



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 367 126**

(51) Int. Cl.:

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07847052 .3**

(96) Fecha de presentación : **11.12.2007**

(97) Número de publicación de la solicitud: **2102197**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **23.09.2009**

(54) Título: **Derivados de 5-([1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-indazol y 5-([1,3,4]tiadiazol-2-il)-1H-indazol como inhibidores para el tratamiento de diabetes.**

(30) Prioridad: **18.01.2007 DE 10 2007 002 717**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.10.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.10.2011

(73) Titular/es: **MERCK PATENT GmbH**
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

(72) Inventor/es: **Klein, Markus y**
Beier, Norbert

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

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

Derivados de 5-([1,3,4]oxadiazol-2-il)-1h-indazol y 5-([1,3,4]tiadiazol-2-il)-1h-indazol como inhibidores para el tratamiento de diabetes

5 El objeto de la presente invención surge de la necesidad de encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, principalmente aquellos que pudieran usarse para la preparación de medicamentos.

10 La presente invención se refiere a compuestos en los que la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de quinasas, principalmente de la quinasa humana regulada por volumen celular h-sgk (human serum and glucocorticoid dependent kinase o SGK) desempeña un papel, además a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, así como al uso de compuestos para el tratamiento de enfermedades condicionadas por SGK.

La SGK con las isoformas SGK-1, SGK-2 y SGK-3 son una familia de la quinasa de proteína - serina/treonina (WO 02/17893).

Los compuestos de la presente invención son preferentemente inhibidores selectivos de la SGK-1. Además, pueden ser inhibidores de la SGK-2 y/o SGK-3.

15 En detalle, la presente invención hace referencia a compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señal de la SGK, a las composiciones que contienen estos compuestos, así como a métodos para su utilización para tratar enfermedades y males como diabetes (por ejemplo, diabetes mellitus, nefropatías diabéticas y microangiopatías), adiposis, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, fibrosis cardíacas después de infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca e insuficiencia, aterosclerosis) y enfermedades de los riñones (por ejemplo glomeruloesclerosis, nefroesclerosis, nefritis, nefropatía, desorden en la secreción de electrolitos), en general en cualquier tipo de fibrosis y procesos inflamatorios (por ejemplo, cirrosis de hígado, fibrosis pulmonar, pancreatitis fibrosante, reumatismo y artrosis, mal de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis por radiación, esclerodermis, fibrosis quística, formación de cicatrices, mal de Alzheimer).

20 25 Los compuestos de la invención también pueden inhibir el crecimiento de células tumorales y metástasis tumorales y por esto son adecuadas para la terapia tumoral.

Los compuestos de la invención también encuentran utilización en el tratamiento de úlcera péptica, principalmente en formas que se causan por estrés.

30 Los compuestos de la presente invención encuentran utilización además para el tratamiento de las coagulopatías, como por ejemplo disfibrinogenemia, hipoproconvertinemia, hemofilia B, defecto de Stuart-Prower, deficiencia de complejo protrombina, coagulopatía de consumo, hiperfibrinólisis, inmunocoagulopatía o coagulopatías complejas, como también en el caso de susceptibilidad neural, por ejemplo epilepsia. Los compuestos de la invención también pueden emplearse terapéuticamente en el tratamiento de un glaucoma o una catarata.

35 Los compuestos de la invención encuentran utilización, además, en el tratamiento de infecciones bacterianas, así como en una terapia anti-infecciosa. Los compuestos de la invención también pueden emplearse terapéuticamente para incrementar la capacidad de aprendizaje y la atención. Además, los compuestos de la invención contrarrestan el envejecimiento celular y el estrés e incrementan, por lo tanto, la expectativa de vida y la buena forma física en la senectud.

Además, los compuestos de la invención encuentran utilización en el tratamiento del tinnitus.

40 Por lo tanto, la identificación de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señal de las SGK, es deseable y es un objetivo de la presente invención.

Se encontró que los compuestos de la invención y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas con una buena tolerancia.

Principalmente, éstos muestran propiedades inhibitorias de la SGK.

45 Los compuestos de la invención muestran, además, actividad en otras quinasas como Aurora-B, MAPK2, MSK1, PRK2, DYRK1, CHK2, GSK3-beta, PKB (AKT), ROCKII o S6K1.

Por esto, son objeto de la presente invención compuestos según la invención en calidad de medicamentos y/o de principios activos de medicamentos en el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades nombradas y el uso de los compuestos según la invención para preparar un fármaco para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades nombradas como también un método para el tratamiento de las enfermedades nombradas el cual comprende la administración de uno o varios compuestos de la invención a un paciente que tenga la necesidad de una administración de este tipo.

El huésped o paciente puede formar parte de cualquier especie de mamíferos, por ejemplo, de una especie de primates, particularmente humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos, equinos, bovinos, caninos, felinos, etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, en cuyo caso ponen a disposición un modelo para tratar una enfermedad de los seres humanos.

Para identificar una ruta de transferencia de señal y para detectar interacciones entre distintas rutas de transferencia de señal, diferentes científicos han desarrollado modelos, o sistemas de modelos, adecuados, por ejemplo modelos de cultivos celulares (por ejemplo Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para determinar determinadas etapas en la cascada de transferencia de señal pueden aprovecharse compuestos que interactúan para modular la señal (por ejemplo Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos de la invención también pueden usarse como reactivos para ensayar rutas de transferencia de señal que dependen de quinasa en animales y/o modelos de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas nombradas en esta solicitud.

La medición de la actividad de quinasa es una tecnología bien conocida para el experto en la materia. En la bibliografía se describen sistemas genéricos de ensayo para determinar la actividad de quinasa con sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo, Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o con la proteína mielina (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Para identificar inhibidores de quinasa se encuentran disponibles diferentes sistemas de ensayo. En el caso del ensayo de proximidad de centelleo (Scintillation-Proximity-Assay) (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y en el de ensayo de placa de destello (FlashPlate-Assay) se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o de un péptido como sustrato con γ ATP. Al hallarse un compuesto inhibitorio no es posible detectar una señal radiactiva o fue posible detectar una señal radiactiva reducida. Además, como métodos de ensayo son útiles las tecnologías Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer (HTR-FRET) (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia homogénea resuelta en tiempo) y polarización de fluorescencia (FP) (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros métodos de ensayo ELISA no radiactivos usan fosfo-anticuerpos específicos (Fosfo-AC). El fosfo-AC enlaza sólo el sustrato fosforilado. Este enlace puede detectarse con un segundo anticuerpo anti-oveja, peroxidasa-conjugado, mediante quimioluminiscencia (Ross et al., Biochem. J., 2002, 366, 977-981).

ESTADO DE LA TÉCNICA

Otros derivados de indazol para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central se describen en WO 2006/058007 A2.

En US 2005/0009876 A1 se divulgan otros derivados de indazol para el tratamiento de diabetes.

A su vez, otros derivados de indazol para el tratamiento de diabetes se conocen de WO 2004/094388 A2 y de WO 02/10137 A2.

En la WO 00/62781 se describe el uso de medicamentos que contienen sustancias inhibitorias de quinasa humana regulada por volumen celular H-SGK.

Otros derivados de indazol heterocíclicos para el tratamiento de diabetes y/o enfermedades de cáncer se conocen de WO 2006/044860 y WO 2005056550.

En US 2005090529 se divulgan otros derivados de indazol para el tratamiento de retinopatía diabética.

Otros derivados de indazol se describen como inhibidores de citoquinina en WO2005023761.

Otros derivados de indazol para el tratamiento de tumores se divulgan en WO2005000813, aquellos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares en WO 2004060318.

Otros compuestos heterocíclicos para el tratamiento de tumores se conocen de WO2004052280.

Además, se divulgan otros heterociclos para el tratamiento de enfermedades psicóticas en EP 328200.

Otros derivados de indazol se describen como inhibidores de proteína quinasa en la WO 03/064397.

En Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 3059-3062, J. Witherington et al. describe la preparación de otros derivados de indazol. Otros derivados de indazol se describen como inhibidores de quinasa en WO 2003097610.

Otros derivados de indazol se divulgan como inhibidores de GSK-3 en WO 2003051847.

La preparación de compuestos de compuestos de indazol que actúan como inhibidores de Rho-quinasa se conocen de de WO 2005035506.

La preparación de aminoindazoles, que actúan como inhibidores de fosforilación de proteína Tau se divulga en WO 2004062662, FR 2848554, WO 2004022544 y FR 2844267.

La utilización de inhibidores de quinasa en la terapia anti-infecciosa se describe por C.Doerig en Cell. Mol. Biol. Lett. Vol.8, No. 2A, 2003, 524-525.

La utilización de Inhibidores de quinasa en la adiposis se describe por N.Perrotti en J. Biol. Chem. 2001, Marzo 23; 276 (12):9406-9412.

En las referencias bibliográficas a continuación se describe y/o se sugiere la utilización de inhibidores de SGK en el tratamiento de enfermedades:

1: Chung EJ, Sung YK, Farooq M, Kim Y, Im S, Tak WY, Hwang YJ, Kim YI, Han HS, Kim JC, Kim MK. Gene expression profile analysis in human hepatocellular carcinoma by cDNA microarray. Mol Cells. 2002;14:382-7.

2: Brickley DR, Mikosz CA, Hagan CR, Conzen SD. Ubiquitin modification of serum and glucocorticoid-induced protein kinase-1(SGK-1). J Biol Chem. 2002;277:43064-70.

3: Fillon S, Klingel K, Warntges S, Sauter M, Gabrysch S, Pestel S, Tanneur V, Waldegger S, Zipfel A, Viebahn R, Haussinger D, Broer S, Kandolf R, Lang F. Expression of the serine/threonine kinase hSGK1 in chronic viral hepatitis. Cell Physiol Biochem. 2002;12:47-54.

4: Brunet A, Park J, Tran H, Hu LS, Hemmings BA, Greenberg ME. Protein kinase SGK mediates survival signals by phosphorylating the forkhead transcription factor FKHRL1 (FOXO3a). Mol Cell Biol 2001;21:952-65

5: Mikosz CA, Brickley DR, Sharkey MS, Moran TW, Conzen SD. Glucocorticoid receptor-mediated protection from apoptosis is associated with induction of the serine/threonine survival kinase gene, sgk-1. J Biol Chem. 2001;276: 16649-54.

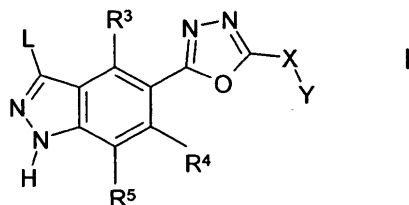
6: Zuo Z, Urban G, Scammell JG, Dean NM, McLean TK, Aragon I, Honkanen RE. Ser/Thr protein phosphatase type 5 (PP5) is a negative regulator of glucocorticoid receptor-mediated growth arrest. Biochemistry. 1999;38: 8849-57.

7: Buse P, Tran SH, Luther E, Phu PT, Aponte GW, Firestone GL. Cell cycle and hormonal control of nuclearcytoplasmic localization of the serum- and glucocorticoid-inducible protein kinase, Sgk, in mammary tumor cells. A novel convergence point of anti-proliferative and proliferative cell signalling pathways. J Biol Chem. 1999;274: 7253-63.

8: M. Hertweck, C. Göbel, R. Baumeister: C.elegans SGK-1 is the critical component in the Akt/PKB Kinase complex to control stress response and life span. Developmental Cell, Vol. 6, 577-588, April, 2004.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



donde

L significa H, Hal o NR^7R^8 ,

5 X significa CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$, NH, O, NHCH_2 , $\text{NHCH}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}$, CH_2NH , OCH_2 , OCH_2CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$, CH_2O , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, NHCH_2CH_2 , $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$, CH_2SO_2 , NHCONHCH_2 o

NHCH_2CONH ,

Y significa H, A, Ar o Het,

R^3 significa H, Hal o A,

R^4 , R^5 cada uno, independientemente uno de otro, significa H, Hal o A,

10 R^7 , R^8 cada uno, independientemente uno de otro, significa H o CH_3 ,

A significa alquilo con 1-10 átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden reemplazarse por F y/o Cl,

Ar significa fenilo sin sustituir, o sustituido una, dos, tres o cuatro veces por A, Hal, OH y/o OA,

15 Het significa 2-, o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, sin sustituir o sustituidos una, dos o tres veces por A, Hal, OH y/o OA

Hal significa F, Cl, Br o I,

20 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Son objeto de la invención los compuestos de la fórmula I y sus sales así como un método para la preparación de compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-2 así como de sus solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, caracterizado porque

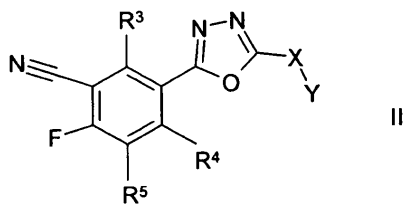
25 a) se liberan de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante reemplazando un grupo protector de amino convencional por hidrógeno, mediante tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante o liberando un grupo amino protegido por un grupo protector convencional,

o

b) para la preparación de compuestos de la fórmula I, donde

30 L significa NH_2 ,

un compuesto de la fórmula II



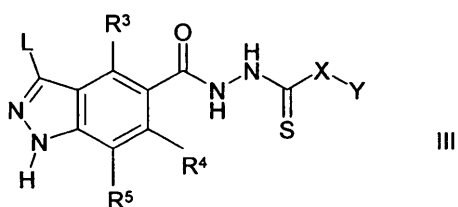
donde

R³, R⁴, R⁵, X e Y tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

reacciona con hidrazina,

5 o

c) un compuesto de la fórmula III



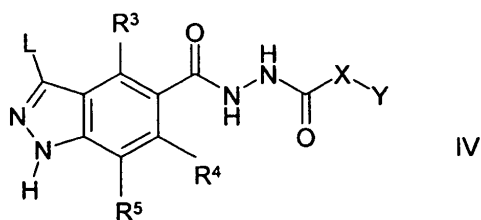
donde

L, R³, R⁴, R⁵, X e Y tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

10 se convierte en ciclo en presencia de una sal de Hg(II),

o

d) un compuesto de la fórmula IV



donde

15 L, R³, R⁴, R⁵, X e Y tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

se convierte en ciclo en presencia de POCl₃,

y/o una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

También son objeto de la invención los estereoisómeros (E, Z-isómeros), así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden las adiciones de moléculas inertes de solventes a los compuestos, los cuales se forman gracias a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcóxidos.

20

La expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o medicinal en un tejido, un sistema, un animal o un ser humano, la cual es buscada o pretendida por un investigador o un médico.

- Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad que, comparada con sujeto correspondiente, que no ha recibido esta cantidad, tiene lo siguiente por consecuencia:

Tratamiento de curación, prevención o supresión mejoradas de una enfermedad, un cuadro patológico, un mal, un desorden o de efectos secundarios o también la reducción del progreso de una enfermedad, un mal o un desorden.

La denominación "cantidad terapéuticamente eficaz" también comprende las cantidades que son eficaces para elevar la función fisiológica normal.

- También son objeto de la invención mezclas de los compuestos de la invención de la fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diaestereómeros o enantiómeros, por ejemplo en proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

De manera particularmente preferida se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros, los compuestos de la invención se presentan principalmente como racemato.

- Para todos los residuos que se presentan varias veces es válido que sus significados son independientes unos de otros.

Los residuos o parámetros que se mencionan previamente y a continuación, L, X, Y, R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados indicados en la fórmula I, si no se indica expresamente algo diferente.

- A significa alquilo, es no ramificados (lineal) o ramificado y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 8, 9 o 10 átomos de C. A significa preferentemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o terc.-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, más preferiblemente significa, por ejemplo, trifluorometilo.

- A significa de manera muy particularmente preferida alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, ter.-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

Cicloalquilo significa preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

- Ar significa, por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-ter.-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenil, más preferible 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 2-fluor-4-bromofenilo, 2,5-difluor-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-fluor-4-metoxifenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

- Ar significa preferentemente fenilo no sustituido, o sustituido una, dos, tres o cuatro veces por A, Hal, OH y/o OA, como por ejemplo o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-clorofenil, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-difluorofenilo o 3-cloro-4-fluor-fenilo.

- Het significa de manera muy particularmente preferida, sin sustituir o sustituidos una, dos o tres veces por A, Hal, OH y/o OA, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo.

- En otra forma particularmente preferida de realización Het significa, no sustituidos o sustituidos una vez, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo o morfolinilo.

L significa preferentemente H, Hal o NR⁷R⁸, muy particularmente preferible H, Cl, F o NH₂.

X significa de manera particularmente preferida CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$, NH , O , NHCH_2 , $\text{NHCH}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}$, CH_2NH , OCH_2 , OCH_2CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$, CH_2O , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, NHCH_2CH_2 , $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$, CH_2SO_2 , NHCONHCH_2 o NHCH_2CONH .

R^3 significa preferentemente H, Hal o A.

5 R^4 , R^5 significan preferentemente, cada uno, independientemente uno de otro, H, Hal o A.

R^7 , R^8 significan particularmente preferible, cada uno independientemente uno de otro, H o CH_3 .

Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno o varios centros quirales y por lo tanto presentarse en distintas formas estereoisoméricas, La fórmula I abarca todas estas formas.

10 Los compuestos de la invención y también las sustancias de partida para su preparación se preparan por lo demás de acuerdo con los métodos conocidos, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo, en las obras estándar como Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie (Métodos de la química orgánica), Georg-Tieme-Verlag (editorial), Stuttgart), y en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las reacciones nombradas. En tal caso también puede hacerse uso de variantes conocidas de por sí, las cuales no se mencionan aquí en mayor detalle.

15 Si se desea, las sustancias de partida también pueden formarse in situ de manera que no se aíslen de la mezcla de reacción sino que se hagan reaccionar inmediatamente hasta los compuestos de la invención.

Los compuestos de partida son generalmente conocidos. Son nuevos pero pueden prepararse mediante métodos convencionales conocidos.

20 Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse preferentemente liberando compuestos de la fórmula I de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante.

25 Sustancias de partida preferidas para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellos que corresponden a la fórmula I de otro modo, pero en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxilo libres contienen grupos amino y/o hidroxilo protegidos correspondientes, preferentemente aquellos que en lugar de un átomo de H que está enlazado con un átomo de N, tienen un grupo protector de amino, principalmente aquellos que en lugar de un grupo HN tienen un grupo $\text{R}'\text{-N}$, donde R' significa un grupo protector de amino, y/o aquellos que en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo tienen un grupo protector de hidroxilo, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I, aunque en lugar de un grupo $-\text{COOH}$ tienen un grupo $-\text{COOR}$ ", donde R " significa un grupo protector de hidroxilo.

30 También pueden estar presentes varios grupos amino y/o hidroxilo protegidos, iguales o distintos, en la molécula de la sustancia de partida. Si los grupos protectores presentes son diferentes entre sí, en muchos casos pueden disociarse de manera selectiva.

35 La expresión "grupo protector de amino" es conocida en general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino ante las reacciones químicas pero que pueden eliminarse fácilmente después de que se ha realizado la reacción química deseada en otro sitio de la molécula. Son típicos de tales grupos, principalmente, grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo, no sustituido o sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino pueden eliminarse según la reacción (o secuencia de reacciones) deseada, su tipo y tamaño no son críticos por lo demás, aunque se prefieren aquellos con 1-20, principalmente 1-8 átomos de C. La expresión "grupo acilo" ha de comprenderse en el sentido más amplio en el contexto del presente método. Abarca grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o sulfónicos, alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como principalmente grupos alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo y, ante todo, grupos aralcoxicarbonilo. Ejemplos de grupos acilo de este tipo son alcanilo como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanilo como fenilacetilo; aroilo como benzoilo o toluilo; ariloxialcanilo como POA; alcóxicarbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC (ter.-butiloxicarbonilo), 2-yodoetoxicarbonilo; aralquiloxicarbonilo como CBZ ("carbobenzoxi"), 4-metoxibenziloxicarbonilo, FMOC; arilsulfonilo como Mtr. Grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

45 La expresión "grupo protector de hidroxilo" también es conocida en general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo de reacciones químicas pero que pueden eliminarse fácilmente después de que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en otros sitios de la molécula. Son típicos de tales grupos los grupos arriba nombrados arilo, aralquilo o acilo, no sustituidos o sustituidos, además también los grupos alquilo. La naturaleza y tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no es crítico ya que después de la reacción química deseada, o de la serie de reacciones, vuelven a eliminarse. Se prefieren grupos con 1-20, principalmente 1-10 átomos de C. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, ter.-butilo y acetilo, en cuyo caso bencilo y ter.-butilo se prefieren particularmente.

La liberación de los compuestos de la fórmula I de sus derivados funcionales se logra, dependiendo del grupo protector utilizado, por ejemplo, con ácidos fuertes, convenientemente con TFA o ácido perclórico, pero también con ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos como ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos como ácido benceno- o p-toluenosulfónico. La presencia de un disolvente inerte adicional es posible, pero no siempre se requiere. Como disolventes inertes son adecuados, preferentemente, ácidos orgánicos, por ejemplo, carboxílicos como el ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, además también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. También se toman en cuenta las mezclas de los disolventes arriba mencionados. Se usa TFA preferentemente en exceso sin adición de otro solvente, ácido perclórico en forma de una mezcla de ácido acético y de ácido perclórico al 70% en proporción 9:1. Las temperaturas de reacción para la disociación se encuentran de manera conveniente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°, preferentemente se opera entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OBut y Mtr pueden disociarse, por ejemplo, de manera preferida con TFA en diclorometano o con HCl de aproximadamente 3 a 5n en dioxano a 15-30°, el grupo FMOC con una solución al 5 hasta 50 %, aproximadamente, de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°.

Los grupos protectores que pueden eliminarse de manera hidrogenolítica (por ejemplo CBZ, bencilo o la liberación de los grupos amidino de su derivado oxadiazol) pueden disociarse, por ejemplo mediante tratamiento con hidrógeno, en presencia de un catalizador (por ejemplo, de un catalizador de metal noble como paladio, de manera conveniente sobre un soporte como carbón). Como disolvente son adecuados aquí los arriba indicados, principalmente, por ejemplo, alcoholes como metanol o etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis se realiza generalmente a temperaturas entre aproximadamente 0 y 100° y presiones entre 1 y 200 bar, preferible a 20-30° y 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ se logra, por ejemplo, bien en Pd/C al 5 a 10 % en metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) en Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

Compuestos de la fórmula I pueden obtenerse además preferentemente haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II con hidrazina.

Los compuestos de partida de la fórmula II son generalmente conocidos. Pero si son nuevos pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales conocidos.

La reacción del compuesto de la fórmula II con hidrazina se efectúa según métodos conocidos para el experto en la materia.

La reacción se efectúa generalmente en un disolvente inerte.

Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorocarbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter.-butanol; éteres como éter de dietilo, éter de diisopropilo, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres éter monometílico o monoetilico de etilenglicol (metilglícol o etilglícol), éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitrocompuestos como nitrometano o nitrobenceno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes nombrados.

Como disolventes particularmente se prefiere 1-butanol.

El tiempo de reacción se encuentra, dependiendo de las condiciones empleadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre 20° y 120°, principalmente entre aproximadamente 70° y aproximadamente 100°.

Además, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse preferentemente convirtiendo en ciclo un compuesto de la fórmula III en presencia de una sal de Hg(II). Se prefiere acetato de Hg(II), además óxido de Hg(II).

Los compuestos de partida de la fórmula III generalmente son conocidos. Si son conocidos, pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales conocidos.

La formación de ciclo del compuesto de la fórmula III se efectúa de acuerdo con métodos que son conocidos por el experto en la materia.

La reacción se efectúa regularmente en un disolvente inerte y en las condiciones tal como se describe arriba.

Como disolventes particularmente se prefiere metanol. La temperatura de reacción se encuentra principalmente entre aproximadamente 50° y aproximadamente 90°.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse además convirtiendo en ciclo un compuesto de la fórmula IV en presencia de POCl₃.

- 5 Los compuestos de partida de la fórmula IV son generalmente conocidos. Si son nuevos, no obstante pueden prepararse según métodos convencionales conocidos.

La formación de ciclo del compuesto de la fórmula IV se efectúa según métodos que son conocidos por el experto en la materia.

La temperatura de reacción se encuentra principalmente entre aproximadamente 50° y aproximadamente 100°.

- 10 Además pueden obtenerse compuestos de la fórmula I convirtiendo un residuo L, Y, R³, R⁴ y/o R⁵ en uno o varios residuos L, Y, R³, R⁴ y/o R⁵, por ejemplo, haciendo reaccionar con yodo o con N-clorosuccinimida o reduciendo grupos nitro (por ejemplo hidrogenando en níquel Raney o Pd-carbón en un disolvente inerte como metanol o etanol) hasta grupos amino.

- 15 Además, grupos amino libres pueden acilarse de manera usual con un cloruro ácido o anhídrido ácido o con un haluro de alquilo no sustituido o sustituido, de manera conveniente en un disolvente inerte como diclorometano o THF y/o en presencia de una base como trietilamina o piridina a temperaturas entre -60 y +30°C.

La disociación de un éster se efectúa según métodos que son conocidos por el experto en la materia.

Un método estándar para la disociación de éter, por ejemplo de un éter de metilo, es la utilización de tribromuro de boro.

- 20 Los grupos que pueden eliminarse de manera hidrogenolítica, por ejemplo la disociación de un éter de bencilo, pueden disociarse, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo de un catalizador de metal noble como paladio convenientemente sobre un soporte como carbón). Como disolventes son adecuados aquí los arriba indicados, principalmente por ejemplo alcoholes como metanol o etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis se realiza regularmente a temperaturas entre aproximadamente 0 y 100° y presiones entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferible a 20-30° y 1-10 bar.
- 25

Los ésteres pueden saponificarse, por ejemplo, con ácido acético o con NaOH o KOH en agua, agua-THF o agua-dioxano a temperaturas entre 0 y 100°.

Sales farmacéuticas y otras formas

- 30 Los compuestos de la invención nombrados pueden usarse en su forma no salina definitiva. Por otra parte, la presente invención también comprende la utilización de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente inocuas que pueden derivarse de distintos ácidos y bases de acuerdo con procedimientos conocidos en el área técnica. Formas salinas farmacéuticamente inocuas de los compuestos de la fórmula I se preparan en su mayor parte de manera convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I contiene un grupo de ácido carboxílico, puede formarse una de sus sales adecuadas haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada hasta la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son, por ejemplo hidróxidos de metal alcalino, entre ellos el hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio, hidróxidos de metal alcalino térreo como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metal alcalino como, por ejemplo, metóxido de potasio y propóxido de sodio, así como distintas bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I también se cuentan entre éstas. En el caso de compuestos determinados de la
- 35 fórmula I pueden formarse sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos, inocuos farmacéuticamente, por ejemplo ácidos halohídricos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como sulfonatos de alquilo y monoarilo como sulfonato de etano, sulfonato de tolueno y sulfonato de benceno, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato,
- 40 citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De manera correspondiente, entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I se cuentan los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, sulfonato de benceno (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, sulfonato de alcanfor, caprilato, cloruro, benzoato de cloro, citrato, propionato de ciclopentano, digluconato, dihidrofosfato, dinitrobenzoato, sulfato de dodecilo, sulfonato de etano, fumarato, galacturato (de ácido místico),
- 45 galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfonato de 2-hidroxietano, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, sulfonato de metano, benzoato
- 50

de metilo, monohidrofosfato, sulfonato de 2-naftalina, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, acetato de fenilo, propionato de 3-fenilo, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual no representa restricción alguna.

Entre las sales básicas de los compuestos de la invención se cuentan sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro (III), de hierro (II), de litio, de magnesio, de manganeso (III), de manganeso (II), de potasio, de sodio y de cinc, lo cual, sin embargo, no debe representar restricción alguna. Entre las sales nombradas se prefieren las de amonio; las sales de metal alcalino de sodio y potasio, así como las sales de metal alcalino térreo calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de la fórmula I, que no se derivan de bases no tóxicas orgánicas, farmacéuticamente inocuas, incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas sustituidas de procedencia natural, aminas cíclicas así como resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, clorprocaína, colina, N,N'-dibenziletildiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual sin embargo no debe representar restricción alguna.

Compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno, pueden cuaternizarse con agentes como haloalcanos de (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter.-butilo; sulfatos de dialquilo de C₁-C₄, por ejemplo sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haloalcanos de C₁₀-C₁₈, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como haloaril-alcanos de C₁-C₄, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de feniletilo. Con tales sales pueden prepararse los compuestos de la invención, tanto los solubles en agua como también los solubles en aceite.

Entre las sales farmacéuticas arriba nombradas que se prefieren, se cuentan acetato, trifluoracetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual sin embargo no debe representar restricción alguna.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de la fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, por lo cual se forma la sal de manera usual. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre de manera usual. Las formas de base libres se distinguen en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes con respecto a propiedades físicas determinadas como solubilidad en disolventes polares; en el contexto de la invención, las sales corresponden sin embargo de otra forma a sus formas de base libres respectivas.

Como ya se mencionó, las sales de adición de base inocuas farmacéuticamente se forman de los compuestos de la fórmula I con metales o aminas, tales como metales alcalinos y metales alcalino-térreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletildiamina, clorprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos de la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, por lo cual se forma la sal de manera usual. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre de manera usual. Las formas ácidas libres se distinguen en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como solubilidad en disolventes polares; no obstante, en el contexto de la invención, las sales corresponden de otra manera a sus formas ácidas libres respectivas.

Si un compuesto de la invención contiene más de un grupo que puede formar tales sales farmacéuticamente inocuas, entonces la invención también comprende sales múltiples. Las formas salinas múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocloruro, lo cual no debe representar, sin embargo, restricción alguna.

Con respecto a lo arriba mencionado por la expresión "sal farmacéuticamente inocua" en el presente contexto ha de entenderse un principio activo que contiene un compuesto de la fórmula 1 en la forma de una de sus sales, principalmente entonces cuando esta forma salina confiere al principio activo, en comparación con la forma libre del principio activo, o alguna otra forma salina del principio activo que ya se había usado antes, propiedades farmacocinéticas mejoradas. La forma salina farmacéuticamente inocua del principio activo también puede conferir a este principio activo individual una propiedad farmacocinética deseada, la cual antes no disponía, e incluso puede influir positivamente la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Los compuestos de la fórmula I de la invención pueden ser quirales debido a su estructura molecular y pueden generarse de manera correspondiente en diferentes formas enantioméricas. Por lo tanto, pueden presentarse en forma racémica u ópticamente activa.

5 Puesto que las eficacias farmacéuticas de los racematos o de los estereoisómeros de los compuestos de la invención pueden diferenciarse, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos el producto final o ya los productos intermedios pueden separarse en compuestos enantioméricos mediante medidas químicas o físicas conocidas para el experto en la materia, o usarse ya como tales en la síntesis.

10 En el caso de aminas racémicas, de la mezcla se forman diaestereómeros mediante reacción con un agente de separación ópticamente activo. Como agente de separación son adecuados, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, aminoácidos N-protectados adecuadamente (por ejemplo N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina) o los diferentes ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa una separación cromatográfica de enantiómeros con ayuda de un agente de separación ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivatizados quiralmente, 15 fijados sobre gel de sílice). Como agente eluyente son adecuados para esto mezclas acuosas o alcohólicas de disolventes, como por ejemplo hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo en proporción 82:15:3.

Además, es objeto de la invención la utilización de los compuestos y/o de sus sales fisiológicamente inocuas para la preparación de un medicamento (formulación farmacéutica), principalmente de maneras no químicas. Aquí, pueden convertirse en una forma de dosificación adecuada junto con al menos un vehículo o adyuvante sólido, líquido y/o 20 semilíquido y opcionalmente en combinación con uno o varios principios activos.

Además, son objetos de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluso sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente vehículos (excipientes) y/o adyuvantes.

25 Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosificación que contengan una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Una unidad tal puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, particularmente preferible 5 mg a 100 mg de un compuesto de la invención, dependiendo del estado patológico tratado, de la ruta de administración y de la edad, peso y estado del paciente, o pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosificación que contiene una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Formulaciones preferidas de unidad de 30 dosificación son aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial, como se indicó arriba, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Más aún, tales formulaciones farmacéuticas pueden prepararse con un método conocido en general en el campo farmacéutico.

35 Pueden adaptarse formulaciones farmacéuticas para la administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo por vía oral (incluso bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluso bucal, sublingual o transdermal), vaginal o parenteral (incluso subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradermal). Tales formulaciones pueden prepararse usando todos los métodos conocidos en el campo farmacéutico, combinando, por ejemplo, el principio activo con el o los excipientes (vehículos) o adyuvantes.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden administrarse como unidades separadas, como por ejemplo cápsulas o tabletas; polvos o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o comida de espuma; o emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones líquidas agua en aceite.

45 De esta manera, por ejemplo en el caso de la administración oral en forma de una tableta o cápsula, los componentes de principio activo pueden combinarse con un excipiente oral, no tóxico y farmacéuticamente inocuo, como por ejemplo etanol, glicerina, agua, etc. Los polvos se preparan triturando el compuesto a un tamaño fino adecuado y se mezcla con un excipiente farmacéutico, triturado de manera similar, como por ejemplo un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También pueden estar presentes un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

50 Se preparan las cápsulas preparando una mezcla de polvo como se describió arriba y la misma se envasa en las vainas de gelatina moldeada. Agentes para deslizamiento y lubricación, como por ejemplo ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida pueden adicionarse a la mezcla de polvo antes del procedimiento de envasado. Un agente desintegrador o solubilizante, como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, también pueden adicionarse para mejorar la disponibilidad del medicamento después de la ingesta de las cápsulas.

Además, si se desea o si es necesario, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes, así como colorantes, adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidones, gelatinas, azúcares naturales, como por ejemplo glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, como por ejemplo acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, cera, etc. A los lubricantes usados en estas formas de dosificación pertenecen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, etc. A los desintegrantes pertenecen, sin restringirse a éstos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, etc. Las tabletas se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla de polvos, granulando o comprimiendo en seco, se adicionan un lubricante y un desintegrante y todo junto se comprime en tabletas. Una mezcla de polvos se prepara mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, como se describió arriba, y opcionalmente con un aglutinante, como por ejemplo carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de solución, como por ejemplo parafina, un acelerante de resorción, como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, como por ejemplo bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo puede granularse mojándola con un aglutinante, como por ejemplo un jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales de celulosa o de polímero y se comprime a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo puede correrse a través de una máquina para hacer tabletas, en cuyo caso se generan grumos de forma heterogénea que se quiebran para formar granulados. Los granulados pueden engrasarse adicionando ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral con el fin de impedir que se peguen a los moldes de fundición de tabletas. La mezcla engrasada se comprime luego para formar las tabletas. Los compuestos de la invención también pueden combinarse con un vehículo (excipiente) inerte de flujo libre y luego, sin realizar el paso de granulación o de comprimido en seco, se comprimen directamente para formar tabletas. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que se compone de una capa que sella hecha de shellac (laca goma), de una capa de azúcar o material polimérico y de una capa de acabado brillante hecha de cera. A estos recubrimientos pueden adicionarse colorantes para poder distinguir entre diferentes unidades de dosificación.

Pueden prepararse líquidos orales, como por ejemplo solución, jarabes y elixires en forma de unidades de dosificación de modo que una cantidad dada contenga una masa predeterminada del compuesto. Pueden prepararse jarabes disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que se preparan elixires usando un vehículo alcohólico no tóxico. Pueden formularse suspensiones mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Así mismo pueden adicionarse solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo alcoholes isostearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, agentes conservantes, aditivos de sabor tales como, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, etc.

Las formulaciones de dosificación para la administración oral pueden incluirse opcionalmente en microcápsulas. La formulación puede prepararse de tal manera que la liberación se prolongue o se retarde, como por ejemplo mediante recubrimiento o incrustación de material en forma de partículas a los polímeros, la cera, etc.

Los compuestos de la invención así como las sales y los solvatos también pueden administrarse en forma de sistemas de liposomas, como por ejemplo de pequeñas vesículas, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la invención, así como las sales y los solvatos también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como soportes individuales a los cuales se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como excipientes de medicamentos dirigidos a dianas. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo poli(ácido láctico), poliépsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), polioctoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdermal pueden administrarse como parches independientes para un contacto estrecho más duradero con la epidermis del receptor. De esta manera puede introducirse el principio activo sobre el parche, por ejemplo, por medio de iontoforesis, tal como se describe en general en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, esprays, aerosoles o aceites.

Para tratamientos de ojos u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, se aplican las formulaciones preferentemente como ungüentos o cremas tópicas. En la formulación para un ungüento el compuesto activo puede emplearse ya sea con una base de crema de parafina o miscible con agua. De manera alterna, el principio activo puede formularse para una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica pertenecen las gotas oftálmicas, en cuyo caso el principio activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, principalmente un disolvente acuoso.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden tabletas para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

- 5 Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

10 Formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal, en las cuales la sustancia vehículo es un sólido, contiene un polvo grueso con un tamaño de partículas, por ejemplo, en el rango de 20-500 micrómetros, el cual se administra de la manera y el modo en que se aspira el tabaco rapé, es decir mediante inhalación rápida por las vías nasales desde un recipiente con el polvo, el cual se sostiene apretado a la nariz. Formulaciones adecuadas para administrar como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.

15 Formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación comprenden polvos o nebulizaciones que pueden generarse por medio de diferentes tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Formulaciones adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de spray.

20 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral pertenecen las soluciones inyectables estériles, acuosas o no acuosas, las cuales contienen antioxidantes, búfer, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor a tratar; así como suspensiones estériles, acuosas y no acuosas, que pueden contener el agente de suspensión y el espesante. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosificación única o de dosificación múltiple, por ejemplo ampollas y frascos sellados y almacenarse en estado seco por congelamiento (liofilizado), de tal modo que sólo se requiera la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para propósitos de inyección, inmediatamente antes del consumo. Las soluciones y suspensiones inyectables, preparadas de acuerdo con la receta, pueden prepararse a partir de polvos, 25 granulados y tabletas estériles.

Se entiende que las formulaciones, además de los componentes mencionados particularmente arriba, pueden contener otros productos usuales en el campo de la especialidad respecto del tipo respectivo de formulación; de esta manera por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

30 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención depende de una serie de factores, incluso por ejemplo de la edad y del peso de la persona o del animal, del estado patológico exacto que requiere de tratamiento, así como de su grado de severidad, de la naturaleza de la formulación y de la ruta de administración y finalmente se establece por parte del médico o del veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad eficaz para el tratamiento de un compuesto de la invención se encuentra en general en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero adulto de 70 kg de peso, la cantidad real por día estaría habitualmente 35 entre 70 y 700 mg, en cuyo caso esta cantidad puede darse como dosis única por día o más usual en una serie de dosis parciales (como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de tal modo que sea igual a la dosis total diaria. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse per sé como fracción de la cantidad eficaz del compuesto de la invención. Puede suponerse que 40 dosificaciones similares son adecuadas para el tratamiento de los otros estados patológicos, arriba mencionados.

Además, objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluso sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo.

También es objeto de la invención un kit que se compone de paquetes separados de

- 45 (a) una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, inclusive sus mezclas en todas las proporciones, y
- (b) una cantidad eficaz de otro principio activo de medicamento.

50 El kit contiene recipientes adecuados, tales como cajetillas o cartones, botellas individuales, bolsas o ampollas. El kit puede contener, por ejemplo, ampollas separadas en las que está presente respectivamente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y/o de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluso de

sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de otro principio activo de medicamento disuelto o en forma liofilizada.

UTILIZACIÓN

- 5 Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, principalmente para los humanos, en el tratamiento de las enfermedades condicionadas por SGK.

De esta manera, es objeto de la invención la utilización de compuestos según la reivindicación 1, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluso sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señal de quinasas desempeñan un papel. Aquí se prefiere SGK.

- 10 Se prefiere la utilización de compuestos según la reivindicación 1, así como de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables incluso de sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que pueden influirse mediante la inhibición de la SGK mediante los compuestos según la reivindicación 1.

- 15 La presente invención comprende la utilización de los compuestos de la invención según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir diabetes (por ejemplo diabetes mellitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, angiopatía diabética y microangiopatía), adiposis, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, fibrosis cardíaca después de infarto de miocardio, hipertrofia de corazón e insuficiencia cardíaca, aterosclerosis) y enfermedades de riñones (por ejemplo, glomeruloesclerosis, nefrosclerosis, nefritis, nefropatía, desorden de la excreción de electrolitos), generalmente en cualquier tipo de fibrosis y procesos inflamatorios (por ejemplo, cirrosis de hígado, fibrosis pulmonar, pancreatitis fibrosante, reumatismo y artrosis, mal de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis por radiación, esclerodermatitis, fibrosis quística, formación de cicatrices, mal de Alzheimer).

- 25 Los compuestos de la invención también pueden inhibir el crecimiento de cáncer, células tumorales y metástasis tumorales y por lo tanto son adecuados para la terapia tumoral.

- Los compuestos de la invención encuentran además utilización para el tratamiento de coagulopatías, como por ejemplo disfibrirogenemias, hipoproconvertinemias, hemofilia B, defecto de Stuart-Prower, deficiencia de complejo de protrombina, coagulopatía de consumo, hiperfibrinólisis, inmunocoagulopatía o coagulopatías complejas, como también en el caso de susceptibilidad neuronal, por ejemplo epilepsia. Los compuestos de la invención también pueden emplearse terapéuticamente en el tratamiento de un glaucoma o una catarata.
- 30

Los compuestos de la invención encuentran utilización además en el tratamiento de infecciones bacterianas así como en una terapia anti-infecciosa. Los compuestos de la invención también pueden emplearse terapéuticamente para el incremento de la capacidad de aprendizaje y de la atención.

- 35 Se prefiere la utilización de compuestos según la reivindicación 1, así como de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluso de sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de diabetes, adiposis, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedades cardiovasculares y enfermedades de los riñones, generalmente en cualquier tipo de fibrosis y procesos inflamatorios, cáncer, células tumorales, metástasis tumorales, coagulopatías, susceptibilidad neuronal, glaucoma, catarata, infecciones bacterianas, así como en una terapia anti-infecciosa, para el incremento de la capacidad de aprendizaje y de la atención, así como para el tratamiento y profilaxis del envejecimiento celular y el estrés.
- 40

En el caso de diabetes se trata preferentemente de diabetes mellitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, angiopatía diabética y microangiopatía.

- 45 En el caso de enfermedades cardiovasculares se trata preferentemente de fibrosis cardíaca después de infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca y arteroesclerosis.

En el caso de enfermedades de los riñones se trata preferentemente de glomeruloesclerosis, nefrosclerosis, nefritis, nefropatía y desorden en la excreción de electrolitos.

- 50 En el caso de fibrosis y procesos inflamatorios se trata preferentemente de cirrosis de hígado, fibrosis de pulmones, pancreatitis fibrosante, reumatismo y artrosis, mal de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis por radiación, esclerodermatitis, fibrosis quística, formación de cicatrices, mal de Alzheimer.

ENSAYOS

Los compuestos de la invención descritos en los ejemplos se ensayaron en los ensayos descritos abajo y se encontró que presentan un efecto inhibidor de quinasa. Otros ensayos de conocen de la bibliografía y pueden llevarse a cabo fácilmente por parte del experto en la materia (véase, por ejemplo Dhanabal et al., Cancer Res. 59:189-197; Xin et al., J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu et al., Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk et al., Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone et al., J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia et al., In Vitro 18:538- 549).

La inhibición de la proteína quinasa SGK1 puede determinarse en el método de enlazamiento de filtro.

Todas las temperaturas que se encuentren antes y después están indicadas en °C. En los siguientes ejemplos "procesamiento usual" significa: si se requiere, se adiciona agua, se ajusta el pH, si se requiere, según la constitución del producto final, a valores entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores R_f en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo /metanol 9:1.

Espectrometría de masas (MS): EI (ionización por impacto de electrones) M⁺

FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)⁺

ESI (Electrospray Ionization) (M+H)⁺ (si no se indica nada diferente)

Método de HPLC

Sistema Hewlett Packard de la serie HP 1100 con las siguientes características: fuente de iones: electro-espray (modo positivo); barrido: 100-1000 m/z; tensión de fragmentación: 60 V; temperatura de gas: 300°C, DAD: 220 nm.

Velocidad de flujo: 2.4 ml/min. El separador utilizado, después del DAD, reduce la rata de flujo para la MS a 0.75 ml/min.

Columnas:

Chromolith Speed ROD

RP-18e 50-4,6 mm

Solvente: calidad LiChrosolv de la empresa Merck KGaA

Disolvente A: H₂O (0.01 % de TFA)

Disolvente B: Acetonitrilo (0.008% de TFA)

Gradiente:

20% de B → 100% B: 0 min. hasta 2.8 min.

100% de B: 2.8 min. hasta 3.3 min.

100% de B → 20% B: 3.3 min. hasta 4 min.

Gradiente para condición "polar":

5% de B → 100% B: 0 min. hasta 3 min.

100% de B: 3 min. hasta 3.5 min.

100% de B → 5% B: 3.5 min. hasta 3.6 min.

Abreviaturas:

DCM = Diclorometano

EE = acetato de etilo

PE = éter de petróleo

RT = Temperatura ambiente

DAPECI = N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida hidrocloreuro

5 DMF = Dimetilformamida

HOBT = 1-Hidroxibenzotriazol

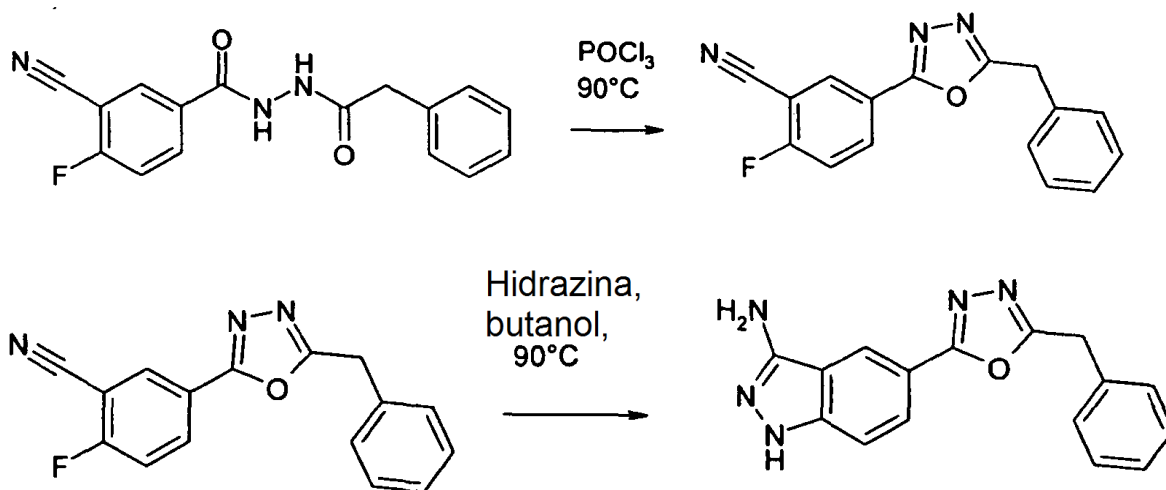
NCS = N-Clorosuccinimida

TFA = ácido trifluoroacético

10 Con el fin de explicar la invención se adjuntan los siguientes ejemplo. Sin embargo se entiende que estos ejemplos no restringen la invención.

Ejemplo 1

La preparación de 5-(5-bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-indazol-3-ilamina ("A1") se efectúa de manera análoga al esquema que sigue a continuación (método 1)



15

Paso 1:

110 mg de -N'-fenilacetil-hidrazida de ácido 3-ciano-4-fluoro-benzoico se revuelven en 1,5 ml de óxido de fósforo tricloruro por 1 hora a 90°C. Después de enfriar se vierte la solución transparente a agua y el sólido precipitado se filtra mediante succión y se seca. Se obtienen 69 mg de 5-(5-bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-fluor-benzonitrilo (67%); MS-FAB (M+H⁺) = 280,4; Rf (método polar): 2,15 Min.

20

Paso 2:

En un frasco ampolla con tapa rosca se revuelve una mezcla de 69 mg de 5-(5-bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-fluorobenzonitrilo y 25 mg hidracina hidrato en 3 ml de 1-butanol por 12 horas a 90°C. Después de enfriar se filtra mediante succión el sólido precipitado, se lava con agua y se liofiliza. Se obtienen 51 mg de 5-(5-bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H indazol-3-ilamina (71%); MS-FAB (M+H⁺) = 292,3; Rf (método polar): 1,55 min.

25

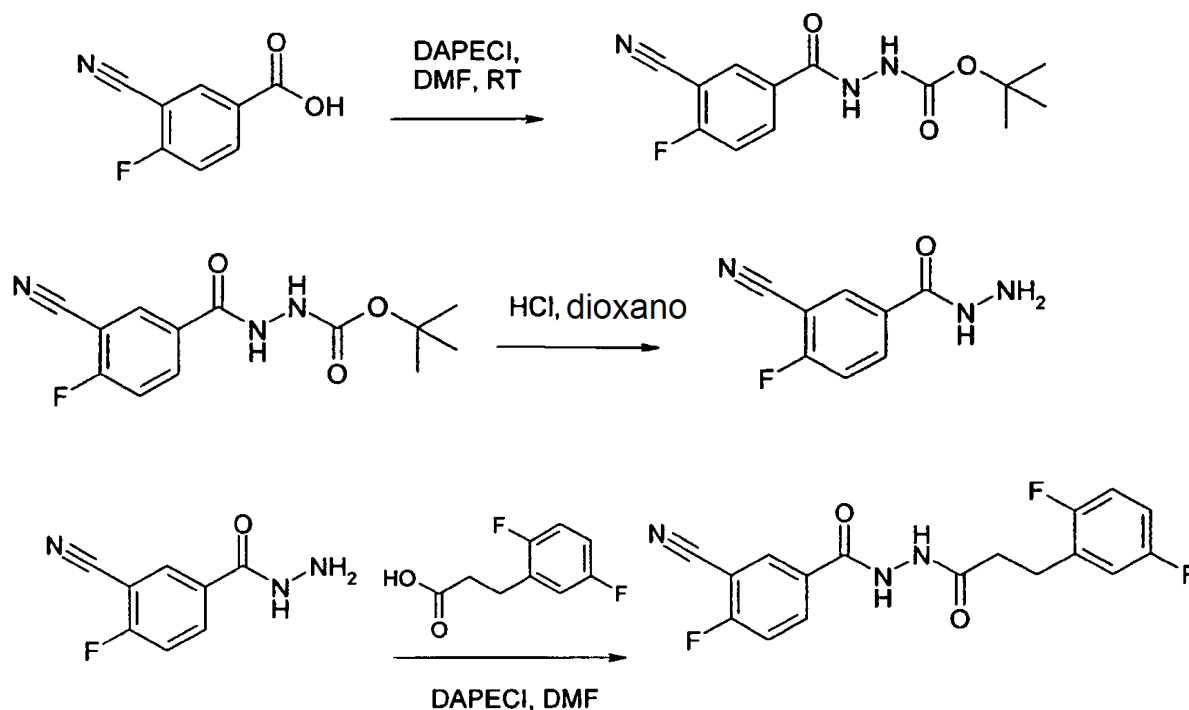
Las diacilohidrazidas que sirven como sustancias de partida se encuentran parcialmente disponibles en el comercio. Pueden prepararse de manera alternativa según los métodos 1a y 1b indicados a continuación.

La preparación de N'-fenilacetil-hidrazida de ácido 3-ciano-4-fluor-benzoico se efectúa de manera análoga al siguiente esquema (Método 1a)



800 mg de ácido 3-ciano-4-fluor-benzoico, 728 mg de hidrazida de ácido fenilacético y 1054 mg de DAPECI se revuelven en 3 ml DMF por 2 días a RT. La mezcla de reacción se vierte a cerca de 20 ml de una solución al 10% de hidrocbonato de sodio, el sólido precipitado se filtró por succión y se secó. Se obtienen 1200 mg de N'-fenilacetil-hidrazida de ácido 3-ciano-4-fluoro-benzoico (83%) como sólido incoloro; MS-FAB ($M+H^+$) = 298,4.

La preparación de N'-[3-(2,5-difluor-fenil)-propionil]-hidrazida de ácido 3-ciano-4-fluor-benzoico se efectúa de manera análoga al siguiente esquema (método 1b)



Paso 1:

900 mg de ácido 3-ciano-4-fluor-benzoico, 727 mg de ter.-butilcarbazonato y 1342 mg de DAPECI se revuelven en 10 ml de DMF por 12 horas. La mezcla de reacción se vierte a aproximadamente 40 ml de una solución al 10% de hidrocbonato de sodio, el sólido precipitado se filtró mediante succión y se secó. Se obtienen 1140 mg de éster ter.-butilo de ácido N'-(3-ciano-4-fluoro-benzoil)-hidrazincarbóxílico (75%) como sólido incoloro; MS-FAB ($M+H^+$ -BOC) = 180,3; Rf (método polar): 1,23 Min.

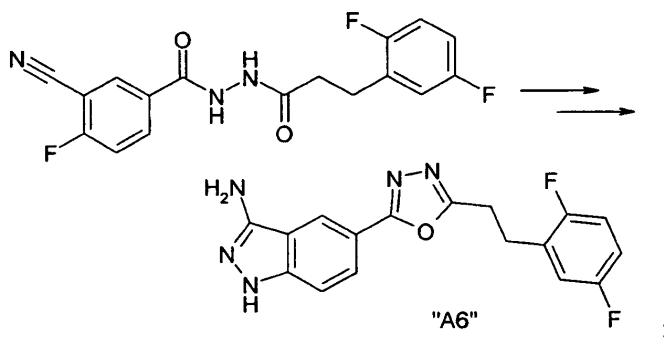
Paso 2:

1140 mg de éster ter.-butilo de ácido N'-(3-ciano-4-fluoro-benzoil)-hidrazincarbóxílico se mezclan con 20 de HCl(4N)/dioxano y 10 ml de metanol y se revuelven por 1 hora a RT. La mezcla de reacción se concentra hasta el residuo y se mezcla con un exceso de solución saturada de hidrocbonato de sodio. Se extrae varias veces con DCM, se secan las fases unidas con sulfato de sodio y se retira el solvente. Se obtienen 650 mg de 3-ciano-4-fluor-benzohidrazida (89%) en forma de la base libre.

Paso 3:

100 mg de 3-ciano-4-fluor-benzohidrazida, 104 mg de ácido 3-(2,5-difluor-fenil)-propiónico y 138 mg de DAPECI se revuelven en 8 ml de DMF por 12 horas. La mezcla de reacción se vierte a aproximadamente 40 ml de una solución al 10% de hidrogenocarbonato de sodio, el sólido precipitado se filtró mediante succión y se secó. Se obtienen 136 mg de N'-[3-(2,5-difluor-fenil)-propionil]-hidrazida de ácido 3-ciano-4-fluoro-benzoico (70%) como sólido incoloro; MS-FAB ($M+H^+$) = 348,4; Rf (método polar): 1,44 min.

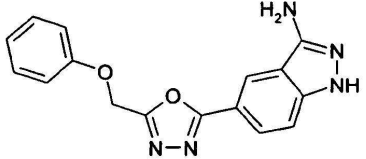
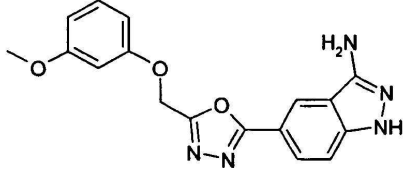
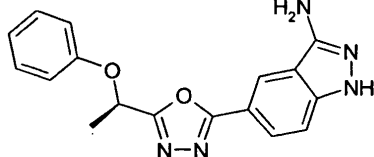
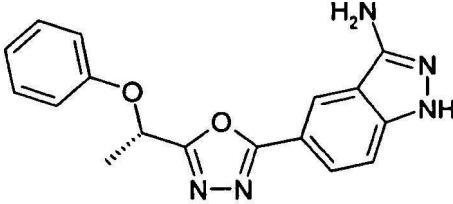
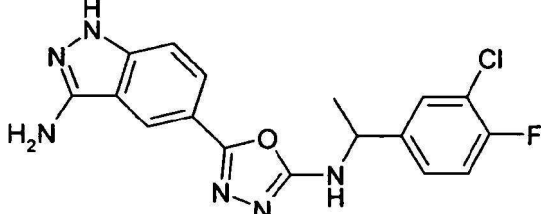
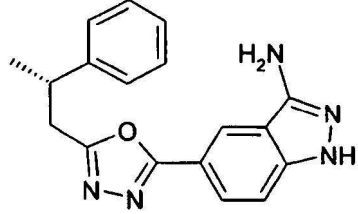
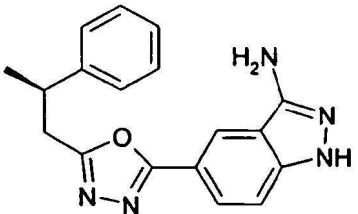
La N'-[3-(2,5-difluor-fenil)-propionil]-hidrazida de ácido 3-ciano-4-fluoro-benzoico obtenida de acuerdo con el método 1 se transfiere a 5-[5-[2-(2,5-difluoro-fenil)-etil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol-3-ilamina ("A6"):

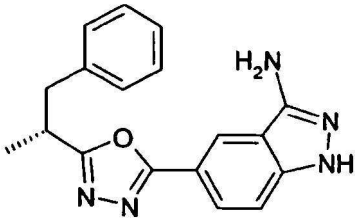
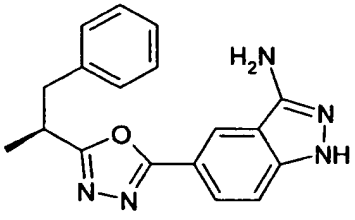
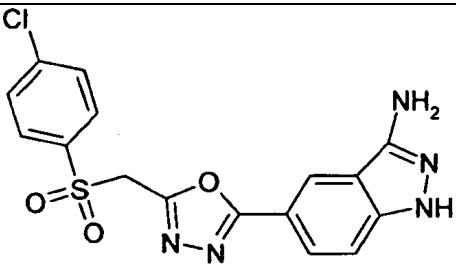
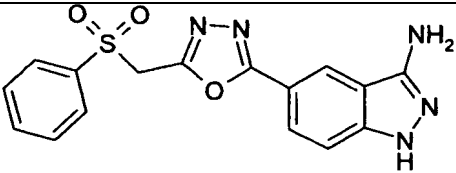


MS-FAB ($M+H^+$) = 342,32; Rf (método polar): 1,37 min.

10 De manera análoga al método 1 se obtienen los siguientes compuestos

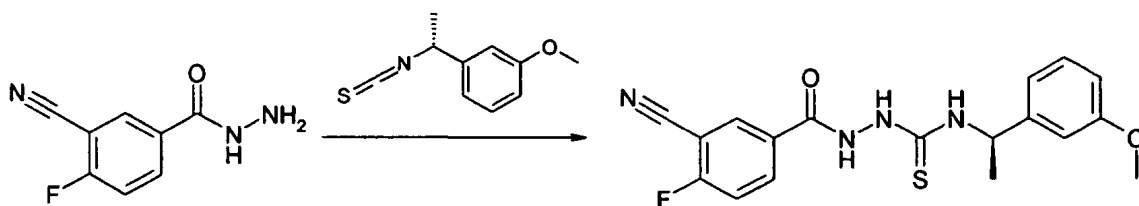
No.	Fórmula estructural y/o nombre	$M+H^+$	Rf [min] HPLC-Método polar
"A2"		326,76	1,74
"A3"		336,37	1,28
1H-NMR (DMSO-d ₆): δ [ppm] 11,79 (1H, s, br), 8,45 (1H, s), 7,80 (1H, dd, J = 8,7 y 1,9 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,21 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,82-6,89 (2H, m), 6,73-6,80 (1H, m), 5,66 (2H, s, br), 3,71 (3H, s), 3,31 (4H, s).			
"A4"		324, 33	1,35
"A5"		342,32	1,42

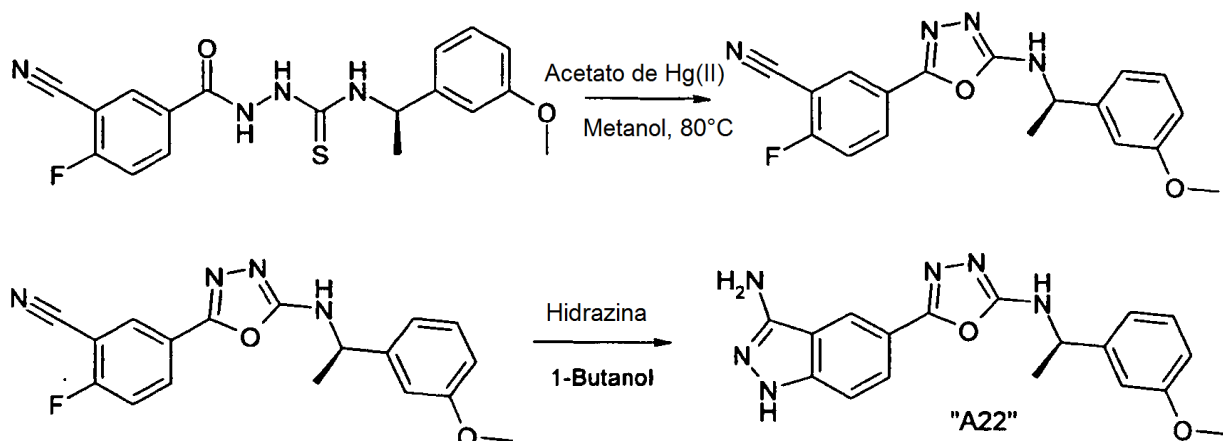
No.	Fórmula estructural y/o nombre	M+H ⁺	Rf [min] HPLC- Método polar
"A7"		308,31	1,67
"A8"		338,34	1,7
"A9"	 5-[5-((R) -1-Phenoxy-ethyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-1H-indazol-3-ylamin	322,34	1,74
"A10"		322,34	1,74
"A11"		373,79	1,77
"A12"		320,37	1,79
"A13"		320,37	1,79

No.	Fórmula estructural y/o nombre	M+H ⁺	Rf [min] HPLC- Método polar
"A14"		320,37	1,8
"A 15"		320,37	1,8
"A16"	 5-[5-(4-cloro-bencenosulfonilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol-3-ilamina	390,82	1,9
"A17"		356,38	1,44

Ejemplo 2

La preparación de 5-{5-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etilamino]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol-3-ilamina ("A22") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema (método 2)





Paso 1:

5 179 mg de hidrazida de ácido 3-ciano-4-fluoro-benzoico y 193 mg de 1-((R)-1-isotiocianato-etil)-3-metoxi-benceno se revuelven en 10 ml de diclorometano a RT por 18 horas. Después de adicionar otros 50 mg de 1-((R)-1-isotiocianatoetil)-3-metoxi-benceno vuelve a revolverse por 5 horas. La solución de reacción se concentra, el residuo se revuelve con éter de dietilo y PE y se filtra. Después de secar se obtienen 350 mg de producto de adición [(94%); MS-FAB ($M+H^+$) = 373,5; Rf (método polar): 2,02 min.], el cual se emplea sin más purificación en el siguiente paso.

10 Paso 2:

350 mg del producto de acoplamiento del paso 1 y 373 mg de acetato de mercurio (II) se revuelven en 10 ml de metanol a 80°C por 2 horas. La formulación enfriada se mezcla con unas gotas de una solución de sulfuro de sodio. La suspensión se filtra sobre kieselgur y se lava luego con metanol. Se obtienen 300 mg de 2-fluoro-5-{5-[(R)-1-(3-metoxifenil)-etilamino]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzonitrilo [(94%); MS-FAB ($M+H^+$) = 339,5; Rf (método polar): 2,0 min.], el cual se emplea en el paso siguiente sin purificar más.

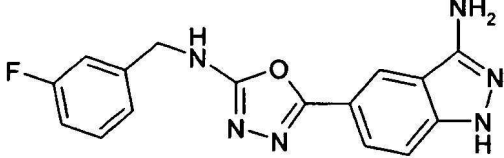
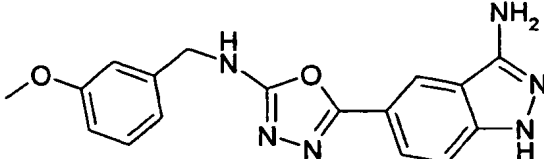
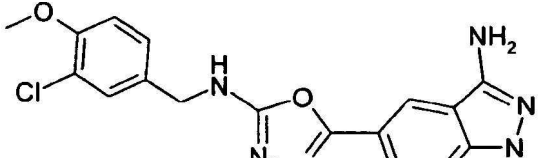
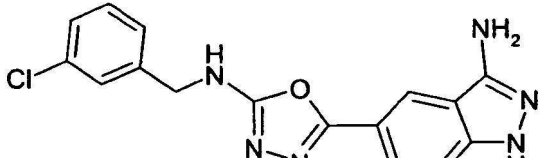
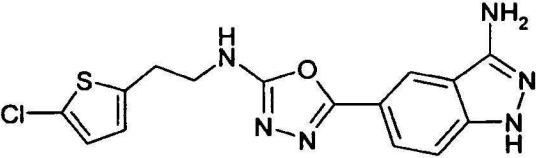
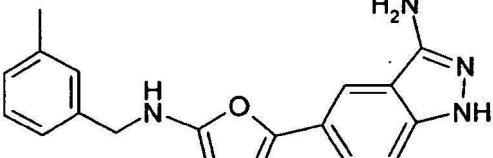
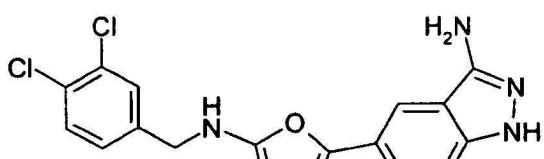
Paso 3:

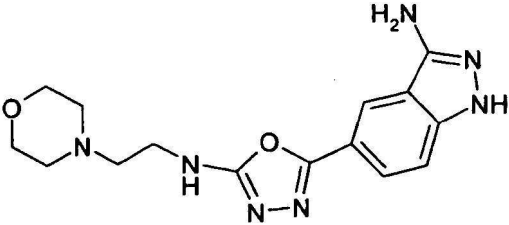
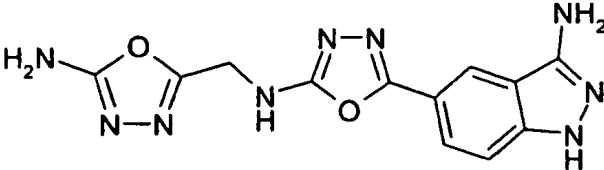
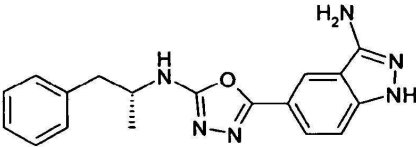
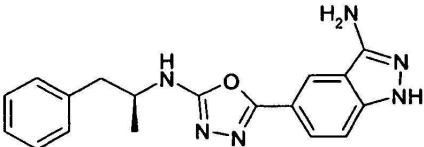
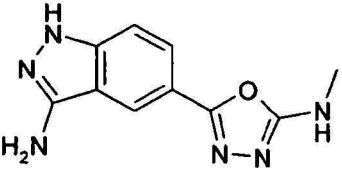
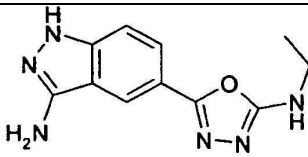
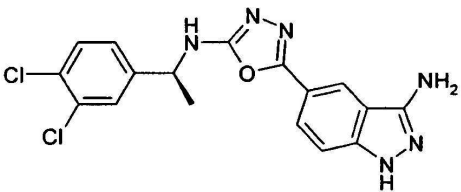
20 Una mezcla de 300 mg de 2-fluoro-5-{5-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etil-amino]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-benzonitrilo y 250 mg de hidracina hidrato se revuelve en 2 ml de 1-butanol por 1 hora a 90°C. Después de enfriar se filtra por succión el sólido precipitado, se lava a continuación con agua y se seca. La purificación mediante cromatografía de columnas da como resultado 46 mg de 5-{5-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etilamino]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1H-indazol-3-ilamina ("A22") (15%);

MS-FAB ($M+H^+$) = 351,5; Rf (método polar): 1,55 min.

De manera análoga al método 2 se obtienen los siguientes compuestos

No.	Fórmula estructural y/o nombre	$m+H^+$	Rf [min] HPLC-Método polar
"A18"		307,33	0,99
"A19"		347,80	1,62

No.	Fórmula estructural y/o nombre	m+H ⁺	Rf [min] HPLC-Método polar
¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ [ppm] 11,70 (1H, s, br), 8,25 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,23 (1H, s), 7,69 (1H, dd, J = 9,1 y 1,9 Hz), 7,34 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,98 (2H, s), 5,59 (2H, s, br), 4,55 (2H, d, J = 6,0 Hz).			
"A20"		325,32	1,6
"A21"		337,35	1,48
"A23"		371,80	1,6
"A24"		341,77	1,61
"A25"		361,83	1,67
"A26"		321,35	1,58
"A27"		376,22	1,74

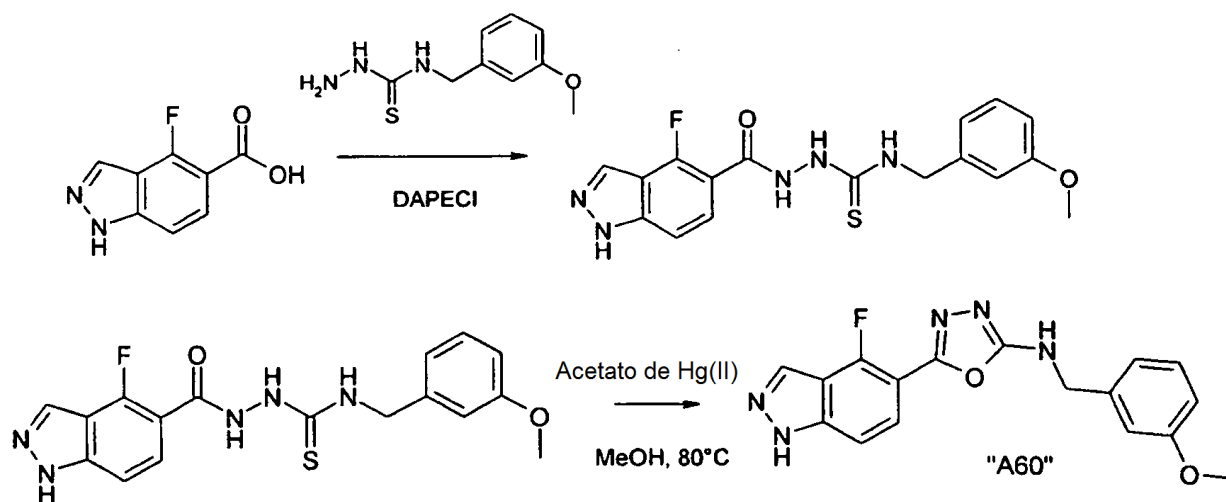
No.	Fórmula estructural y/o nombre	m+H ⁺	Rf [min] HPLC-Método polar
"A28"		330,36	0,81
"A 29"		314,28	0,89
"A30"		335,38	1,6
"A31"		335,38	1,6
"A32"		231,23	0,98
"A33"		245,26	1,1
"A34"		390,24	1,84

No.	Fórmula estructural y/o nombre	m+H ⁺	Rf [min] HPLC-Método polar
"A35"		390,24	1,84
"A36"		373,79	1,77
"A37"		373,79	1,77

Ejemplo 3

La preparación de [5-(4-Fluor-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-(3-metoxi-bencil)-amin ("A60") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema

5 (Método 3)



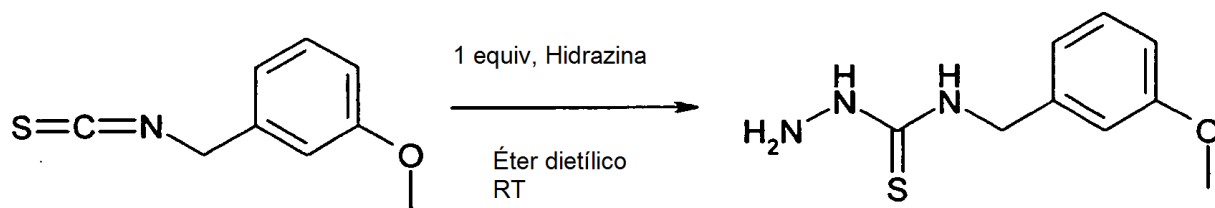
Paso 1:

10 400 mg de ácido 4-fluoro-1H-indazol-5-carboxílico, 470 mg de 4-(3-metoxibencil)-tiosemicarbazida y 468 mg de DAPECI se revuelven en 5 ml de DMF por 24 horas a RT. La formulación se vierte a ácido clorhídrico de 1 N y el precipitado generado se filtra por succión y se seca. Se obtienen 410 mg de producto [49%, MS-FAB (M+H⁺) = 374,1; Rf (método polar): 1,69 min], el cual se emplea sin purificar más en el paso 2.

Paso 2:

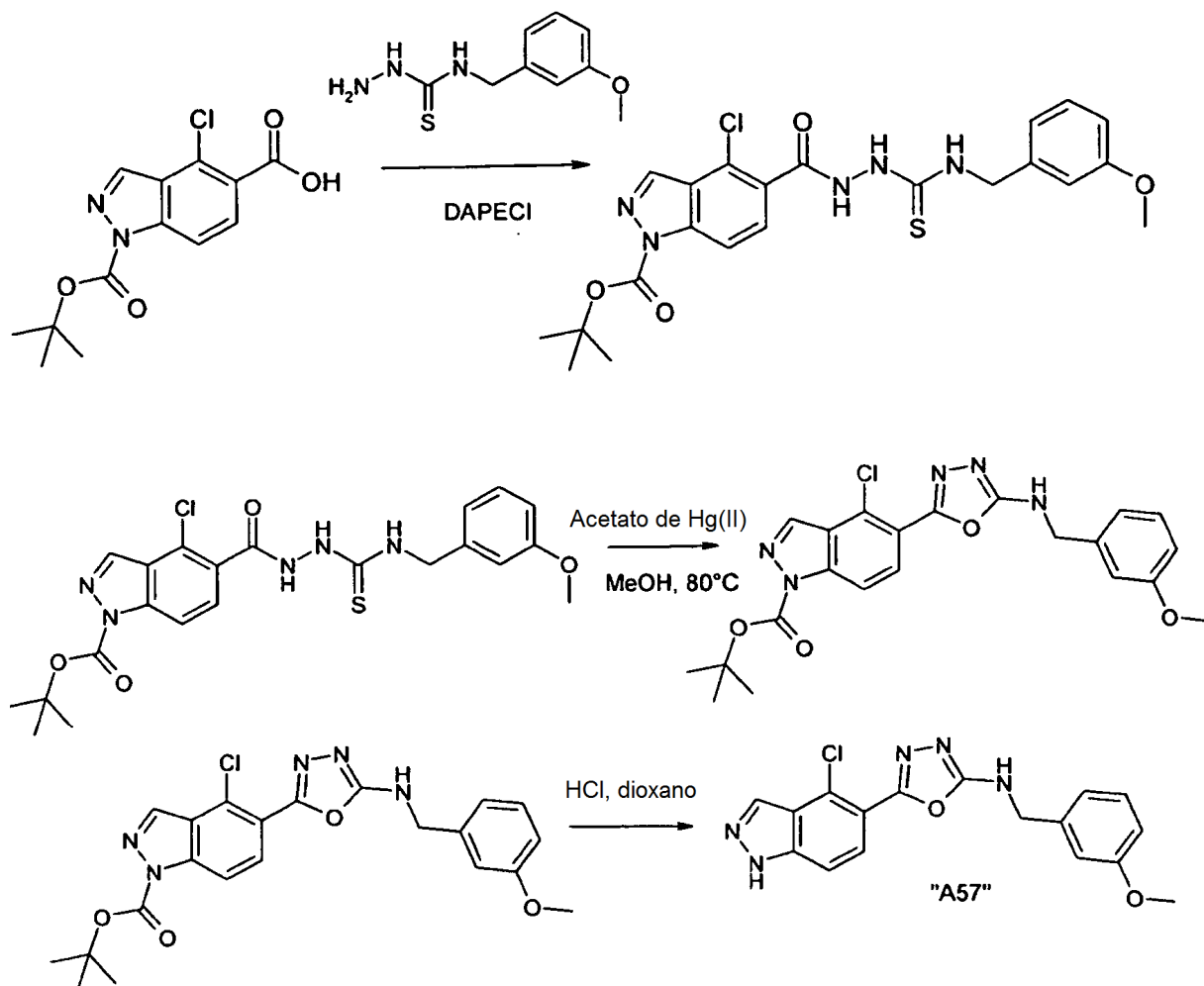
410 mg del producto del paso 1 y 455 mg de acetato de mercurio (II) se revuelven en 6 ml de metanol por 1 hora a 80°C. La formulación enfriada se mezcla con unas gotas de una solución de sulfuro de sodio. La suspensión se filtra por kieselgur y se lava a continuación con metanol. El filtrado se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía de columnas en gel de sílice (eluyente: heptano/EE). Se obtienen 300 mg de [5-(4-fluor-1H-indazol-5-il)-[1,3,4] oxadiazol-2-il]-(3-metoxi-bencil)-amina ("A60") 81%; MS-FAB ($M+H^+$) = 340,3; Rf (método polar): 1,70 min.

Las tiosemicarbazidas requeridas en esta secuencia de síntesis pueden obtenerse fácilmente a partir de los respectivos isotiocyanatos e hidrazina; por ejemplo:



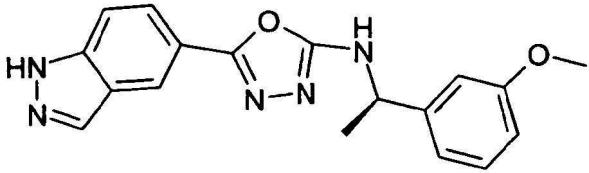
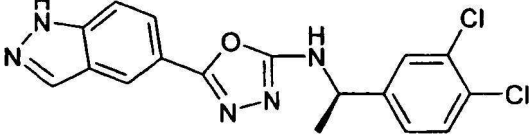
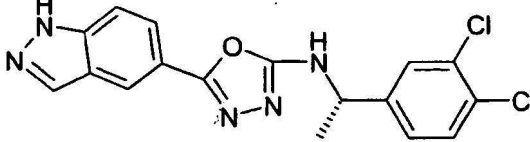
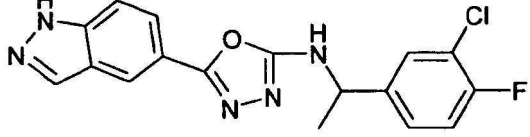
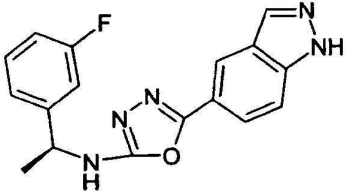
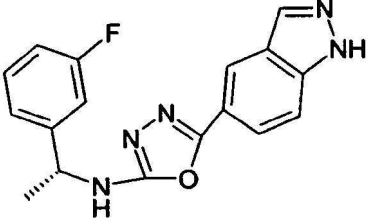
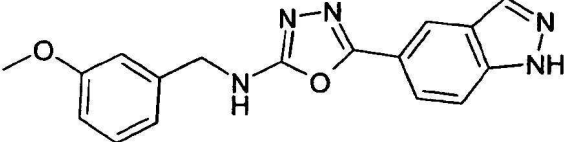
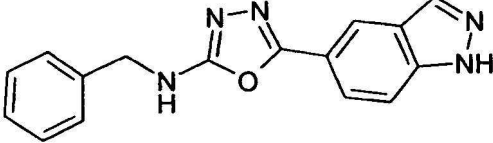
- 10 De manera alternativa también pueden emplearse en el método 3 ácidos imidazol-5-carboxílicos N1-protegidos (por ejemplo, derivados BOC – protegidos). Los grupos protectores deben disociarse en un paso siguiente mediante métodos conocidos por el experto en la materia.

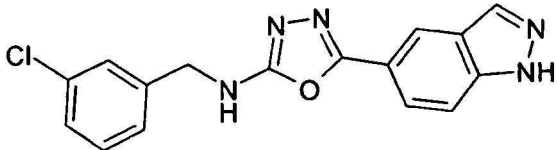
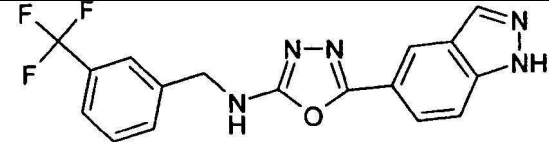
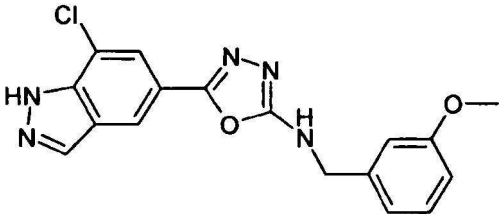
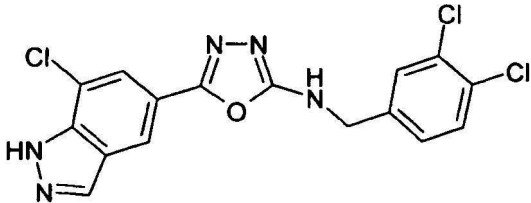
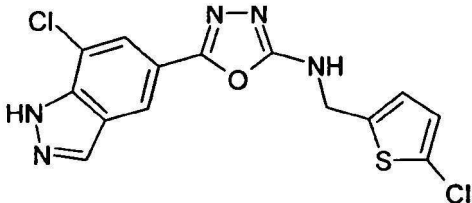
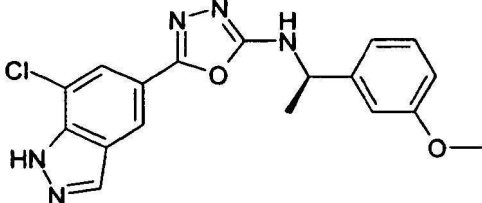
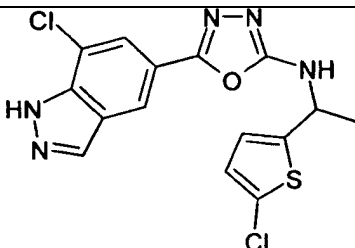
De esta manera se efectúa la preparación de [5-(4-cloro-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-(3-metoxi-bencil)-amina ("A57"), MS-FAB ($M+H^+$) = 356,78; Rf (método polar): 1,77 min, tal como se indica en el siguiente esquema:

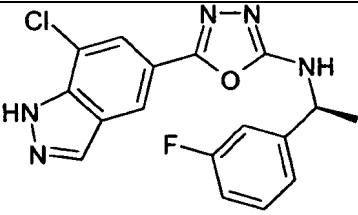
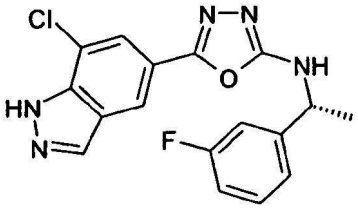
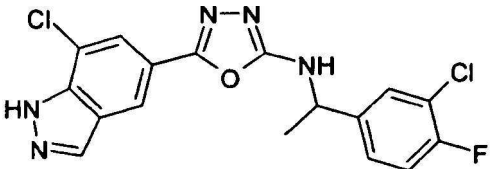
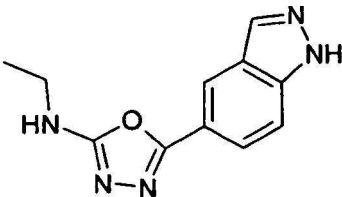
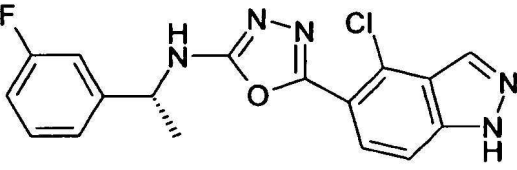
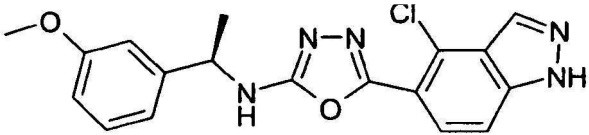
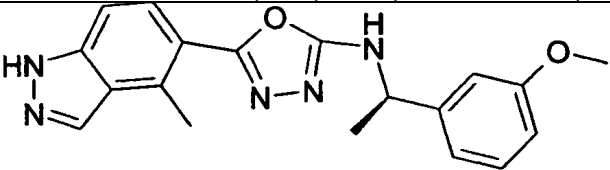


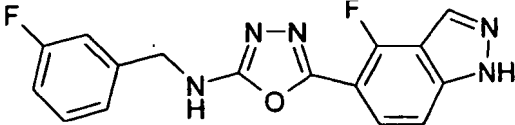
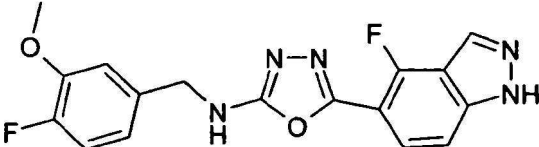
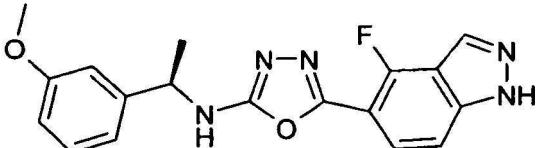
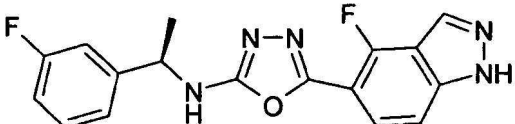
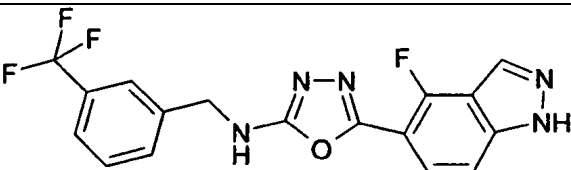
15

De manera análoga al método 3 se obtienen los siguientes compuestos

No.	Fórmula estructural y/o nombre	M+H ⁺	Rf [min] HPLC- Método polar
"A38"		336,37	1,72
"A39"		375,23	2,03
"A40"		375,23	2,03
"A41"		358,77	1,95
"A42"		324,33	2,01
"A43"		324,33	2,01
"A44"		322,34	1,63
"A45"		292,31	1,64

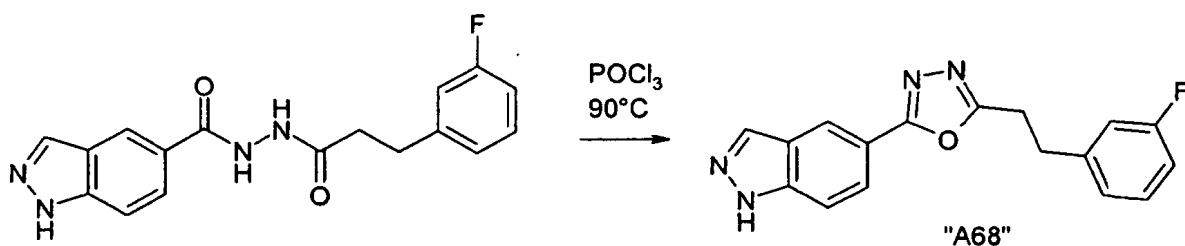
No.	Fórmula estructural y/o nombre	M+H ⁺	Rf [min] HPLC- Método polar
"A46"		326,76	1,81
"A47"		360, 31	2,14
"A48"		356,78	1,79
"A49"		395,65	2,1
"A50"		367,23	1,95
"A51"		370,81	1,87
"A52"		381,26	2,06

No.	Fórmula estructural y/o nombre	M+H ⁺	Rf [min] HPLC- Método polar
"A53"		358,7	1,91
"A54"		358,77	1,91
"A55"		393,22	2,09
"A56"		230,24	1,46
"A58"		358,77	1,89
"A59"		370,81	1,86
¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , Intercambio TFA): δ [ppm] 8,22 (1H, s, br), 7,75 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,24 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,98-7,03 (2H, m), 6,81 (1H, dd, J = 8,3 y 2,2 Hz), 4,83 (1H, q, J = 7,0 Hz), 3,73 (3H, s), 1,56 (3H, d, J = 7,0 Hz).			
"A61"	 x Hidrocloruro	386,85	

No.	Fórmula estructural y/o nombre	M+H ⁺	Rf [min] HPLC-Método polar
"A62"		328,29	1,74
"A63"		358,32	1,74
"A64"		354,36	1,79
"A65"		342,32	1,82
"A66"		378,30	1,95

Ejemplo 4

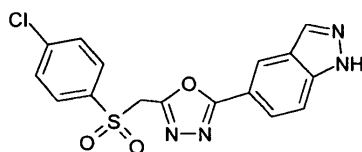
La preparación de 5-[5-[2-(3-fluoro-fenil)-etil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol ("A68") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema (método 4)



5

150 mg de N'-[3-(3-fluor-fenil)-propionil]-hidrazida de ácido 1H-indazol-5-carboxílico se revuelven en 3 ml de óxido de fósforo tricloruro por 2 horas a 80°C. El óxido de fósforo tricloruro en exceso se retira por destilación y el residuo se trata con ácido clorhídrico diluido. El sólido obtenido se filtra, se seca y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice RP-18. Se obtienen 9 mg de "A68" (6%); MS-FAB (M+H⁺) = 309,3; Rf (método polar): 1,97 min.

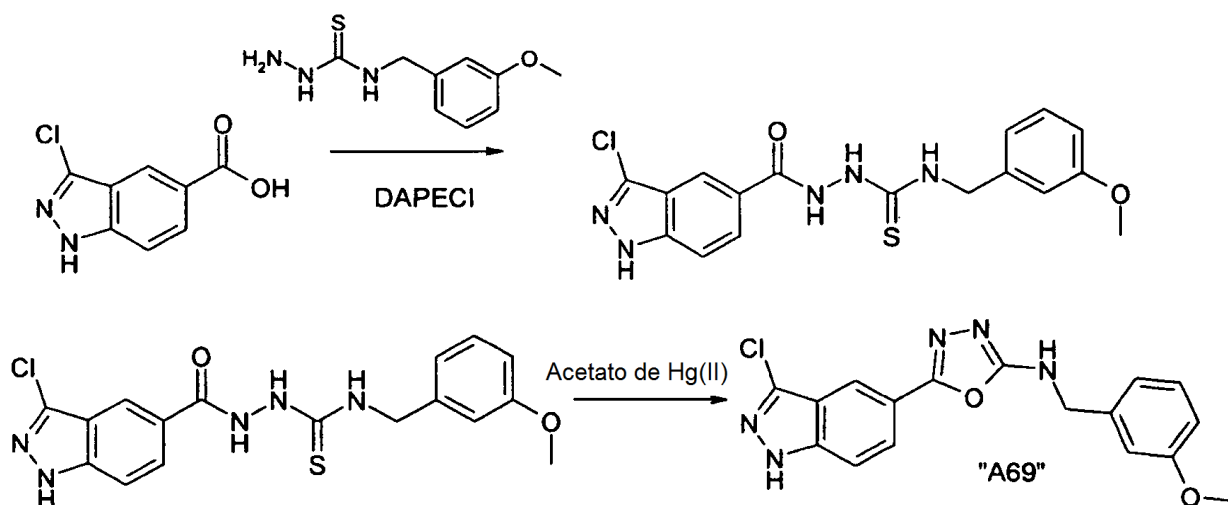
10 De manera análoga se obtiene 5-[5-(4-cloro-bencenosulfonilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol ("A67"), MS-FAB (M+H⁺) = 375,81; Rf (método polar): 1,81 min;



Ejemplo 5

[La preparación de [5-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-(3-metoxi-bencil)-amina ("A69") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema

5 (Método 5)



Paso 1:

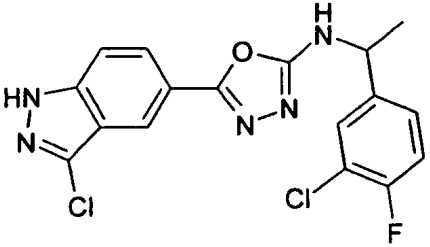
10 200 mg de ácido 3-cloro-1H-indazol-5-carboxílico, 214 mg de 4-(3-metoxibencil)-tiosemicarbazida, 171 mg de HOBT y 215 mg de DAPECI se revuelven en 3 ml de DMF por 24 horas a RT. La formulación se vierte a ácido clorhídrico diluido y el precipitado generado se filtra por succión y se seca. Se obtienen 270 mg de producto [68%, MS-FAB ($M+H^+$) = 390,8; Rf (método polar): 1,80 min], el cual se emplea en el paso 2 sin purificar más.

Paso 2:

15 270 mg del producto del paso 1 y 231 mg de acetato de mercurio (II) se revuelven en 4 ml de metanol por una noche a 80°C. La formulación enfriada se mezcla con unas gotas de una solución de sulfuro de sodio. La suspensión se filtra sobre kieselgur y se lava a continuación con metanol. El filtrado se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: heptano/EE). Se obtienen 43 mg de [5-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-(3-metoxi-bencil)-amina (18%); MS-FAB ($M+H^+$) = 356,8; Rf (método polar): 1,88 min.

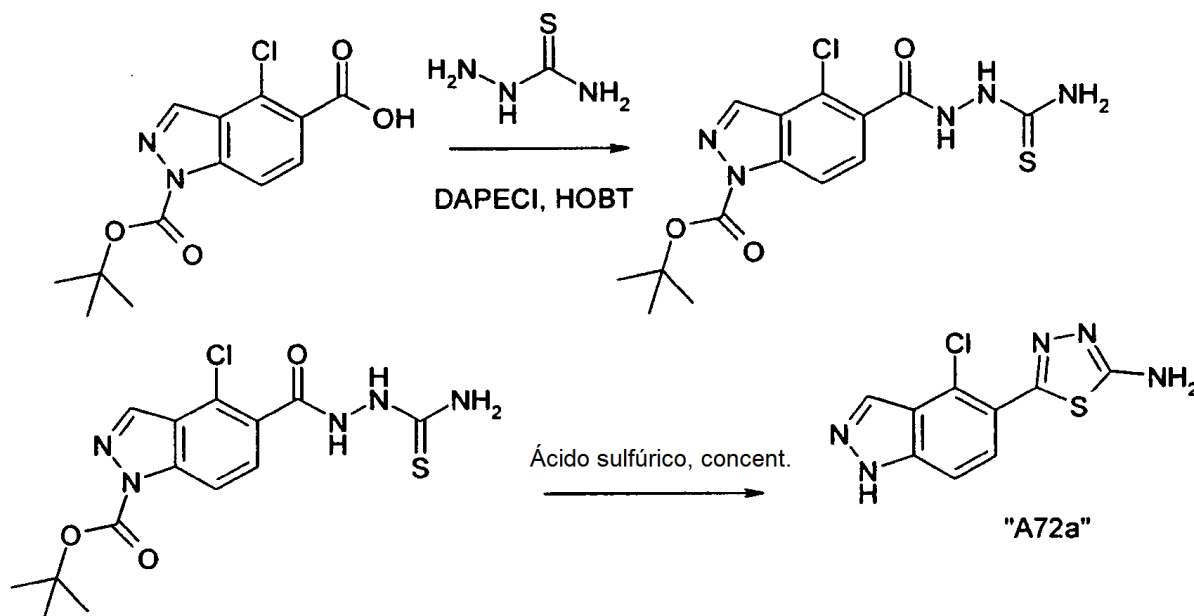
De manera análoga al método 5 se obtienen los siguientes compuestos

No.	Fórmula estructural y/o nombre	M+H+	Rf [min] HPLC Método polar
"A70"		370,81	1,96

No.	Fórmula estructural y/o nombre	M+H+	Rf [min] HPLC Método polar
¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ [ppm] 13,58 (1H, s), 8,31 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,95 (1H, s), 7,89 (1H, dd, J = 8,5 Hz y 1,5 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,8), 7,25 (1H, t, J = 8,3 Hz), 6,97-7,02 (2H, m), 6,79-6,83 (1H, m), 4,78 (1H, p, J = 7,4), 3,75 (3H, s), 1,49 (3H, d, J = 6,95).			
"A71"		393,22	2,13

Ejemplo 6

La preparación de 5-(4-cloro-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina ("A72a") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema (método 6)



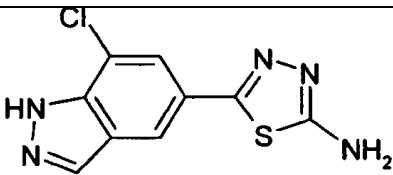
Paso 1:

1,00 g de éster ter.-butilo de ácido 4-cloro-indazol-1,5-dicarboxílico, 307 mg de tiosemicarbazida, 455 mg de HOBT y 646 mg de DAPECI se revuelven en 5 ml de DMF por 24 horas a RT. La formulación se vierte a agua y el precipitado generado se filtra por succión y se seca. Se obtienen 1,01 g de producto [80%, MS-FAB (M+H⁺) = 370,1; Rf (método polar): 1,60 min], el cual se emplea en el paso 2 sin purificar más.

Paso 2:

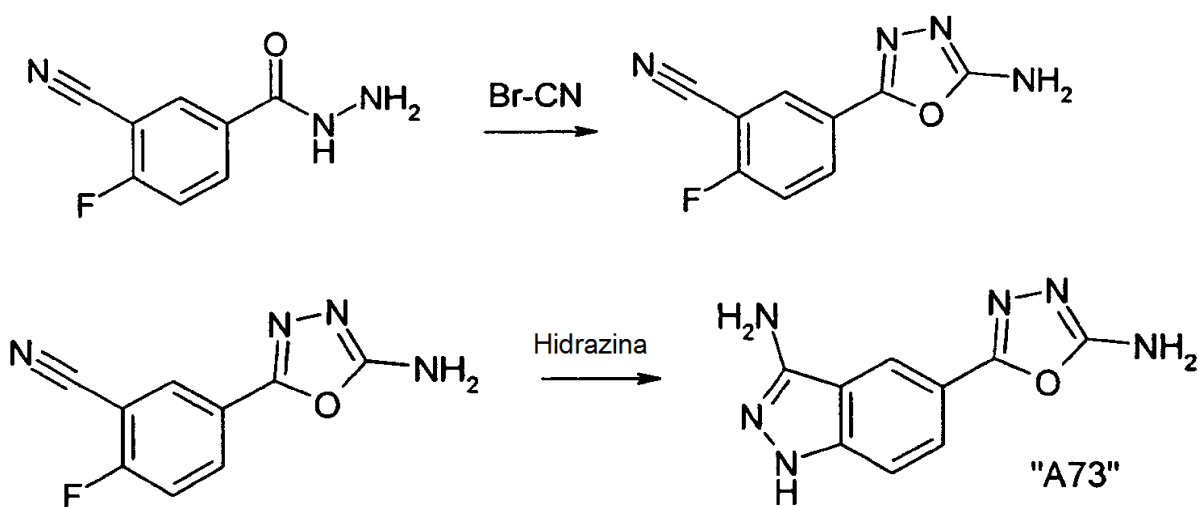
200 mg del producto de acoplamiento del paso 1 se revuelven en 3 ml de ácido sulfúrico concentrado por 24 horas a RT. La formulación se diluye con agua, se neutraliza cuidadosamente con NaOH concentrado y se extrae tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca y se concentra. La purificación del residuo mediante HPLC preparativa (Chromolith) da como resultado 20 mg de 5-(4-cloro-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (15%); MS-FAB (M+H⁺) = 252,7. Rf (método polar): 1,30 min.

De manera análoga al método 6 se obtiene

No.	Fórmula estructural y/o nombre	M+H+	Rf [min] HPLC-Método polar
"A72"		252,70	

Ejemplo 7

La preparación de 5-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-indazol-3-ilamina ("A73") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema (método 7)



Paso 1:

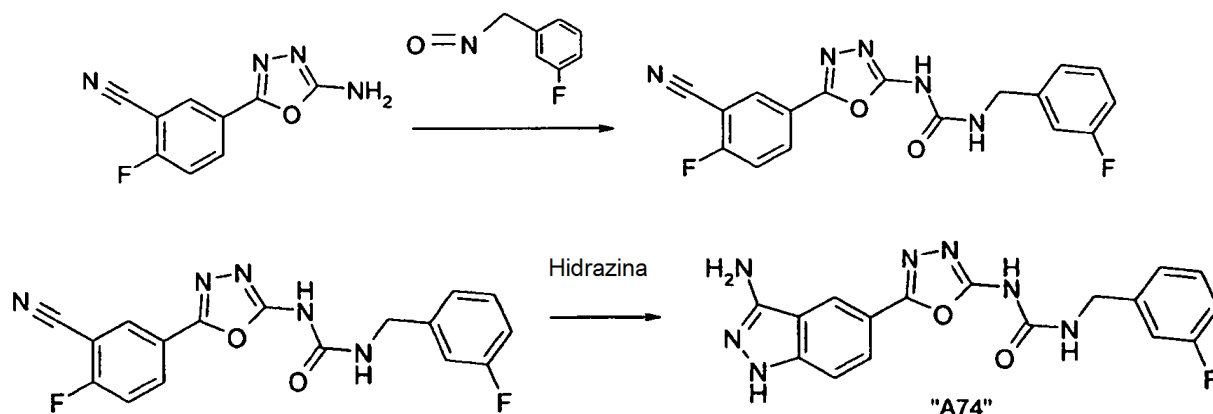
10 En una solución de 3,0 g de hidrogenocarbonato de sodio y 3,2 g de hidrazida de ácido 3-ciano-4-fluoro-benzoico en 200 ml de agua se cargan a porciones 1,9 g de cianobromuro, en cuyo caso se llega a un desarrollo de dióxido de carbono y se precipita un sólido después de un tiempo corto. Después de 2 horas de revolver a RT se filtra por succión, se lava con agua y se seca el producto. Se obtienen 1,9 g de 5-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-fluor-benzonitrilo (63%) como polvo incoloro; MS-FAB (M+H⁺) = 205,2; Rf (método polar): 1,32 min.

Paso 2:

15 102 mg de 5-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-fluor-benzonitrilo y 50 mg de hidracina hidrato se revuelven en 3 ml de butanol a 90°C por 1 hora. Después de enfriar a RT, el sólido precipitado se filtra por succión y se lava con agua. Se obtienen 28 mg de 5-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-indazol-3-ilamina (26%); MS-FAB (M+H⁺) = 217,3; Rf (método polar): 0,88 min.

Ejemplo 8

20 La preparación de 1-[5-(3-amino-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-(3-fluor-bencil)-urea ("A74") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema (método 8)



Paso 1:

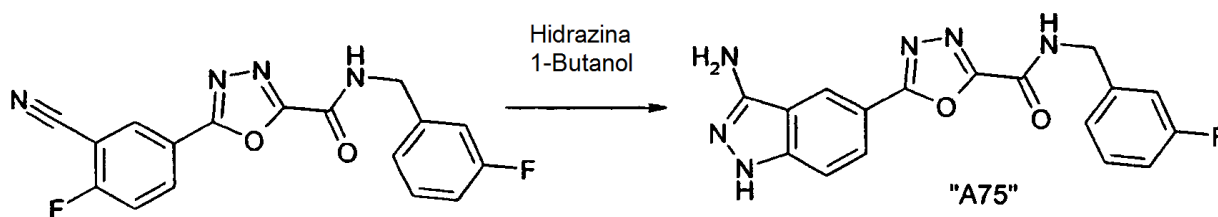
- 5 150 mg de 5-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-2-fluor-benzonitrilo y 113 mg de 3-fluorobencilisocianato se revuelven en 2 ml de DMF a RT por una noche. Se vierte en agua, se succiona el sólido precipitado y se seca. La purificación mediante cromatografía de columnas en gel de sílice (eluyente: heptano/EE) da como resultado 50 mg de 1-[5-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-(3-fluorbencil)-urea (19%); MS-FAB ($M+H^+$) = 356,3; Rf (método polar): 1,66 min.

Paso 2:

- 10 50 mg de 1-[5-(3-ciano-4-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-(3-fluor-bencil)-urea y 25 mg de hidracina hidrato se revuelven en 3 ml de butanol a 90°C por 1 hora. Se concentra hasta el residuo y éste se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: EE/MeOH). Se obtienen 11 mg de 1-[5-(3-amino-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-3-(3-fluor-bencil)-urea (21 %); MS-FAB ($M+H^+$) = 368,3; Rf (método polar): 1,16 min.

Ejemplo 9

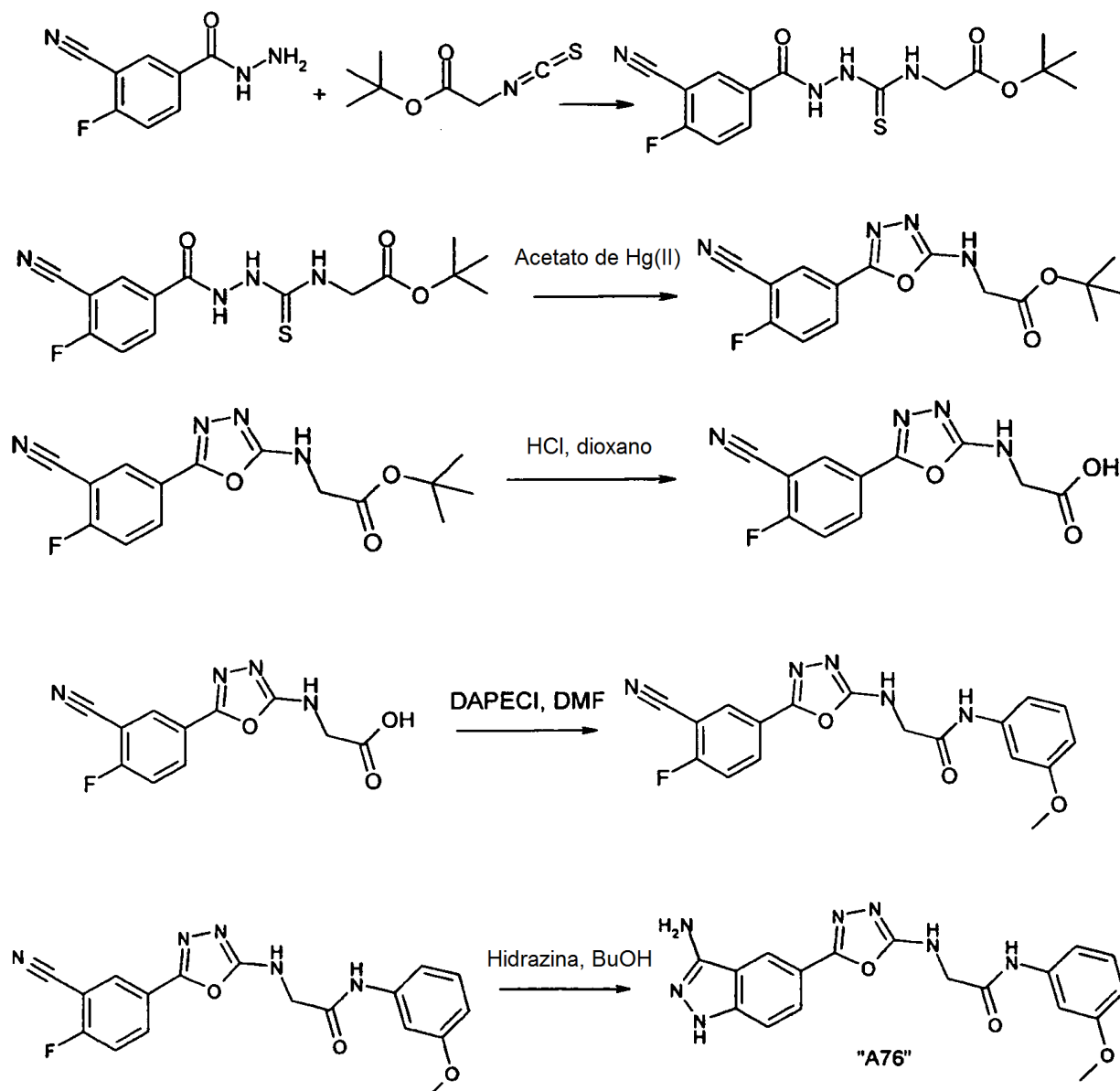
- 15 La preparación de 3-fluoro-bencilamida de ácido 5-(3-amino-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico ("A75") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema (método 9)



- 20 94 mg de 3-fluor-bencilamida de ácido 5-(3-ciano-4-fluor-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico y 50 mg de hidracina hidrato se revuelven en 1 ml de butanol a 90°C por 1 hora. Se concentra hasta el residuo y éste se purifica dos veces mediante cromatografía de columnas, primero en gel de sílice (eluyente: EE), después sobre RP-18 (eluyente: agua, acetonitrilo). Se obtienen 3 mg de 3-fluor-bencilamida de ácido 5-(3-amino-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (3%); MS-FAB ($M+H^+$) = 353,6; Rf (método polar): 1,66 min.

Ejemplo 10

- 25 La preparación de 2-[5-(3-amino-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino]-N-(3-metoxi-fenil)-acetamida ("A76") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema (método 10)



Paso 1:

10 En un matraz con refrigerante de reflujo se mantienen bajo reflujo 620 mg de hidrazida de ácido 3-ciano-4-fluorobenzoico y 693 mg de acetato ter.-butílico de isotiocianato en 20 ml de dicloroetano por 1 hora. Después de enfriar se remueve el solvente, en cuyo caso se obtienen 1,200 g de producto de adición (98%) el cual se emplea de manera directa en la siguiente etapa sin purificar más; MS-FAB ($M+H^+$) = 353,5; Rf (método polar): 1,89 min.

Paso 2:

15 1,200 g de producto del paso 1 y 1,338 g de acetato de mercurio (II) se revuelven en 10 ml de metanol a 80°C por 1 hora. La mezcla de reacción se filtra sobre kieselgur, se lava a continuación con metanol y se concentra el filtrado. Se obtienen 650 mg de éster ter.-butilo de ácido [5-(3-ciano-4-fluor-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino]-acético (58%), el cual se emplea en la siguiente etapa sin purificar más; MS-FAB ($M+H^+$) = 319,4; Rf (método polar): 1,96 min.

Paso 3:

650mg de éster ter.-butilo de ácido [5-(3-ciano-4-fluor-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino]-acético se revuelven en 10 ml de HCl/dioxano (4N) a 0°C por 1 hora. La mezcla de reacción se concentra, se suspende con éter de dietilo/PE, el sólido generado se filtra con succión y se seca. Se obtienen 330 mg de ácido [5-(3-ciano-4-fluor-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino]-acético (62%), el cual se emplea directamente sin purificar más; MS-FAB ($M+H^+$) = 263,5; Rf (método polar): 1,33 min.

Paso 4:

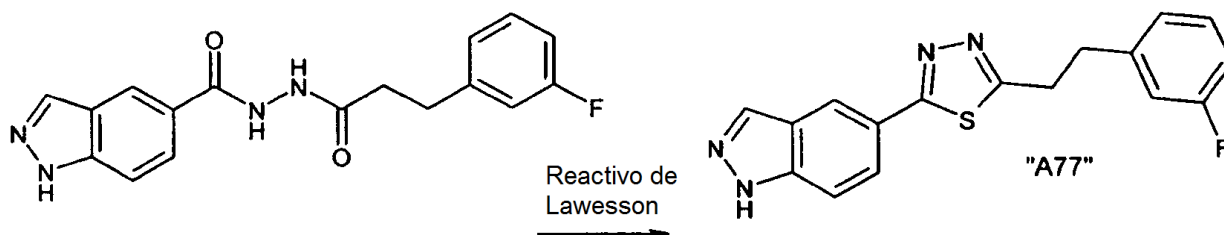
100 mg de ácido [5-(3-ciano-4-fluor-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino]-acético, 49 mg de m-anisidina y 88 mg de DAPECI se revuelven en 1 ml de DMF a RT por una noche. A continuación se vierte a 10 ml de HCl de 1N, el sólido precipitado se filtra por succión y se seca. Se obtienen 46 mg de 2-[5-(3-ciano-4-fluor-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino]-N-(3-metoxi-fenil)-acetamida (33%), el cual se emplea directamente en la siguiente etapa sin purificar más; MS-FAB ($M+H^+$) = 368,5; Rf (método polar): 1,83 min.

Paso 5:

46 mg de 2-[5-(3-ciano-4-fluor-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino]-N-(3-metoxi-fenil)-acetamida y 40 mg de hidracina hidrato se revuelven en 1 ml de butanol por 2 horas a 90°C. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna en RP-18 (eluyente: agua, acetonitrilo). Se obtienen 15mg de 2-[5-(1H-indazol-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino]-N-(3-metoxi-fenil)-acetamida (32%); MS-FAB ($M+H^+$) = 380,5; Rf (método polar): 1,38 min.

Ejemplo 11

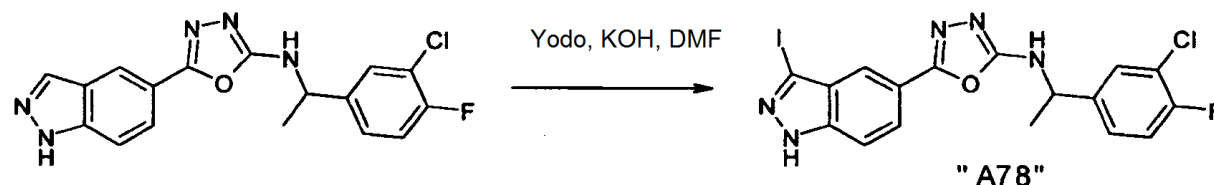
La preparación de 5-[5-[2-(3-fluor-fenil)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-1H-indazol ("A77") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema (método 11)



En un matraz con condensador de reflujo se revuelven 188 mg de N'-[3-(3-fluor-fenil)-propionil]-hidrazida de ácido 1H-indazol-5-carboxílico y 283 mg de 2,4-bis-(4-metoxi-fenil)-[1,3,2,4]ditiadifosfetan-2,4-disulfuro por 12 horas a 130°C en xileno (mezcla de isómeros). Se concentra hasta el residuo y éste se purifica dos veces mediante cromatografía de columna, primero en gel de sílice (eluyente: EE, metanol), después en RP-18 (eluyente: agua, acetonitrilo). Se obtienen 7 mg de 5-[5-[2-(3-Fluor-fenil)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-1H-indazol (4%); MS-FAB ($M+H^+$) = 325,5; Rf (método polar): 2,08 min.

Ejemplo 12

La preparación de [1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-etil]-[5-(3-iod-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina ("A78") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema (método 12)

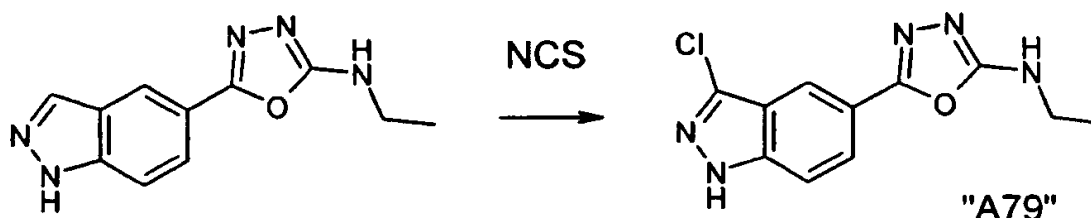


304 mg de yodo y 134 mg de KOH se disuelven en 1ml de DMF. A esta mezcla se agregan 200 mg de [1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-etil]-[5-(1H-indazol-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina y se revuelve por 3 horas a RT. La mezcla de reacción se agrega a agua, se destiñe adicionando algo de tiosulfato de sodio, se extrae varias veces con EE y se secan las fases orgánicas unidas con sulfato de sodio. Después de retirar el disolvente se purifica el residuo mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluyente: EE, metanol). Se obtienen 60 mg de [1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-

etil]-[5-(3-yodo-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina (22%); MS-FAB ($M+H^+$) = 484,5; Rf (método polar): 2,20 min.

Ejemplo 13

La preparación de 5-(3-cloro-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-etilamina ("A79") se efectúa de manera análoga al siguiente esquema (método 13)



140 mg de etil-[5-(1H-indazol-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina en 5 ml de cloroformo se revuelven con 170 mg de NCS por una noche a 50°C. Después de enfriar el sólido se filtra y se purifica mediante cromatografía múltiple en columna en gel de sílice y RP-18. Se obtienen 5 mg (3,1%) de "A79" como polvo incoloro; MS-FAB ($M+H^+$) = 264,69; 1H -NMR (DMSO- d_6 , intercambio de TFA): δ [ppm] 8,17 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,49 (2H, q, J = 7,4 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Los siguientes ejemplos se refieren a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A: Ampollas para inyección

Una solución de 100 g de un principio activo de la invención y 5 g de hidrofosfato disódico en 3 L de agua bidestilada se ajusta a un pH de 6,5 con ácido clorhídrico de 2 N, se filtra estéril, se envasa a la ampolleta para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de manera estéril. Cada ampolleta para inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de acuerdo con la invención con 100 g de lecitina de soya y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

Ejemplo C: Solución

Se prepara una solución de 1 g de un principio activo según la invención, 9,38 g de $NaH_2PO_4 \cdot 2 H_2O$, 28,48 g de $Na_2HPO_4 \cdot 12 H_2O$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta a un pH 6,8, se repone hasta 1 litro y se esteriliza mediante radiación. Esta solución puede usarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Ungüento

Se mezclan 500 mg de un principio activo según la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Tabletas

Una mezcla de 1 kg de principio activo, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se comprime de manera usual de tal manera que cada tableta contenga 10 mg de principio activo.

Ejemplo F: Grageas

De manera análoga al ejemplo E se comprimen tabletas que a continuación se recubren de manera usual con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: Cápsulas

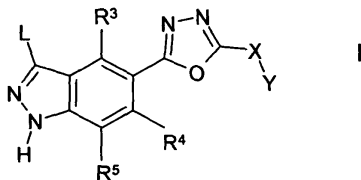
2 kg de principio activo se envasan de manera usual en cápsulas de gelatina rígida de tal manera que cada cápsula contenga 20 mg del principio activo.

Ejemplo H: Ampollas

- 5 Una solución de 1 kg de un principio activo según la invención en 60 L de agua bi-distilada se filtra estéril, se envasa en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sellan de manera estéril. Cada ámpula contiene 10 mg de principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



donde

5 L significa H, Hal o NR^7R^8 ,

X significa CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$, NH, O, NHCH_2 , $\text{NHCH}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}$, CH_2NH , OCH_2 , OCH_2CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$, CH_2O , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, NHCH_2CH_2 , $\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$, CH_2SO_2 , NHCONHCH_2 o NHCH_2CONH ,

Y significa H, A, Ar o Het,

R^3 significa H, Hal o A,

10 R^4 R^5 , cada uno, independientemente uno de otro, significan H, Hal o A,

R^7 , R^8 , cada uno, independientemente uno de otro, significan H o CH_3 ,

A significa alquilo con 1-10 de átomos de C, donde 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl,

Ar significa fenilo no sustituido o sustituido una, dos, tres o cuatro veces por A, Hal, OH y/o OA,

15 Het significa, no sustituido o sustituido una, dos, tres o cuatro veces por A, Hal, OH y/o OA, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3- oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-oiridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-benzimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo,

20 Hal significa F, Cl, Br o I,

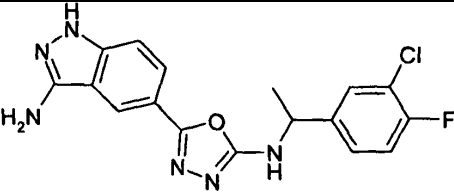
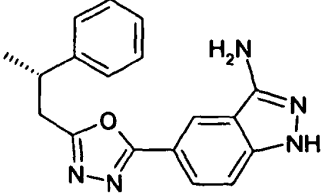
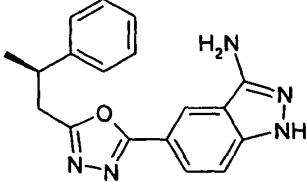
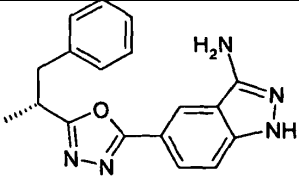
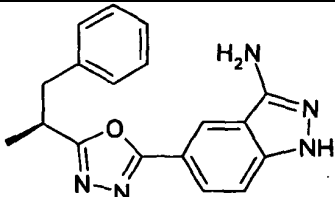
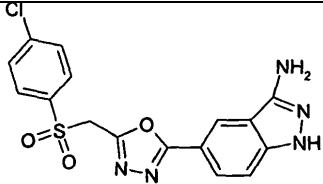
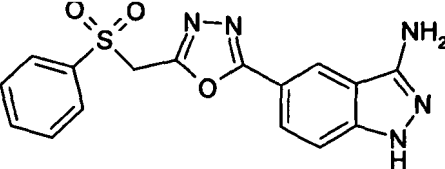
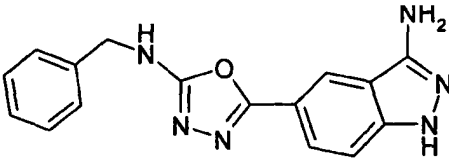
así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluso sus mezclas en todas las proporciones.

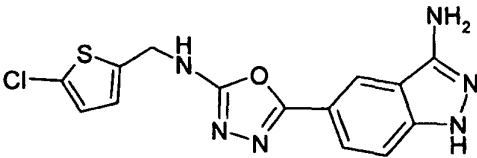
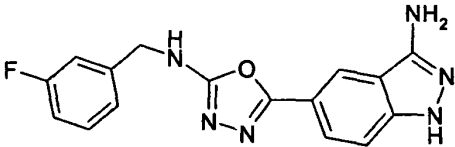
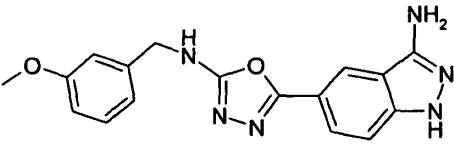
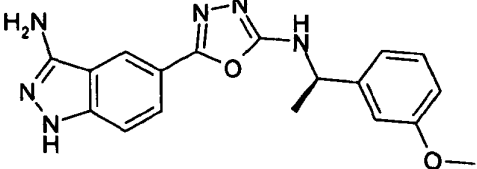
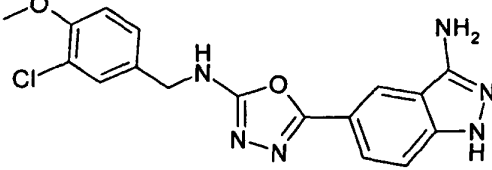
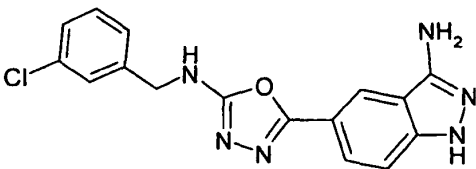
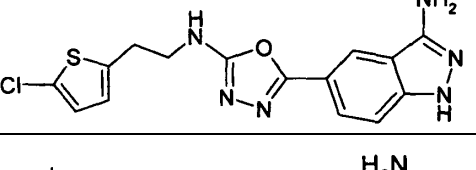
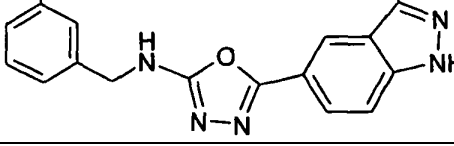
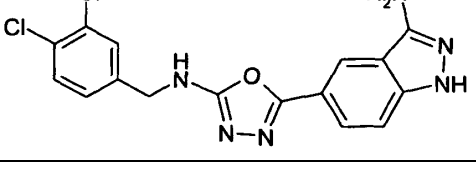
2. Compuestos según la reivindicación 1 seleccionados del grupo de

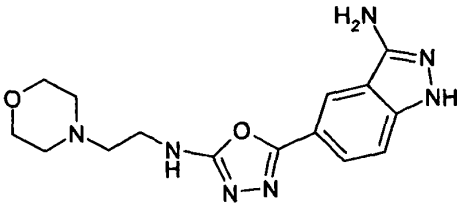
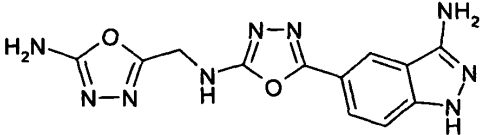
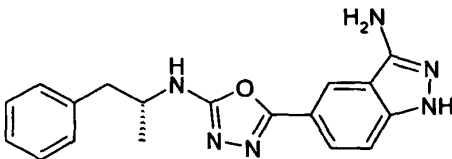
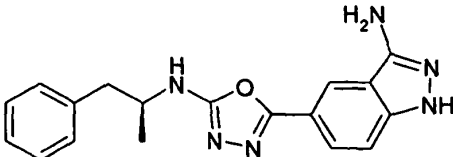
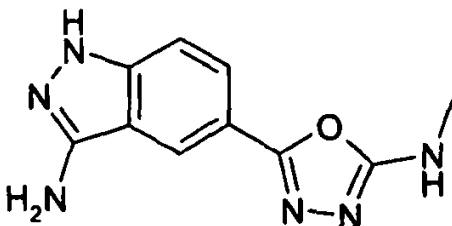
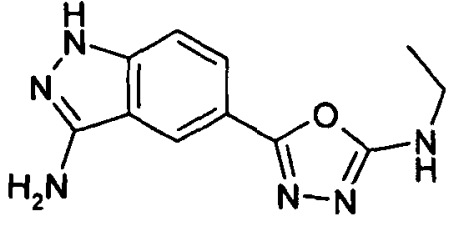
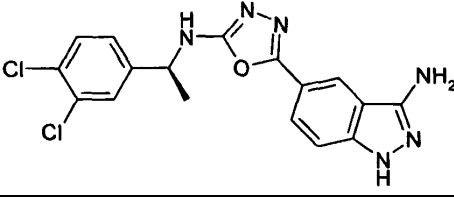
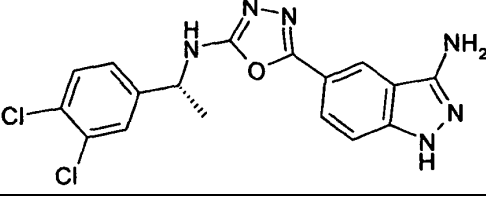
No.	Fórmula estructural y/o nombre
"A1"	
"A2"	

No.	Fórmula estructural y/o nombre
"A3"	
"A4"	
"A5"	
"A6"	
"A7"	
"A8"	
"A9"	
"A10"	

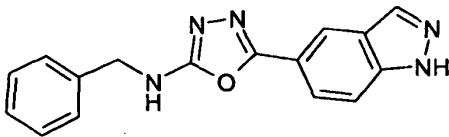
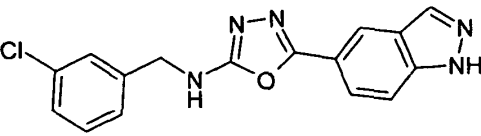
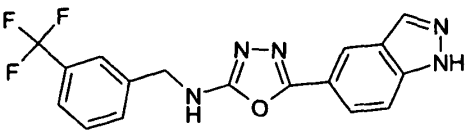
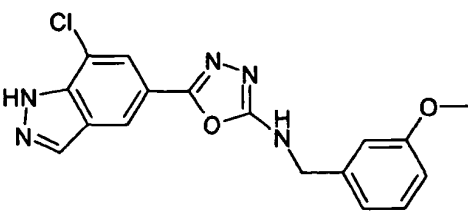
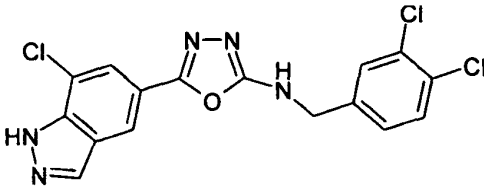
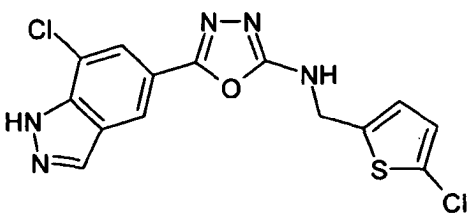
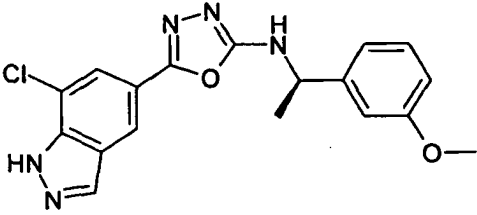
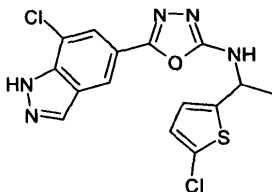
5-[5-((R)-1-Fenoxi-etil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol-3-ilamina

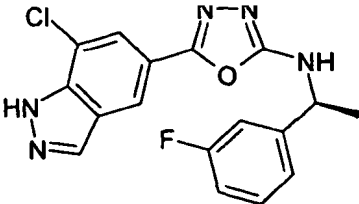
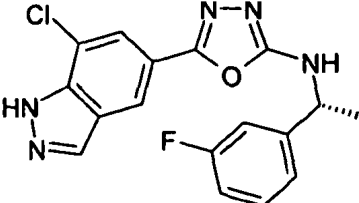
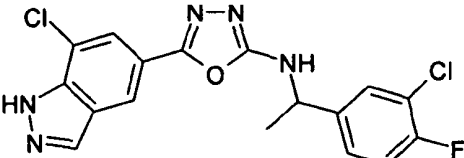
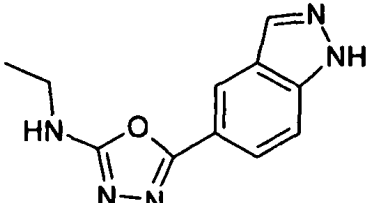
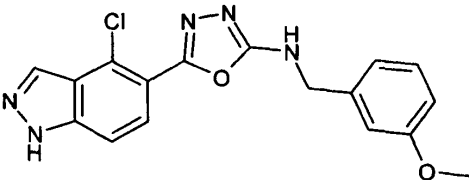
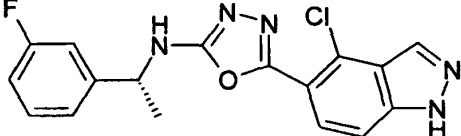
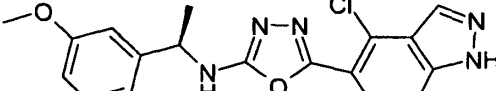
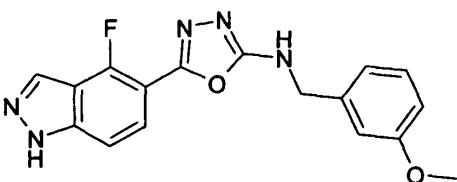
No.	Fórmula estructural y/o nombre
"A11"	
"A12"	
"A13"	
"A14"	
"A15"	
"A16"	 5-[5-(4-Cloro-bencenosulfonilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol-3-ilamina
"A17"	
"A18"	

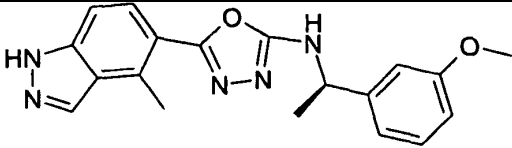
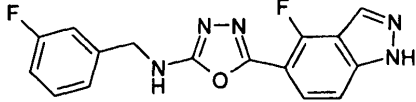
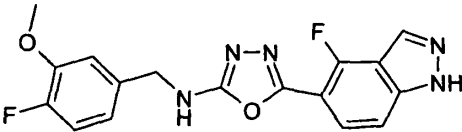
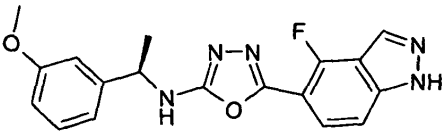
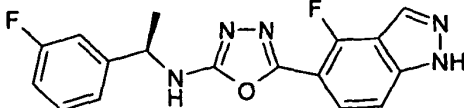
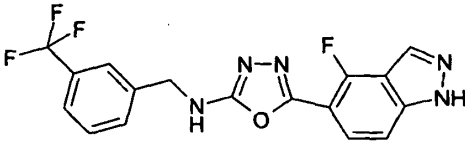
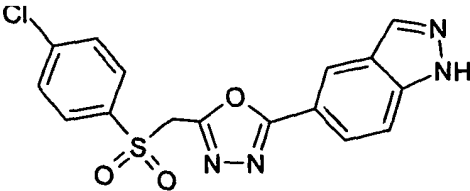
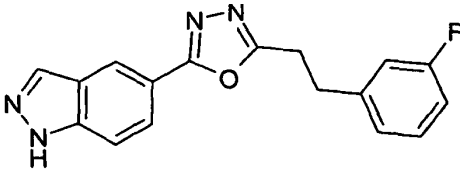
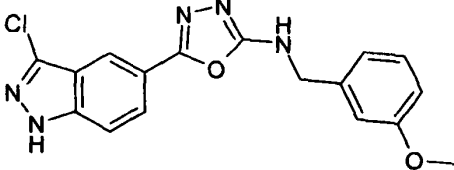
No.	Fórmula estructural y/o nombre
"A19"	
"A20"	
"A21"	
"A22"	
"A23"	
"A24"	
"A25"	
"A26"	
"A27"	

No.	Fórmula estructural y/o nombre
"A28"	
"A29"	
"A30"	
"A31"	
"A32"	
"A33"	
"A34"	
"A35"	

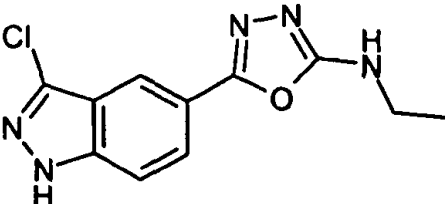
No.	Fórmula estructural y/o nombre
"A36"	
"A37"	
"A38"	
"A39"	
"A40"	
"A41"	
"A42"	
"A43"	
"A44"	

No.	Fórmula estructural y/o nombre
"A45"	
"A46"	
"A47"	
"A48"	
"A49"	
"A50"	
"A51"	
"A52"	

No.	Fórmula estructural y/o nombre
"A53"	
"A54"	
"A55"	
"A56"	
"A57"	
"A58"	
"A59"	
"A60"	

No.	Fórmula estructural y/o nombre
"A61"	 x Hidrocloruro
"A62"	
"A63"	
"A64"	
"A65"	
"A66"	
"A67"	
"A68"	
"A69"	

No.	Fórmula estructural y/o nombre
"A70"	
"A71"	
"A73"	
"A74"	
"A75"	
"A76"	
"A78"	

No.	Fórmula estructural y/o nombre
"A79"	

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluso sus mezclas en todas las proporciones.

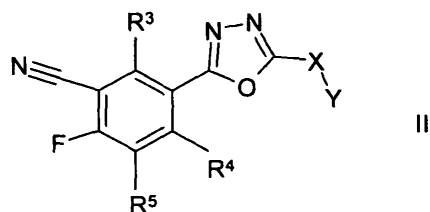
5 **3.** Método para la preparación de compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-2 así como de sus solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, caracterizado porque

a) se liberan de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un producto solvolizante o hidrogenolizante, reemplazando un grupo protector de amino convencional por hidrógeno mediante tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante o se libera un grupo amino protegido por un grupo protector convencional,

10 b) para la preparación de compuestos de la fórmula I, donde

L significa NH₂,

un compuesto de la fórmula II



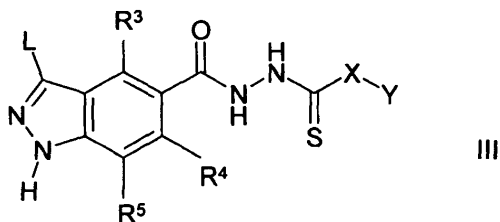
donde

15 R³, R⁴, R⁵, X e Y tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con hidrazina,

o

c) un compuesto de la fórmula III



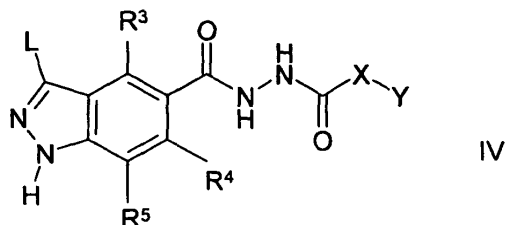
20 donde

L, R³, R⁴, R⁵, X e Y tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

se convierte en ciclo en presencia de una sal de Hg(II),

o

d) un compuesto de la fórmula IV



5 donde

L, R³, R⁴, R⁵, X e Y tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

se convierte en ciclo en presencia de POCl₃,

y/o una base o ácido de la fórmula I se convierte en una de sus sales.

10 **4.** Medicamento que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1-2 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluso sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente vehículos excipientes y/o adyuvantes.

5. Utilización de compuestos según la reivindicación 1-2, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluso sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en las que la regulación, regulación y/o modulación de la transducción de señal de quinasas desempeña un papel.

6. Utilización según la reivindicación 5, en cuyo caso la quinasa es SGK.

7. Utilización según la reivindicación 6 de compuestos según la reivindicación 1-2, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluso sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que se inhiben por la inhibición de la SGK mediante los compuestos según la reivindicación 1-2.

8. Utilización según la reivindicación 7 de compuestos según la reivindicación 1-2, así como de sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluso de sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de diabetes, adiposidad, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedades cardiovasculares y enfermedades de los riñones, generalmente en cualquier tipo de fibrosis y procesos inflamatorios, cáncer, células tumorales, metástasis tumorales, coagulopatías, susceptibilidad neuronal, glaucoma, catarata, infecciones bacterianas, así como en una terapia anti-infecciosa, para el incremento de la capacidad de aprendizaje y de la atención, así como para el tratamiento y la profilaxis del envejecimiento celular y del estrés y para el tratamiento de tinnitus.

9. Utilización según la reivindicación 8, en cuyo caso la diabetes es diabetes mellitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, angiopatía diabética y microangiopatía.

10. Utilización según la reivindicación 8, en cuyo caso las enfermedades cardiovasculares son fibrosis cardíacas después del infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca y aterosclerosis.

11. Utilización según la reivindicación 8, en cuyo caso las enfermedades de riñones son glomerulosclerosis, nefrosclerosis, nefritis, nefropatía y desorden de la excreción de electrolitos.

12. Utilización según la reivindicación 9, en cuyo caso fibrosis y procesos inflamatorios son cirrosis de hígado, fibrosis pulmonar, pancreatitis fibrosante, reumatismo y artrosis, mal de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis por radiación, esclerodermatitis, fibrosis quística, formación de cicatriz y mal de Alzheimer.

13. Medicamento que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1-2 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluso sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo de medicamento.

14. Kit que se compone de paquetes separados de

- 5 (a) una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1-2 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluso sus mezclas en todas las proporciones,

y

(b) una cantidad eficaz de otro principio activo de medicamento.