 7,3 Hz), 7,58 (t, 1H, J 7,9 Hz), 7,61 (d, 1H J<sub>3,8</sub> Hz), 7,76

(d, 1H, J<sub>B</sub>,3 Hz), 8,26 (d, 1H, J<sub>B</sub>,3 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 51,90, 108,36, 109,89, 119,72, 120,49, 121,66, 122,34, 127,50, 141,04, 143,75, 152,72, 159,20. Anal. (C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) C, calculado 64,46; encontrado 64,32, H, calculado 4,16; encontrado 4,30, N, calculado 11,56; encontrado 11,13.

### Ejemplo 2

#### 5 1-Bencil-3-(5-metoxicarbonil-2-furil)-1H-indazol

Una solución de 3-(5-metoxicarbonil-2-furil)-1H-indazol (2,0 g, 8,3 mmol) y bromuro de bencilo (2,5 ml, 21,0 mmol) en THF (100 ml) se añadió gota a gota mediante un embudo de goteo a una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite: 0,50 g, 12,5 mmol) en THF (200 ml). La mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 20 horas. Se vertió la mezcla en salmuera y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo tres veces con éter y el material orgánico combinado se lavó luego con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió sobre sílice (EtOAc: ciclohexano 1:4) y el producto se recristalizó luego (EtOAc/hexano) para dar un sólido amarillo: pf 137-138 °C; MS (EI) M<sup>+</sup> 332; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 3,97 (s, 3H), 5,67 (s, 2H), 7,03 (d, 1H, J=3,7 Hz), 7,22-7,43 (m, 9H), 8,27 (d, 1H, J=8,1 Hz). Anal. (C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) C, calculado 72,28; encontrado 71,92, H, calculado 4,85; encontrado 4,75, N, calculado 8,43; encontrado 8,39.

### Ejemplo 3

#### 1-Bencil-3-(5-metoxicarbonil-2-furil)-1H-indazol

Se preparó 3-yodo-1H-indazol utilizando el método de Auwers et al. J. Prakt. Chem. 1924, 108, 314: pf 141 - 142 °C, pf lit. 142 °C.

Para preparar 1-bencil-3-yodo-1H-indazol (CFM793), se agitó hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) (0,36 g, NRE, 9,02 mmol) bajo nitrógeno en THF anhidro (10 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se disolvió 3-yodo-1H-indazol (2,0 g, 8,20 mmol) en THF (30 ml) y esta solución se introdujo en el matraz por medio de una jeringuilla. La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C mientras se añadía lentamente al matraz bromuro de bencilo (1,54 g, 9,02 mmol) por medio de una jeringuilla. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después de lo cual se calentó a la temperatura ambiente y se mantuvo a esta temperatura durante 48 horas. Se añadió lentamente agua (20 ml) y la mezcla se vertió luego en salmuera. El producto orgánico se extrajo utilizando acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos en acetato de etilo combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se recristalizó en etanol para dar 1,39 gramos, 52%: pf 54-55 °C; <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 - 7,40 (m, 2H), 7,33 - 7,09 (m, 7H), 5,53 (s, 2H); MS (EI) m/z 334 [M<sup>+</sup>]. Anal. C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>I calculado C, 50,31; H, 3,29; N, 8,39; encontrado C, 51,05; H, 3,25; N, 8,00.

Una solución de 5-bromofuranoato de metilo (0,75 g, 3,66 mmol), hexametildiestaño (1,0 g, 3,05 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (90 mg, 0,078 mmol) en DME (50 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La solución inicial de color ámbar se volvió negra. La solución se dejó enfriar y se filtró y concentró luego a presión reducida. El estannano bruto se purificó por paso a través de un taco de sílice (1:9 EtOAc: ciclohexano) para dar 2-trimetilestannil-5-furanoato de metilo (0,17 g, 19%): <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>); el bajo rendimiento del producto puede ser debido a su presunta volatilidad. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (9 mg, 0,008 mmol) a una solución de 1-bencil-3-yodo-1H-indazol (0,13 g, 0,39 mmol) y 2-trimetilestannil-5-furanoato de metilo (0,17 g, 0,588 mmol) en DME (20 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a la temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía sobre sílice (3:7 EtOAc:ciclohexano) dio el producto como un sólido amarillo ligeramente contaminado (88,6 mg, 69%).

### Ejemplo 4

#### 1-Bencil-3-(5-hidroximetil-2-furil)-1H-indazol

Una solución de 1-bencil-3-(5-metoxicarbonil-2-furil)-1H-indazol en THF (150 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de CaBH<sub>4</sub>.2THF (3,9 gramos, 18,23 mmol) en THF (150 ml) a la temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y se vertió luego lentamente en salmuera. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo tres veces con éter. El material orgánico combinado se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El producto bruto se cromatografió sobre sílice (30-40% EtOAc/ciclohexano) y se recristalizó luego (etanol/agua) para dar el producto como agujas finas de color crema (1,56 g, 86%): pf 112-112,5 °C (pf lit., 108-109 °C); MS (EI) M<sup>+</sup> 304; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 4,76 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 6,50 (d, 1H, J=3,3 Hz), 6,90 (d, 1H, J=3,3 Hz), 7,21-7,40 (m, 8H), 8,08 (d, 1H, J=8,5 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 54,12, 58,53, 108,87, 110,57, 110,59, 122,25, 122,38, 122,50, 127,83, 128,00(2C), 128,72, 129,68(2C), 137,14, 137,53,



141,45, 149,52, 154,88. Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) C, calculado 74,98; encontrado 74,80, H, calculado 5,30; encontrado 5,28, N, calculado 9,20; encontrado 9,15.

#### Ejemplo 5

##### 1-Bencil-3-(5-hidroxicarbonil-2-furil)-1H-indazol

5 Una mezcla de 1-bencil-3-(5-metoxicarbonil-2-furil)-1H-indazol (1,46 g, 4,39 mmol), solución acuosa al 15% de KOH (100 ml) y metanol (100 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución resultante se dejó enfriar y se diluyó luego con agua (300 ml). La solución se acidificó a pH 2 por adición de HCl concentrado, y el precipitado se recogió por filtración a vacío. El sólido blanquecino se lavó con agua y se secó al aire. La recristalización de sólido bruto (EtOH) dio el producto como agujas blanquecinas finas (1,16 g, 83%): pf 205-206,5°C (pf lit. 200-202°C); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) 5,34 (s, 2H), 6,67 (d, 1H, J 3,6 Hz), 6,89-7,00 (m, 7H), 7,08 (m, 2H), 7,89 (d, 1H, J 8,0 Hz); <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) 52,55, 109,06, 110,91, 119,84, 120,91, 121,22, 122,57, 127,49, 127,69(20), 128,02, 128,99(2C), 134,69, 137,40, 140,72, 144,41, 151,75, 159,67; MS (EI) M<sup>-</sup>. Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) C, calculado 73,19; encontrado 73,18, H, calculado 7,17; encontrado 7,16, N, calculado 14,23; encontrado 14,13.

#### Ejemplo 6

##### 1-Bencil-3-(5-hidroxi-aminocarbonil-2-furil)-1H-indazol

15 Una mezcla de 1-bencil-3-(5-hidroxicarbonil-2-furil)-1H-indazol (0,40 g, 1,257 mmol), DMF (catalizador, 2 gotas) y SOCl<sub>2</sub> (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, se retiró el exceso de SOCl<sub>2</sub> a presión reducida y el aceite prácticamente negro se disolvió en DME (8 ml). Una porción de esta solución de cloruro de ácido (2 ml, aprox. 0,314 mmol) se mezcló con una solución de NH<sub>2</sub>OH.HCl (0,20 g, 2,88 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (exceso) en agua (2 ml) y se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante una noche. Se formó un precipitado mientras se agitaba. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo 4 veces con EtOAc. El material orgánico combinado se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para dar el producto bruto (77,4 mg, 74%) como un sólido anaranjado/pardo.

#### Ejemplo 7

##### 1-Bencil-3-(5-hidroxi-aminocarbonil-2-furil)-1H-indazol

25 A una solución de 1-bencil-3-(5-hidroxicarbonil-2-furil)-1H-indazol (0,20 g, 0,63 mmol) y tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (0,21 g, 0,65 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se añadió N-metilpiperidina (1,4 ml) gota a gota a la temperatura ambiente. Se continuó la agitación durante 15 min y se añadió luego NH<sub>2</sub>OH.HCl (44 mg, 0,63 mmol) en forma sólida. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. Se eliminó el exceso de DMF por evaporación rotativa a alto vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, agua, solución acuosa al 10% de HCl, agua, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El sólido bruto se recristalizó (EtOH/agua) para dar el producto (0,118 g, 56%): pf 138 (desc.); <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) 5,75 (s, 2H), 7,13 (d, 1H, J 3,4 Hz), 7,23-7,35 (m, 7 H), 7,48 (t, 1H, J 7,7 Hz), 7,79 (d, 1H, J 8,7 Hz), 8,30 (d, 1H, J 7,9 Hz), 9,18 (b, 1H), 11,27 (b, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (DMSO); MS (EI) M<sup>+</sup>, 333. Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O) C, calculado 64,95; encontrado 65,07, H, calculado 4,88; encontrado 4,73, N, calculado 11,96; encontrado 11,83.

#### Ejemplo 8

##### Ácido 5-(1-bencil-1H-indazol-3-il)-furan-2-carboxílico bencil-hidroxi-amida y ácido 5-(1-bencil-1H-indazol-3-il)-furan-2 carboxílico éster de N-bencil hidroxilamina

40 Se añadió al ácido 1 ml de una solución [(159 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (5 ml)] el dexametorfosfato de O-(azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio 1 ml de una solución [(190,1 mg, 0,5 mmol) en acetonitrilo (5 ml)] y la resina de diisopropil-etilamina (0,3 mmol, ~100 mg) seguido por el cloridrato de N-bencil-hidroxilamina (16 mg, 0,1 mmol). La reacción se calentó a 50° durante 4 horas. La reacción se dejó enfriar y se filtró. Se añadió anhídrido tetrafluoroftálico (66 mg, 0,3 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. Se añadió agua (1 gota) y la reacción se sacudió durante una hora. Se añadió resina de tetraalquilamonio-poliestireno, PS-carbonato, Argonaut Technologies (500 mg, ~1,5 mmol) y la mezcla se sacudió durante 24 horas. Se separó la resina por filtración y se eliminó el disolvente en el evaporador rotativo, 31,1 mg. LCMS (columna C18, 0,1% ácido trifluoroacético, acetonitrilo/agua) electropulverización. m/z 423,42 a 1,69 min y m/z 424 a 3,58 min.

#### Ejemplos 9 a 45

Los compuestos siguientes se prepararon por la técnica expuesta en el Ejemplo 8. La síntesis se confirmó por datos LCMS.

Ejemplo	Compuesto
9	Ácido 2-bencil-5- <i>terc</i> -butil-2H-pirazol-3-carboxílico fenilamida
10	Ácido 2-bencil-5- <i>terc</i> -butil-2H-pirazol-3-carboxílico bencilamida
11	Ácido 1-(4-cloro-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico fenilamida
12	Ácido 5- <i>terc</i> -Butil-2-(2,4-dicloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (4-metoxi-fenil)-amida
13	Ácido 2-etil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-carboxílico (4-cloro-fenil)-amida
14	Ácido (S)-5- <i>terc</i> -butil-2-(2,4-dicloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (4-cloro-fenil)-amida
15	Ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-(2,4-dicloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico fenetil-amida
16	Ácido (S)-2-etil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-carboxílico fenetil-amida
17	Ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-(2,4-dicloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico fenilamida
18	Ácido 5- <i>terc</i> -Butil-2-(2,4-dicloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico bencilamida
19	Ácido 1-(4-cloro-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (4-dimetilamino-fenil)-amida
20	Ácido 1-(4-cloro-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (4- <i>terc</i> -butil-fenil)-amida
21	Ácido 2- <i>terc</i> -butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (4- <i>terc</i> -butil-fenil)-amida
22	Ácido 2- <i>terc</i> -butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (3,4-dicloro-fenil)-amida
23	Ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (3,4-dicloro-fenil)-amida
24	Ácido 2-bencil-5- <i>terc</i> -butil-2H-pirazol-3-carboxílico (3,4-dicloro-fenil)-amida
25	Ácido 2-bencil-5- <i>terc</i> -butil-2H-pirazol-3-carboxílico (4- <i>terc</i> -butil-fenil)-amida
26	Ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (4- <i>terc</i> -butil-fenil)-amida
27	Ácido 2-bencil-5- <i>terc</i> -butil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-dimetilamino-fenil)-amida
26	Ácido 2-bencil-5- <i>terc</i> -butil-2H-pirazol-3-carboxílico (3-oxazol-5-il-fenil)-amida
29	Ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (3-oxazol-5-il-fenil)-amida
30	Ácido 1-(4-cloro-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (5- <i>terc</i> -butil-isoxazol-3-il)-amida
31	Ácido 2- <i>terc</i> -butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-fenilcarbamoil-fenil)-amida
32	Ácido 2-bencil-5- <i>terc</i> -butil-2H-pirazol-3-carboxílico (3-fenilcarbamoil-fenil)-amida
33	Ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (3-fenilcarbamoil-fenil)-amida
34	Ácido 2-bencil-5- <i>terc</i> -butil-2H-pirazol-3-carboxílico (6-cloro-piridin-3-il)-amida
35	Ácido 1- <i>terc</i> -butil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (6-cloro-piridin-3-il)-amida
36	Ácido 1- <i>terc</i> -butil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (4-acetilamino-fenil)-amida
37	Ácido 1- <i>terc</i> -butil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (3-benciloxi-piridin-2-il)-amida
38	Ácido 5-metil-1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-3-carboxílico (4-acetilamino-fenil)-amida
39	Ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-(2,4-dicloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (4-acetilamino-fenil)-amida
40	Ácido 2-etil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-carboxílico (4-acetilamino-fenil)-amida
41	Ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-(2,4-dicloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (4-(piridin-3-il) tiazol-2-il)-amida
42	Ácido 2-etil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-carboxílico (4-(piridin-3-il) tiazol-2-il)-amida
43	Ácido 2-bencil-5- <i>terc</i> -butil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-acetilamino-fenil)-amida
44	Ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-(piridin-3-il) tiazol-2-il)-amida
45	Ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico [3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-amida

#### Ejemplo 46

#### 5 [N-Etil-(4-aminobutil)]-1-bencilindazol

Una solución de (3-cloropropil)indazol (Sasakura et al, Synth. Comm., 18, pág. 259 (1988)) (750 mg, 3,75 mM) en dimetilformamida (25 ml) se agitó a la temperatura ambiente y se añadió cianuro de sodio (370 mg, 7,5 mM) en una sola porción. La mixtura resultante se calentó a 90 °C durante 4 horas. Se eliminó a vacío la dimetilformamida y el

residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Las materias orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. La cromatografía en columna (acetato de etilo/ciclohexano, 1:1) proporcionó 3-(3-cianopropil)indazol como un aceite claro (3,21 g, 83%). <sup>1</sup>NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,75 (1H, d, *J* 8Hz), 7,40-7,50 (2H, m), 7,20 (1H, t, *J* 8Hz), 3,18 (2H, t, *J* 6Hz), 2,58 (2H, t, *J* 6Hz), 2,20-2,30 (2H, m), *M/z* = 187 (Cl).

5 Una solución de este compuesto (187 mg, 1 mM) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 45 mg, 1,1 mM) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a 0 °C. Después de 10 minutos, se añadió bromuro de bencilo (0,13 ml, 188 mg, 1,1 mM) y la mixtura se agitó a 0 °C durante 30 min y se dejó calentar luego a la temperatura ambiente, después de lo cual se dejó en agitación durante una noche. Se añadió agua (2 ml) y se eliminó el tetrahidrofurano a vacío. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo, y las materias orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. La cromatografía en columna (acetato de etilo/ciclohexano, 1:4) proporcionó 1-bencil-3-(3-cianopropil)indazol como un aceite amarillo viscoso (180 mg, 63%). <sup>1</sup>NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,70 (1H, d, *J* 8Hz), 7,10-7,40 (8H, m), 3,15 (2H, t, *J* 6Hz), 2,58 (2H, t, *J* 6Hz), 2,20-2,30 (2H, m).

15 Una solución de 1-bencil-3-(3-cianopropil)indazol (100 mg, 0,35 mM) en etanol (10 ml) se agitó a la temperatura ambiente y se añadió níquel Raney (aprox. 100 mg, peso húmedo). La suspensión resultante se calentó a 65°C y se añadió cuidadosamente hidrato de hidracina (0,1 ml, 87 mg). La mixtura se agitó a 70 °C durante 2 horas más, se enfrió luego y se filtró a través de celita. Se eliminó el disolvente a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (cloroformo/metanol 9:1) para dar el producto del título como un aceite claro (25 mg, 26%).

20 <sup>1</sup>NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,60 (1H, d, *J* 8Hz), 6,95-7,25 (8H, m), 5,45 (2H, s), 2,92 (2H, t, *J* 6Hz), 2,50-2,60 (4H, t, *J* 6Hz), 2,15 (1H, bs), 1,75 (2H, m), 1,55 (2H, m), 1,00 (3H, t, *J* 6Hz), *M/z* = 307 (EI). Encontrado C, 74,73; H, 8,16; N, 12,80; C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>·0,8 H<sub>2</sub>O requiere: C, 74,67; H, 8,28; N, 13,07.

#### Ejemplo 47

##### 1-Bencil-3-[N-(2-N,N-dimetilaminoetil)carboxamido]indazol

25 A una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite, 55 mg, 1,22 mM) en THF seco (10 ml), que se mantenía en agitación a 0 °C, se añadió una solución de indazol-3-carboxilato de metilo (von Auwers et al, Ber., 52, pág. 1345 (1919), 210 mg, 1,22 mM) en THF seco (10 ml). Después de 10 min se añadió bromuro de bencilo (0,15 ml, 1,22 mM) y la solución se dejó en agitación a la temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (2 ml) y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. La cromatografía en columna (acetato de etilo/ciclohexano 1:4) proporcionó 1-bencil-indazol-3-carboxilato de metilo como un polvo amarillo (250 mg, 77%). Pf 181 °C. <sup>1</sup>NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,15 (1H, d, *J* 8Hz), 7,10-7,30 (8H, m), 5,60 (2H, s), 3,95 (3H, s), *M/z* = 266 (EI). Encontrado C, 72,17; H, 5,20; N, 10,50; C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> requiere: C, 72,18; H, 5,26; N, 10,53.

35 Una suspensión de 1-bencil-indazol-3-carboxilato de metilo (400 miligramos, 1,5 mM) en hidróxido de sodio (1N, 10 ml) se calentó a 80 °C durante 2 horas para dar una solución clara. La solución enfriada se lavó con acetato de etilo y la capa acuosa se ajustó luego a pH 5 con ácido clorhídrico 1N. Se extrajo ácido 1-bencil-indazol-3-carboxílico en acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó luego para dar un polvo blanco (310 mg, 82%). Pf 169-171°C.

<sup>1</sup>NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,28 (1H, d, *J* 8Hz), 7,20-7,50 (8H, m), 5,70 (2H, s), *M/z* = 252 (EI). Encontrado C, 70,80; H, 4,71; N, 10,91; C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> requiere: C, 71,43; H, 4,76; N, 11,11.

40 Una solución de ácido 1-bencil-indazol-3-carboxílico (25,2 mg, 0,1 mM) en acetonitrilo (10 ml) se agitó y se añadió HATU (38 mg, 0,1 mM). Se añadió resina DIPEA (0,3 mM, 80 mg) seguida por N,N-dimetil-etilendiamina (8,8 mg, 0,1 mM). La mixtura resultante se calentó a 50 °C durante 5 horas. Se añadió anhídrido tetrafluorotálico (66 mg, 0,3 mM) y la mixtura se agitó durante 24 horas más. Se añadió resina de carbonato (630 mg, 2,0 mM) y se continuó agitando durante 48 horas, después de lo cual se filtró la mixtura a través de una columna corta de sílice para dar, después de evaporación a vacío, el compuesto del título como un aceite viscoso (17 mg, 53%).

45 <sup>1</sup>NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,50 (1H, d, *J* 8Hz), 7,20-7,50 (8H, m), 5,70 (2H, s), 3,70 (2H, m), 2,68 (2H, m), 2,40 (6H, s), *M/z* = 323 (EI+ve, LC/MS in TFA). Encontrado C, 70,65; H, 6,98; N, 17,16; C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> requiere: C, 70,81; H, 6,83; N, 17,39.

#### Ejemplo 48

50 **Ácido indazol-3-carboxílico**

Se añadió isatina (10 g, 0,067 mol) a una solución de NaOH (2,8 g, 0,07 mol) en agua (44 ml) a 50 °C. La solución clara agitada se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de nitrito de sodio (4,69 g, 0,067 mol) en agua (17 ml) y se continuó agitando. Una solución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (12,9 g) en H<sub>2</sub>O (136 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción de tal manera que el cuentagotas estaba situado por debajo del nivel de la mezcla de reacción. Se continuó agitando durante 15 min y se añadió una solución enfriada de cloruro de estaño (II) dihidratado (36,7 g, 0,16 mol) en HCl concentrado (58 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó durante una hora y el sólido anaranjado se filtró y se calentó luego en H<sub>2</sub>O a 100°C. Los sólidos insolubles se eliminaron por filtración y el producto cristalizó de la solución proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (3,4 g, 31%). Pf 261-263°C d, lit. 260-261 °C v. Auwers, Dereser Chem. Ber. 1919, 52, 1343, <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7,26-7,31 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,63-7,66 (m, 1H), 8,08-8,10 (m, 1H), 12,95 (s, 1H), 13,80(s, 1H), MS(EI) *m/z* 162 [M<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 49

##### Ácido indazol-3-carboxílico éster metílico

Se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (1 ml) a una solución de ácido indazol-3-carboxílico (2,0 g, 12 mmol) en MeOH (40 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, se eliminó el MeOH a presión reducida y el residuo se repartió entre dietil-éter (100 ml) y H<sub>2</sub>O (100 ml). Se añadió solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml) y se separó la capa de dietil-éter. La capa acuosa se extrajo ulteriormente con 2 × 200 ml de dietil-éter. Los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a presión reducida, después de lo cual se recristalizó el sólido en ciclohexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (1,29 g, 61%), pf 158-159°C, lit. 168-169 °C v. Auwers, Dereser Chem. Ber. 1919, 52, 1343, <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 4,09 (s, 3H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,46-7,52 (m, 1H), 7,71-7,74 (m, 1H), 8,23-8,26 (m, 1H), 12,03 (s, 1H), MS(EI) *m/z* 176 [M<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 50

##### Ácido 1-bencilindazol-3-carboxílico éster metílico

Se añadió hidruro de sodio (0,37 g, 60%, 9,3 mmol) a una solución de ácido indazol-3-carboxílico éster metílico (1,5 g, 8,5 mmol) en THF seco (50 ml) a 0 °C. Se añadió luego bromuro de bencilo (1,53 g, 9,3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 8 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre solución saturada de NaCl (100 ml) y se extrajo con 3 × 200 ml de dietil-éter. Los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía flash utilizando ciclohexano/acetato de etilo (70:30) y se recristalizó en ciclohexano/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,89 g, 84 %), pf 72-73 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 4,07 (s,3H), 5,72 (s, 2H), 7,22-7,40 (m, 8H), 8,24-8,27(m, 1H), MS(EI) *m/z* 266 [M<sup>+</sup>]. Anal. Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C, 72,17; H, 5,30; N, 10,52. Encontrado: C, 72,12; H, 5,15; N, 10,85.

#### Ejemplo 51

##### 1-Bencil-3-[3-aminometil-1,2,4-oxadiazol-5-il] indazol

Se añadió una solución de cloridrato de aminoacetonitrilo (0,5 g, 5,4 mmol) y sodio (0,124 g, 5,4 mmol) en MeOH (15 ml) a una solución de cloridrato de hidroxilamina (0,37 g, 5,4 mmol) y sodio (0,124 g, 5,4 mmol) en MeOH. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 4 horas, se filtró luego y se concentró a presión reducida. El material bruto se recogió en THF seco (30 ml), se añadió hidruro de sodio (0,114 g, 60%, 2,86 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Se añadió ácido 1-bencilindazol-3-carboxílico éster metílico (0,25 g, 0,938 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Se eliminó el THF a presión reducida y el residuo se repartió entre cloroformo (100 ml) y H<sub>2</sub>O (100 ml). Se separó la capa de cloroformo y la capa acuosa se extrajo ulteriormente con 2 × 100 ml de cloroformo. Los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía flash utilizando cloroformo/MeOH (95:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,264 g, 92%). Pf 118-119 °C, <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1,68 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 5,77 (s, 2H), 7,30-7,47 (m, 8H), 8,32-8,35 (m, 1H), MS(EI) *m/z* 305 [M<sup>+</sup>]. Anal. Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O: C, 66,87; H, 4,95; N, 22,94. Encontrado: C, 67,00; H, 4,82; N, 22,97.

#### Ejemplo 52

##### 1-Bencil-3-[3-(N,N-dimetilaminometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il] indazol

Se añadió cloridrato de hidroxilamina (1,24 g, 17,8 mmol) a una solución de sodio (0,64 g, 26 mmol) en MeOH (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 min, se añadió luego dimetilaminoacetonitrilo (1,5 g, 17,8 mmol) en MeOH (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 días más. Se eliminó el sólido por

5 filtración y se concentró el líquido a presión reducida. El material bruto se recogió en THF seco (100 ml), se añadió hidruro de sodio (0,114 g, 60%, 2,86 mmol) y la mixtura de reacción se calentó a 50 °C. Se añadió ácido 1-bencilindazol-3-carboxílico éster metílico (0,25 g, 0,938 mmol) y la mixtura de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Se eliminó el THF a presión reducida y el residuo se repartió entre cloroformo (100 ml) y H<sub>2</sub>O (100 ml). Se separó la capa clorofórmica, y la capa acuosa se extrajo ulteriormente con 2 × 100 ml de cloroformo. Los extractos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El compuesto bruto se purificó por cromatografía flash utilizando cloroformo/MeOH (97,5:2,5) para proporcionar el compuesto del título (0,151 g, 48%) como un sólido amarillo. Pf 93-95 °C. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 2,40 (s, 6H), 3,77 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 7,19-7,37 (m, 8H), 8,27-8,30 (m, 2H), MS(FAB) *m/z* 334 [M+H]<sup>+</sup>. HRMS Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O: 334,1668. Encontrado: 334,1655 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 53

#### Ensayo biológico

15 Se investigó la eficacia de los compuestos de la presente invención como bloqueadores de los canales de sodio en un ensayo que medía en qué grado inhiben los mismos el flujo de guanidina marcada con [<sup>14</sup>C] a través de los canales de sodio, como se describe en Pauwels, P.J. Leysen, J.E., Laduron, P.M. "[<sup>3</sup>H] Batrachotoxinin A 20- $\alpha$ -benzoate binding to sodium channels in rat brain: characterization and pharmacological significance". Eur. J. Pharmacol., 1986, 124, 291-298. Los datos se presentan a continuación en la Tabla 1, expresados como valores CI<sub>50</sub> en  $\mu$ M.

Tabla 1

Compuesto	Ejemplo No.	Flujo de Guanidina
1-Bencil-3-(5-hidroximetil-2-furil)-1H-indazol	4	17
1-Bencil-3-(5-metoxycarbonil-2-furil)-1H-indazol	3	15,5
1-Bencil-3-[3-aminometil-1,2,4-oxadiazol-5-il]indazol	51	22,4
1-Bencil-3-(5-hidroxi laminocarbonil-2-furil)-1H- 6 indazol		30,9
1-Bencil-3-[3-(N,N-dimetilaminometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]indazol	52	33,9
Ácido 2-bencil-5- <i>terc</i> -butil-2H-pirazol-3-carboxílico N'-(3-clorofenilcarbamoil) hidracida		5,8
2-[5-[5- <i>terc</i> -Butil-2-(4-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-il]-4-metil-4H-[1,2,4] triazol-3-ilsulfanil]-1-(4-cloro-fenil)-etanona		4,6
3-Bencilsulfanil-5-[5- <i>terc</i> -butil-2-(4-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-il]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol		12,3
Ácido 2-bencil-5- <i>terc</i> -butil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-cloro-fenil)-amida		4,4
[N-Etil-(4-aminobutil)]-1-bencilindazol	46	15,5
1-Bencil-3-[N-(2-N,N-dimetilaminoetil) carboxamido]indazol	47	63,01
Ácido 5-(1-bencil-1H-indazol-3-il)-furan-2-carboxílico bencil-hidroxi-amida Y ácido 5-(1-bencil-1H-indazol-3-il)-furan-2-carboxílico N-bencilhidroxilamina éster	8	3,9
Ácido 2-bencil-5- <i>terc</i> -butil-2H-pirazol-3-carboxílico fenilamida	9	<9
Ácido 2-bencil-5- <i>terc</i> -butil-2H-pirazol-3-carboxílico bencilamida	10	7
Ácido 1-(4-cloro-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico fenilamida	11	18
Ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-(2,4-dicloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico(4-metoxi-fenil)-amida	12	<9
Ácido 2-etil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-carboxílico (4-cloro-fenil)-amida	13	17

Compuesto	Ejemplo No.	Flujo de Guanidina
Ácido (S)-5- <i>terc</i> -butil-2-(2,4-dicloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (4-cloro-fenil)-amida	14	29
Ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-(2,4-dicloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico fenetil-amida	15	10
Ácido (S)-2-etil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-carboxílico fenetil-amida	16	13
Ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-(2,4-dicloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico fenilamida	17	10
Ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-(2,4-dicloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico bencilamida	18	9
Ácido 1-(4-cloro-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (4-dimetilamino-fenil)-amida	19	5
Ácido 1-(4-cloro-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (4- <i>terc</i> -butil-fenil)-amida	20	20
Ácido 2- <i>terc</i> -butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (4- <i>terc</i> -butil-fenil)-amida	21	<9
Ácido 2- <i>terc</i> -butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (3,4-dicloro-fenil)-amida	22	<9
Ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (3,4-dicloro-fenil)-amida	23	<9
Ácido 2-bencil-5- <i>terc</i> -butil-2H-pirazol-3-carboxílico (3,4-dicloro-fenil)-amida	24	<9
Ácido 2-bencil-5- <i>terc</i> -butil-2H-pirazol-3-carboxílico (4- <i>terc</i> -butilfenil)-amida	25	18
Ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (4- <i>terc</i> -butil-fenil)-amida	26	<9
Ácido 2-bencil-5- <i>terc</i> -butil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-dimetilamino-fenil)-amida	27	<9
Ácido 2-bencil-5- <i>terc</i> -butil-2H-pirazol-3-carboxílico (3-oxazol-5-il-fenil)-amida	28	<9
Ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (3-oxazol-5-il-fenil)-amida	29	9
Ácido 1-(4-cloro-fenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (5- <i>terc</i> -butil-isoxazol-3-il)-amida	30	15
Ácido 2- <i>terc</i> -butil-5-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-fenilcarbamoil-fenil)-amida	31	22
Ácido 2-bencil-5- <i>terc</i> -butil-2H-pirazol-3-carboxílico (3-fenilcarbamoil-fenil)-amida	32	22
Ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (3-fenilcarbamoil-fenil)-amida	33	22
Ácido 2-bencil-5- <i>terc</i> -butil-2H-pirazol-3-carboxílico (6-cloro-piridin-3-il)-amida	34	<9
Ácido 1- <i>terc</i> -butil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (6-cloro-piridin-3-il)-amida	35	5
Ácido 1- <i>terc</i> -butil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (4-acetilamino-fenil)-amida	36	23
Ácido 1- <i>terc</i> -butil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (3-benciloxi-piridin-2-il)-amida	37	<9
Ácido 5-metil-1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-3-carboxílico (4-acetilamino-fenil)-amida	38	14
Ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-(2,4-dicloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (4-acetilamino-fenil)-amida	39	24
Ácido 2-etil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-carboxílico (4-acetilamino-fenil)-amida	40	<9
Ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-(2,4-dicloro-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (4-(piridin-3-il) tiazol-2-il)-amida	41	14
Ácido 2-etil-5-tiofen-2-il-2H-pirazol-3-carboxílico (4-(piridin-3-il) tiazol-2-il)-amida	42	<9
Ácido 2-bencil-5- <i>terc</i> -butil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-acetilamino-fenil)-amida	43	16
Ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-(piridin-3-il) tiazol-2-il)-amida	44	<9
Ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico [3-(4-metoxi-bencil)-[1,2,4]oxa-diazol-5-il]-amida	45	19
3-(Benciltio)-5-(1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-semihidrato		20

Compuesto	Ejemplo No.	Flujo de Guanidina
5-[3-(terc-Butil)-1-(3-metilbencil)pirazol-5-il]-4-ciclohexil-1,2,4-triazol-3-tiol		<9
5-[3-terc-Butil-1-(2,4-diclorobencil)pirazol-5-il]-4-metiltriazol-3-tiol		<9
2-([5[3-(terc-Butil)-1-(3-metilbencil)-1H-pirazol-5-il]-4-ciclohexil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)-acetato de etilo		<9
3-[3-(terc-Butil)-1-(2,4-diclorobencil)-1H-pirazol-5-il]-4-fenil-5-(prop-2-iniltio)-4H-1,2,4-triazol		18
3-Bencilulfanil-5-[5-terc-butil-2-(4-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-il]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol		12
Ácido 2-bencil-5-terc-butil-2H-pirazol-3-carboxílico p-tolilamida		2
Ácido 2-bencil-5-terc-butil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-bromo-3-cloro-fenil)-amida		3
Ácido 1-terc-butil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (4-terc-butil-fenil)-amida		6
Ácido 5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-cloro-fenil)-amida		6
Ácido 5-terc-butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-terc-butil-fenil)-amida		2
Ácido 5-metil-2-(4-metil-bencil)-2H-pirazol-3-carboxílico (3-trifluorometil-fenil)-amida		6
Ácido 5-metil-1-(4-metil-bencil)-1H-pirazol-3-carboxílico fenilamida		23
Ácido 1-(2,6-Dicloro-bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico m-tolilamida		7
2-[5-[5-terc-Butil-2-(4-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-il]-4-metil-4H-[1,2,4] triazol-3-ilsulfanil]-1-fenil-etanona		19,5
1-[5-[5-terc-Butil-2-(4-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-il]-4-metil-4H-[1,2,4] triazol-3-ilsulfanil]-3,3-dimetil-butan-2-ona		13
Ácido 2-Bencil-5-terc-butil-2H-pirazol-3-carboxílico N <sup>1</sup> -(3-trifluorometilfenilcarbamoil)hidracida		0,5

#### Ejemplo 54

El efecto neuroprotector de los compuestos de la invención sobre el nervio óptico se evaluó como sigue.

#### Métodos

##### 5 Patología del nervio óptico.

Se cortaron nervios ópticos de ratas Wistar adultas (que pesaban 240-280 g) después de decapitación. Los mismos comprendían longitudes de nervio (de aproximadamente 9 mm de largo cada una) que se extendían desde inmediatamente detrás del globo ocular hasta exactamente frente al quiasma óptico. Los nervios se incubaron en matraces Erlenmeyer (de 50 ml de capacidad) que contenían 20 ml de una solución CSF artificial (aCSF) compuesta de (mM): NaCl (120), KCl (2,0), CaCl<sub>2</sub> (2,0), NaHCO<sub>3</sub> (26), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1,18), MgSO<sub>4</sub> (1,19) y glucosa (11), que se gaseó continuamente con 95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub>. Los matraces se mantuvieron en un baño de agua en agitación a 37 °C.

Después de 1-2 horas de preincubación en aCSF, los nervios de test recibieron el donante de NO, PAPA/NO (1 mM) durante 2 horas o se impuso OGD por transferencia de los nervios durante una hora a una solución de aCSF que carecía de glucosa y se gasearon con 5% de CO<sub>2</sub> en N<sub>2</sub>. Después de ello, se dejó que los nervios se recuperaran durante un periodo de 90 min en aCSF. Los fármacos protectores supuestos estaban presentes desde 15 min antes hasta 15 min después de la exposición a NO u OGD.

Los nervios se fijaron luego durante 2 horas en una mixtura de paraformaldehído al 4% y aldehído glutárico al 2,5% en tampón de fosfato 0,1 M (pH 7,4), y se fijaron posteriormente con tetróxido de osmio al 1% durante una hora. Después de deshidratación, los tejidos se incrustaron en resina Durcupan. Se tiñeron secciones semidelgadas (1 µm) con cierta cantidad de azul de toluidina.

Para cuantificar la magnitud de la patología axonal bajo el microscopio óptico, se midió el grado de distensión de los perfiles axónicos utilizando un sistema de análisis de imágenes como se ha descrito previamente (Garthwaite et al., (1999), Neuroscience, 94, 1219-1230). Los datos se expresan como número medio de axones mayores que 2,5  $\mu\text{m}$  de diámetro por  $10^4 \mu\text{m}^2$  ( $\pm$  S.E.M.) en campos de 5-39 nervios.

## 5 Ensayo de aflujo de guión guanidinio

### Resultados

#### 1. Protección del nervio óptico

10 El examen histológico demostró que NO causaba degeneración axonal extensa. La morfometría cuantitativa del índice de axonopatía (la densidad de axones de diámetro mayor que 2,5  $\mu\text{m}$ ) indicaba un aumento de 10 veces sobre los nervios de control (Tabla 2). La patología era eliminada por el bloqueador clásico de los canales de sodio tetrodotoxina, y por BW619C89, un inhibidor neuroprotector de los canales de sodio. Un compuesto de la invención (3-(5'-hidroximetil-2-furil)-1-bencilindazol) era tan eficaz como estos otros dos agentes.

15 Se realizaron también tests para determinar si el compuesto de la invención podría proteger también contra el deterioro axonal causado por privación grave de oxígeno y glucosa (OGD). Como se indica en la Tabla 2, este procedimiento daba como resultado un índice de axonopatía algo mayor que la inducida por NO y, tanto B W619C89 como el compuesto de la invención eran capaces de proteger en un grado equivalente.

**Tabla 2**

Tratamiento	Índice de Axonopatía	n
Ninguno	23 $\pm$ 3	9
PAPA/NO (1 mM)	226 $\pm$ 22	10
+ Tetrodotoxina (1 $\mu\text{M}$ )	17 $\pm$ 4	4
+ BW619C89 (100 $\mu\text{M}$ )	26 $\pm$ 3	4
+Compuesto de la invención (30 $\mu\text{M}$ )	24 $\pm$ 4	7
OGD	260 $\pm$ 6	4
+BW619C89 (100 $\mu\text{M}$ )	53 $\pm$ 5	3
+ Compuesto de la invención	72 $\pm$ 15	3

## 20 Ejemplo 55

Se realizó un ensayo ulterior para evaluar el efecto neuroprotector de los compuestos de la invención sobre el nervio óptico como sigue.

### Preparación

25 Se cortaron nervios de ratas Wistar macho (que pesaban 300-350 g) después de sacrificio por  $\text{CO}_2$  y decapitación. Cada par de nervios se transfirió a 20 ml de CSF artificial (aCSF) a 10  $^\circ\text{C}$ :

NaCl 120 mM, KCl 2 mM,  $\text{CaCl}_2$  2 mM,  $\text{NaHCO}_3$  26 mM,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  1,18 mM,  $\text{MgSO}_4$  1,19, glucosa 11 mM,

y se gasearon luego con 95%  $\text{O}_2$ /5%  $\text{CO}_2$  en un baño de agua en agitación a 37  $^\circ\text{C}$ .

Una vez que se hubieron cortado todos los nervios, se distribuyeron los mismos aleatoriamente ( 2 nervios por matraz) y se dejaron incubar durante aprox. una hora.

## 30 Privación de Oxígeno y Glucosa

Después de la incubación, se añadieron concentraciones relevantes de los compuestos y se continuó el gaseado durante 15 min más. Se introdujo luego OGD por transferencia de los nervios a un aCSF que carecía de glucosa (+



compuesto) y gaseado con 5% de CO<sub>2</sub> en N<sub>2</sub> durante una hora. Los nervios de control (control positivo + fármaco) se transfirieron a aCSF normal y se sometieron a gaseado con O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> durante el mismo intervalo.

Todos los nervios se sometieron luego nuevamente a gaseado con O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> y tratamiento con aCSF normal (+ compuesto). Después de 15 min, se transfirieron los nervios a aCSF normal (-compuesto) durante 75 min más.

- 5 Se calentó una cantidad suficiente de aCSF y se añadió IBMX (22 mg/100 ml), dejando que se disolviera (aprox. una hora).

#### Acumulación de GMP cíclico

- 10 Se determinó el efecto neuroprotector de los compuestos de la invención estableciendo la cantidad de acumulación de cGMP en los nervios. Para hacer esto, se transfirieron todos los nervios a aCSF que contenía IBMX durante 10 min. Pasado este tiempo, se expusieron luego los nervios a 100 µM de DEA/NO durante 5 min, y se desactivaron luego en 200 µl de tampón hipotónico hirviendo. Se midieron luego los contenidos de proteínas y cGMP.

Ejemplo:

Matraz	Título	± OGD	Cantidad de Compuesto (disuelto en DMSO)	[DEA/NO]
1	Control	-	-	100iM
2	OGD	+	-	100iM
3	OGD + 1iM comp.	+	20il compuesto 1mM	100iM
4	OGD + 3iM comp.	+	20il compuesto 3mM	100iM
5	OGD + 10iM comp.	+	20il compuesto 10mM	100iM
6	OGD + 30iM comp.	+	20il compuesto 30mM	100iM
7	OGD + 100iM comp.	+	20il compuesto 100mM	100iM
8	OGD + 1iM TTX	+	20il citrato TTX 1mM	100iM

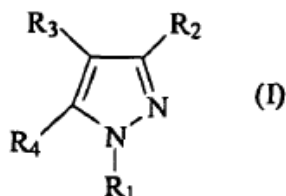
#### Resultados

- 15 La tabla siguiente presenta los resultados alcanzados con 30 µM de cada fármaco. Los resultados se dan en términos del % de protección alcanzado. Éstos se derivaron por comparación de la protección alcanzada por cada fármaco con la alcanzada por TTX. Por supuesto, podría esperarse que TTX proporcionara una protección sustancialmente completa contra la agresión por OGD en este ensayo, dado que el mismo apaga totalmente la actividad de los canales de sodio.

Compuesto	%Protección alcanzada
Ácido 2-bencil-5- <i>terc</i> -butil-2H-pirazol-3-carboxílico p-tolilamida	66
Ácido 1- <i>terc</i> -butil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico (4- <i>terc</i> -butil-fenil)-amida	39
Ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (4-cloro-fenil)-amida	62
Ácido 5- <i>terc</i> -butil-2-metil-2H-pirazol-3-carboxílico (4- <i>terc</i> -butil-fenil)-amida	18
Ácido 1-(2,6-dicloro-bencil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico m-tolilamida	29
2-[5-[5- <i>terc</i> -Butil-2-(4-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-il]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil]-1-fenil-etanona	18
Ácido 2-bencil-5- <i>terc</i> -butil-2H-pirazol-3-carboxílico N'-(3-clorofenilcarbamoil) hidracida	12
2-[5-[5- <i>terc</i> -Butil-2-(4-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-il]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-sulfanil]-1-(4-cloro-fenil)-etanona	19
3-Bencilsulfanil-5-[5- <i>terc</i> -butil-2-(4-fluoro-bencil)-2H-pirazol-3-il]-4-metil-4H-[1,2,4] triazol	72

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o la prevención de glaucoma de tensión normal, esclerosis múltiple, una enfermedad de las neuronas motoras, derrame cerebral, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o dolor,



caracterizada porque en la misma:

- R<sub>1</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo);
- 10 - R<sub>2</sub> es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo o -XR en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo y R es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, o R<sub>2</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo o -COR, -CONR'R'' o -CO<sub>2</sub>R' en donde cada R' y R'' es igual o diferente y se selecciona de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros y R se selecciona de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros; y
- 15 - o bien R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un grupo fenilo, o R<sub>3</sub> es hidrógeno y R<sub>4</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -CONR'-NR''COR, -CONR'-NR''CS-R, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -CONR'-NR''CO-NR'''R'''' o -CONR'-NR''CS-NR'''R''''', en donde cada R es igual o diferente y se selecciona de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo) y heteroarilo de 5 a 10 miembros, y cada uno de R', R'', R''' y R'''' es igual o diferente y se selecciona de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo) y heteroarilo de 5 a 10 miembros,

estando dichos grupos y restos arilo y heteroarilo insustituídos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo e Y es un grupo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniltio, -OR, -SR, -COR', -CO<sub>2</sub>' (sic), -CONR'''R''''', -NR'''R''''', -R''-CO-R', -S-X-COR', -O-X-COR', -S-X-CO<sub>2</sub>R', y -O-X-CO<sub>2</sub>R', en donde R es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo e Y es un grupo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, R' se selecciona de R, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo y C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, R'' se selecciona de R' e hidrógeno, R''' y R'''' son iguales o diferentes y se seleccionan de R', hidrógeno e hidroxilo y R' es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, estando los restos arilo, heteroarilo, carbocíclico y heterocíclico en dichos sustituyentes insustituídos o sustituidos con uno o más sustituyentes adicionales insustituídos seleccionados de halógeno, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcoxi y -NR'R'' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

estando dichos grupos carbocíclico y heterocíclico insustituídos o sustituidos con hasta 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniltio, -OR, -SR, -COR', -CO<sub>2</sub>R'', -CONR'''R''''', -NR'''R''''', -S-X-COR' y -O-X-COR' en donde R es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo e Y es un grupo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, R' se selecciona de R, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo y C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, R'' se selecciona de R' e hidrógeno, R''' y R'''' son iguales o diferentes y se seleccionan de R', hidrógeno e hidroxilo y R' es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, estando los restos arilo, heteroarilo, carbocíclico y heterocíclico en dicho sustituyente insustituídos o sustituidos con uno o más sustituyentes adicionales insustituídos seleccionados de halógeno, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcoxi y -NR'R'' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

estando dichos grupos o restos alquenilo y alquinilo insustituídos o sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi y -NR'R", en donde R' y R" son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; y

5 estando dichos grupos y restos alquilo insustituídos o sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi y -NR'R", en donde R' y R" son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, o con 1, 2 ó 3 sustituyentes halógeno.

2. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en el mismo:

10 - dichos sustituyentes en dichos grupos y restos arilo y heteroarilo se seleccionan de halógeno, -SH, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-(heteroarilo de 5 a 10 miembros), nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniltio, -OR, -SR, -COR', -CO<sub>2</sub>R", -CONR""R""", -NR""R""", -NR"-CO-R', -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-CO-R' y -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-CO<sub>2</sub>R', en donde R es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo), R' se selecciona de R y C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, R" se selecciona de R' e hidrógeno, R"" y R"" son iguales o diferentes y se seleccionan de R', hidrógeno e hidroxilo, y R' es arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo;

15 - dichos sustituyentes en dichos grupos y restos carbocíclico y heterocíclico se seleccionan de halógeno, -SH, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniltio, -OR, -SR, -COR', -CO<sub>2</sub>R", -CONR""R""", -NR""R""" y -S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-CO-R', en donde R es arilo o -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo), R' se selecciona de R y C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, R" se selecciona de R' e hidrógeno, R"" y R"" son iguales o diferentes y se seleccionan de R', hidrógeno e hidroxilo, y R' es arilo o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; y

20 - dichos sustituyentes en dichos grupos y restos alquilo, alquenilo y alquinilo se seleccionan de halógeno, hidroxilo, NMe<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> y OMe.

3. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 caracterizado porque en el mismo R<sub>1</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, fenilo o bencilo.

25 4. Un compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en el mismo R<sub>2</sub> es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, -CONR'R" o -CO<sub>2</sub>R' en donde R' y R" son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros.

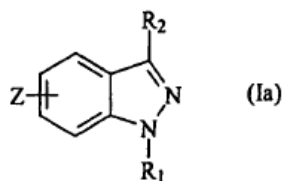
30 5. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque en el mismo R<sub>2</sub> es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o -CONR'R" en donde R' y R" son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros.

6. Un compuesto para uso con arreglo a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en el mismo R<sub>3</sub> es hidrógeno.

35 7. Un compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en el mismo R<sub>4</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -CONR'-NR"COR, -CONR'-NR"CS-R, -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R", -CONR'-NR"CO-NR""R"" o -CONR'-NR"CS-NR""R"" en donde cada R es igual o diferente y se selecciona de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo) y heteroarilo de 5 a 10 miembros, y cada uno de R', R", R"" y R"" es igual o diferente y se selecciona de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo) y heteroarilo de 5 a 10 miembros.

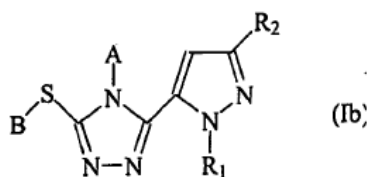
40 8. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque en el mismo R<sub>4</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -CONR'-NR"COR, -CONR'R", -CONR'-NR"CO-NR""R"" o -CONR'-NR"CS-NR""R"" en donde R es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo y cada uno de R', R", R"" y R"" es igual o diferente y se selecciona de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo) y heteroarilo de 5 a 10 miembros .

45 9. Un compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque en el mismo el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ia)



5 en donde  $R_1$  y  $R_2$  son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y Z es uno o más seleccionado(s) de hidrógeno,  $C_1-C_6$  alquilo, halógeno, hidroxilo,  $C_1-C_6$  alcoxi y  $-NR'R''$  en donde  $R'$  y  $R''$  son iguales o diferentes y se seleccionan de hidrógeno y  $C_1-C_6$  alquilo.

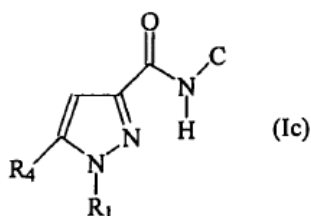
10. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en el mismo el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ib)



en donde:

- 10 -  $R_1$  y  $R_2$  son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5;  
 - A es hidrógeno,  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alqueno,  $C_6-C_{10}$  arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros o  $C_3-C_6$  carbociclilo; y  
 - B es hidrógeno,  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alqueno,  $C_2-C_6$  alquino,  $C_6-C_{10}$  arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros,  $-XY$  en donde X es un grupo divalente  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alqueno o  $C_2-C_6$  alquino y Y es un grupo  $C_6-C_{10}$  arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros o  $-X'-COR$  o  $-X'-CO_2R$  en donde X' es un grupo divalente  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alqueno o  $C_2-C_6$  alquino y R es  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_6-C_{10}$  arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros.
- 15

11. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en el mismo el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Ic)

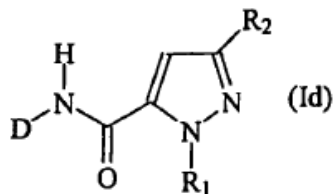


20

en donde:

- $R_1$  y  $R_4$  son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 7 y 8; y  
 - C es  $C_6-C_{10}$  arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros o  $C_3-C_6$  carbociclilo.

25 12. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque en el mismo el compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (Id)



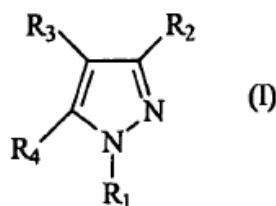
en donde:

- R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; y

5 - D es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo e Y es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, o -NR''CO-NR''''R''' en donde R'' y R''' son iguales o diferentes y son hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo y R'''' es hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo.

10 13. Un compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en el mismo el medicamento es para uso en el tratamiento o la prevención de glaucoma de tensión normal o esclerosis múltiple.

14. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cuerpo humano o animal por terapia



en donde:

15 - R<sub>1</sub> es bencilo insustituido o sustituido;

20 - R<sub>2</sub> es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo o -XR en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo y R es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, o R<sub>2</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo o -COR o -CO<sub>2</sub>R' en donde R' se selecciona de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros y R se selecciona de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros, con la condición de que cuando R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un anillo fenilo, entonces R<sub>2</sub> no es un grupo insustituido o sustituido furanilo, fenilo, pirrolilo o tienilo; y

25 - o bien R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un grupo fenilo, o R<sub>3</sub> es hidrógeno y R<sub>4</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, -CONR'-NR''COR, -CONR'-NR''CS-R, -CO<sub>2</sub>R', -CONR''R'', -CONR'-NR''CO-NR''''R''' o -CONR'-NR''CS-NR''''R''', en donde cada R es igual o diferente y se selecciona de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo) y heteroarilo de 5 a 10 miembros, y cada uno de R', R'', R''' y R'''' es igual o diferente y se selecciona de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo) y heteroarilo de 5 a 10 miembros,

30 estando dichos grupos y restos arilo y heteroarilo insustituídos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo e Y es un grupo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniltio, -OR, -SR, -COR', -CO<sub>2</sub>R'', -CONR''''R''', -NR''''R''', -NR''-CO-R', -S-X-COR', -O-X-COR', -S-X-CO<sub>2</sub>R', y -O-X-CO<sub>2</sub>R', en donde R es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo e Y es un grupo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, R' se selecciona de R, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo y C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, R'' se selecciona de R' e hidrógeno, R''' y R'''' son iguales o diferentes y se seleccionan de R', hidrógeno e hidroxilo y R' es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, estando los restos arilo, heteroarilo, carbocíclico y heterocíclico en dichos sustituyentes insustituídos o sustituidos con uno o más sustituyentes adicionales insustituídos seleccionados de halógeno, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcoxi y -NR''R'' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

estando dichos grupos carbocíclico y heterocíclico insustituídos o sustituidos con hasta 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de

5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniltio, -OR, -SR, -COR', -CO<sub>2</sub>R", -CONR'''R''', -NR'''R''', -S-X-COR' y -O-X-COR' en donde R es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo e Y es un grupo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, R' se selecciona de R, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo y C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, R'' se selecciona de R' e hidrógeno, R''' y R'''' son iguales o diferentes y se seleccionan de R', hidrógeno e hidroxilo y R' es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, estando los restos arilo, heteroarilo, carbocíclico y heterocíclico en dicho sustituyente insustituídos o sustituidos con uno o más sustituyentes adicionales insustituídos seleccionados de halógeno, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcoxi y -NR'R'' en donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

estando dichos grupos o restos alquenilo y alquinilo insustituídos o sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de sustituyentes halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi y -NR'R'', en donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; y

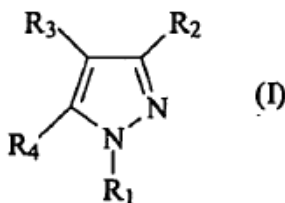
estando dichos grupos y restos alquilo insustituídos o sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi y -NR'R'', en donde R' y R'' son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, o con 1, 2 ó 3 sustituyentes halógeno.

15. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque en el mismo R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10 y 12.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 ó 15, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 14 o 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno afectivo, un trastorno de ansiedad, un trastorno del comportamiento, un trastorno cardiovascular, un trastorno degenerativo del sistema nervioso central o periférico, una lesión del sistema nervioso central, una isquemia cerebral, una lesión por productos químicos o trastorno por abuso de sustancias, un trastorno cognitivo, un trastorno de las comidas, una enfermedad oftálmica, enfermedad de Parkinson, dolor o un trastorno de ataque.

18. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde:

- R<sub>1</sub> es bencilo insustituído o sustituido;

- R<sub>2</sub> es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo o -XR en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo y R es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros o C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, o R<sub>2</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo o -COR, en donde R se selecciona de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo y heteroarilo de 5 a 10 miembros, con la condición de que cuando R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un anillo fenilo, entonces R<sub>2</sub> no es un grupo insustituído o sustituido furanilo, fenilo, pirrolilo o tienilo; y

- o bien R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman un grupo fenilo, o R<sub>3</sub> es hidrógeno y R<sub>4</sub> es heteroarilo de 5 a 10 miembros, -CONR'-NR''COR, -CONR'-NR''CS-R, -CONR'R'', -CONR'-NR''CO-NR'''R'''' o -CONR'-NR''CS-NR'''R'''' en donde cada R es igual o diferente y se selecciona de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo) y heteroarilo de 5 a 10 miembros, y cada uno de R', R'', R''' y R'''' es igual o diferente y se selecciona de hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquil)-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo) y heteroarilo de 5 a 10 miembros,

estando dichos grupos y restos arilo y heteroarilo insustituídos o sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo e Y es un grupo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniltio, -OR, -SR, -COR', -CO<sub>2</sub>R", -CONR""R""", -NR""R""", -NR"-CO-R', -S-X-COR', -O-X-COR', -S-X-CO<sub>2</sub>R', y -O-X-CO<sub>2</sub>R', en donde R es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo e Y es un grupo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, R' se selecciona de R, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo y C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, R" se selecciona de R' e hidrógeno, R"" y R"" son iguales o diferentes y se seleccionan de R', hidrógeno e hidroxilo y R' es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, estando los restos arilo, heteroarilo, carbocíclico y heterocíclico en dichos sustituyentes insustituídos o sustituidos con uno o más sustituyentes adicionales insustituídos seleccionados de halógeno, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcoxi y -NR'R" en donde R' y R" son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

estando dichos grupos carbocíclico y heterocíclico insustituídos o sustituidos con hasta 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, -SH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros, heterociclilo de 3 a 6 miembros, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> carbociclilo, nitro, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquiniltio, -OR, -SR, -COR', -CO<sub>2</sub>R", -CONR""R""", -NR""R""", -S-X-COR' y -O-X-COR' en donde R es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo, heteroarilo de 5 a 10 miembros o -XY en donde X es un grupo divalente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo o C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo e Y es un grupo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, R' se selecciona de R, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo y C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, R" se selecciona de R' e hidrógeno, R"" y R"" son iguales o diferentes y se seleccionan de R', hidrógeno e hidroxilo y R' es C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o heteroarilo de 5 a 10 miembros, estando los restos arilo, heteroarilo, carbocíclico y heterocíclico en dicho sustituyente insustituídos o sustituidos con uno o más sustituyentes adicionales insustituídos seleccionados de halógeno, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcoxi y -NR'R" en donde R' y R" son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo,

estando dichos grupos o restos alquenilo y alquinilo insustituídos o sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de sustituyentes halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi y -NR'R", en donde R' y R" son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; y

estando dichos grupos y restos alquilo insustituídos o sustituidos con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi y -NR'R", en donde R' y R" son iguales o diferentes y representan hidrógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, o con 1, 2 ó 3 sustituyentes halógeno,

con la condición de que cuando R<sub>1</sub> es bencilo o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, R<sub>2</sub> es C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo y R<sub>3</sub> es hidrógeno, R<sub>4</sub> no es heteroarilo o un resto amida sustituido o insustituido.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque en el mismo R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10 y 12.

**Referencias citadas en la descripción**

Esta lista de referencias citadas por el solicitante se da únicamente para conveniencia del lector. La misma no forma parte del documento de patente europea. Aun cuando se ha puesto gran cuidado en la recopilación de las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones, y la Oficina Europea de Patentes (EPO) declina toda responsabilidad a este respecto.

**Documentos de patente citados en la descripción**

- EP 667345 A [0004]
- DE 19642323 A [0005]
- DE 19642255 A [0005]

**Bibliografía no correspondiente a patentes citada en la descripción**

- Taylor, C.P.; Meldrum, B.S. *Trends. Pharmacol. Sci.*, 1995, vol. 16, 309-316 [0001] [0002]
- Urenjak J.; Obrenovitch, T.P. *Pharmacol. Rev.*, 1996, vol. 48, 21-67 [0001] [0002]
- Stys, P.K. J. *Cereb. Blood Flow Metab.* 1998, vol. 18, 2-25 [0002]
- Garthwaite et al. *Neuroscience*, 1999, vol. 94, 1219-1230 [0002] [0160]
- Hobbs, A.J. *TiPS*, December 1997, vol. 18, 484 [0004]
- Grandberg I et al. *Zhur. Obshchil Khim.*, 1960, vol. 30, 2920-5 [0061]
- Terent'ev. *Zhur. Obshchei Khim.*, vol. 30, 2925-31 [0061]
- Czollner L. *Arch Pharm.*, 1990, vol. 323, 221 [0073]
- Auwers et al. *J. Prakt. Chem.*, 1924, vol. 108, 314 [0083] [0136]
- Auwers; Dereser. *Chem. Ber.*, 1919, vol. 52, 1345 [0087]
- Sasakura et al. *Synth. Comm.*, 1988, vol. 18, 159 [0090]
- Sasakura et al. *Synth. Comm.*, 1988, vol. 18, 259 [0145]
- Auwers et al. *Ber.*, 1919, vol. 52, 1345 [0148]
- Auwers; Dereser. *Chem. Ber.*, 1919, vol. 52, 1343 [0150] [0151]
- Pauweris, P. J.; Leysen, J.E.; Laduron, P.M. [3H]Batrachotoxinin A 20- $\alpha$ -benzoate binding to sodium channels in rat brain: characterization and pharmacological significance. *Eur. J. Pharmacol.*, 1986, vol. 124, 291-298 [0155]