

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 377**

51 Int. Cl.:  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/437** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09777108 .3**  
96 Fecha de presentación: **10.07.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2303879**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.04.2011**

54 Título: **Derivados de 7-azaindol**

30 Prioridad:  
**18.08.2008 DE 102008038221**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.11.2012**

73 Titular/es:  
**MERCK PATENT GMBH (100.0%)**  
**Frankfurter Strasse 250**  
**64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:  
**KLEIN, MARKUS**

74 Agente/Representante:  
**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 391 377 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 7-azaindol

Antecedentes de la invención

5 El objeto fundamental de la presente invención se basa en encontrar compuestos nuevos con propiedades valiosas, principalmente aquellos que pudieran usarse para la preparación de medicamentos.

La presente invención hace referencia a compuestos en los que desempeñan un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señal de las proteína-quinasas, también a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos así como al uso de los compuestos para el tratamiento de enfermedades inducidas por quinasa. Ejemplos de quinasa son, principalmente, las tirosina-quinasa y/o serina/treonina-quinasa.

10 Uno de los mecanismos principales, a través del cual se efectúa la regulación celular, es la transducción de las señales extracelulares a través de la membrana que, a su vez, modulan las vías bioquímicas en la célula. La fosforilación de proteína representa un proceso a través del cual se propagan señales intracelulares de molécula a molécula, lo cual da lugar finalmente a una respuesta celular. Estas cascadas de transducción de señal son altamente reguladas y frecuentemente se solapan, tal como se evidencia de la presencia de muchas proteína-quinasa como también de fosfatasa. La fosforilación de las proteínas ocurre, predominantemente, en los residuos de serina, treonina o tirosina y por esto las proteína-quinasa han sido clasificadas según su especificidad del sitio de fosforilación, es decir las serina/treonina-quinasa y tirosina-quinasa. Puesto que la fosforilación es un proceso ampliamente difundido en las células, y puesto que los fenotipos celulares se ven influenciados en su mayor parte por la actividad de estas vías, actualmente se supone que un número de estados patológicos y/o enfermedades pueden atribuirse o bien a una activación aberrante o a mutaciones funcionales en los componentes moleculares de las cascadas de quinasa. En consecuencia, se ha dado considerable atención a la caracterización de estas proteínas y compuestos que son capaces de modular su actividad (véase el artículo sinóptico: Weinstein-Oppenheimer et al. *Pharma. & Therap.*, 2000, 88, 229-279).

25 El rol de la tirosina-quinasa receptora Met en la oncogénesis humana y la posibilidad de inhibir la activación de Met dependiente del HGF (hepatocyte growth factor) se describe por S. Berthou et al. en *Oncogene*, Vol. 23, No. 31, páginas 5387-5393 (2004). El inhibidor SU11274 allí descrito, un compuesto de pirrol-indolina, es potencialmente adecuado para combatir el cáncer. Otro inhibidor de Met-quinasa para la terapia de cáncer se describe por J.G. Christensen et al. en *Cancer Res.* 2003, 63(21), 7345-55. H. Hov et al. en *Clinical Cancer Research* Vol. 10, 6686-6694 (2004) informan acerca de otro inhibidor de tirosina-quinasa para combatir el cáncer. El compuesto PHA-665752, un derivado de indol, está dirigido contra el receptor de HGF c-Met. Además, allí se recoge que HGF y Met contribuyen considerablemente al proceso maligno de diferentes formas de cáncer como, por ejemplo, de mielomas múltiples.

35 Otras quinasa preferidas incluyen la quinasa humana regulada en su volumen celular h-sgk (human serum and glucocorticoid dependent kinase o SGK). La SGK con las isoformas SGK-1, SGK-2 y SGK-3 son una familia de serina/treonina proteína-quinasa (WO 02/17893).

Por lo tanto, la síntesis de pequeños compuestos que específicamente inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señal de las tirosina-quinasa y/o serina/treonina-quinasa, principalmente de las Met y/o SGK, es deseable y es un objeto de la presente invención.

40 Los compuestos de la invención son, preferentemente, inhibidores selectivos de la SGK-1. También pueden ser inhibidores de la SGK-2 y/o SGK-3. En particular, la presente invención hace referencia a compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señal de la SGK, a composiciones que contienen estos compuestos, así como a métodos para su uso para tratar enfermedades y dolencias inducidas por SGK, tales como diabetes (por ejemplo, diabetes melitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, angiopatía diabética y microangiopatía), obesidad, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, fibrosis cardiaca después de infarto de miocardio, hipertrofia cardiaca e insuficiencia cardiaca, aterosclerosis) y enfermedades de los riñones (por ejemplo, glomeruloesclerosis, nefroesclerosis, nefritis, nefropatía, desorden de secreción de electrolito), en general en cualquier tipo de fibrosis y procesos inflamatorios (por ejemplo, cirrosis del hígado, fibrosis de pulmones, pancreatitis fibrosante, reumatismo y artrosis, la enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis de radiación, esclerodermatitis, fibrosis cística, formación de cicatriz, enfermedad de Alzheimer). Los compuestos de la invención también pueden inhibir el crecimiento de células tumorales y metástasis tumorales y por esto son adecuados para la terapia tumoral. Los compuestos de la invención también encuentran aplicación en el tratamiento de úlcera péptica, principalmente en las formas que se provocan por estrés. Los compuestos de la invención encuentran aplicación para tratar coagulopatías, tales como, por ejemplo, disfibrinogenemia, hipoproconvertinemia, hemofilia B, defecto de Stuart-Prower, deficiencia de complejo de protrombina, coagulopatía de consumo, hiperfibrinolisis, inmunocoagulopatía o coagulopatías complejas, como

también en excitabilidad neuronal, por ejemplo epilepsia. Los compuestos de la invención también pueden emplearse terapéuticamente en el tratamiento de un glaucoma o catarata. Los compuestos de la invención encuentran, además, uso en el tratamiento de infecciones bacterianas, así como en una terapia antiinfecciosa. 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, y de esta manera incrementan la expectativa de vida y el estado físico en la vejez. Los compuestos de la invención encuentran aplicación, además, en el tratamiento de tinitus.

En particular la presente invención hace referencia además a compuestos de la fórmula I que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señal, a las composiciones que contienen estos compuestos, a su uso para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades y dolencias inducidas por Met-quinasa, como angiogénesis, cáncer, formación, crecimiento y propagación de tumores, aterosclerosis, enfermedades oculares tales como degeneración macular inducida por la edad, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, trombosis, fibrosis, glomerulonefritis, neurodegeneración, psoriasis, restenosis, curación de heridas, rechazo de trasplantes, enfermedades metabólicas y enfermedades del sistema inmune, incluso enfermedades autoinmunes, cirrosis, diabetes y enfermedades de los vasos sanguíneos, en tal caso también inestabilidad y permeabilidad y similares en mamíferos.

Los tumores sólidos, principalmente tumores de crecimiento rápido, pueden tratarse con inhibidores de Met-quinasa. Entre estos tumores sólidos se cuentan la leucemia monocítica, los carcinomas de cerebro, urogenitales, del sistema linfático, del estómago, de laringe y de pulmón, incluidos adenocarcinoma de pulmón y carcinoma de pulmón de células pequeñas.

La presente invención también va dirigida a métodos para la regulación, modulación o inhibición de la Met-quinasa para prevenir y/o tratar enfermedades en conexión con la actividad de Met-quinasa no regulada o perturbada. Principalmente, los compuestos de la fórmula I también pueden emplearse en el tratamiento de ciertas formas de cáncer. Además, los compuestos de la fórmula I pueden usarse, además, con el fin de proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en ciertas quimioterapias cancerosas existentes, y/o pueden usarse con el fin de restaurar la eficacia de ciertas quimioterapias y radioterapias del cáncer existentes.

Los compuestos de la fórmula I pueden usarse además para aislar y para investigar la actividad o la expresión de Met-quinasa. Además, son adecuados, principalmente, para usar en métodos diagnósticos de enfermedades en relación con actividad de Met-quinasa no regulada o perturbada.

Por lo tanto, es deseable la identificación de pequeños compuestos que de manera específica inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señal de la SGK y/o Met-quinasa y es un objeto de la presente invención.

Se ha encontrado que los compuestos de la invención y sus sales poseen propiedades farmacológicas muy valiosas al mismo tiempo que una buena compatibilidad. Principalmente, muestran propiedades inhibitoras de la SGK y/o Met-quinasa.

Los compuestos de la invención muestran además actividad hacia otras quinasas como Aurora-B, MAPK2, MSK1, PRK2, DYRK1, CHK2, GSK3-beta, PKB (AKT), ROCKII o S6K1, Iimk1, TGF-beta, MAPK8, PLK1, PDK1, MKK1, SAPK3, SAPK4, y otras.

Los compuestos heterocíclicos con acción inhibitora sobre GSK3-beta y los cuadros patológicos ligados a la misma se describen, por ejemplo, en la patente WO 2008/078196. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar enfermedades neurodegenerativas como, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, tauopatías como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, enfermedad de Wilson, enfermedad de Huntington, además de demencia vascular, apoplejía aguda, neuropatías periféricas, retinopatía o glaucoma, además de enfermedades maniático-depresivas. Mediante la inhibición de GSK3-beta, los compuestos también se usan para tratar cáncer y enfermedades tumorales.

Los compuestos de la invención pueden usarse además para tratar enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias y proliferativas, SIDA, asma, rinitis y enfermedad de Crohn.

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

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie mamífera, por ejemplo a una especie de primates, particularmente humanos; roedores, incluidos ratones, ratas y hámsteres; conejos, caballos, bovinos, caninos, felinos, etc. Los modelos animales son de interés para investigaciones experimentales, en cuyo caso proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad en humanos.

5 Para identificar una vía de transducción de señal y para detectar interacciones entre diversas vías de transducción de señal, varios científicos desarrollaron modelos o sistemas de modelos, 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 ciertas etapas en la cascada de transducción de señal pueden utilizarse compuestos que interactúan con el fin de modular la señal (por ejemplo Stephens et al.,  
10 Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos de la invención también pueden usarse como reactivos para ensayar las vías de transducción de señal dependiente de la quinasa en animales, y/o modelos de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

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

20 Para identificar inhibidores de quinasa se encuentran disponibles diferentes sistemas de ensayo. En el ensayo Scintillation-Proximity (proximidad por centelleo) (Sorg et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el ensayo FlashPlate se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o péptido como sustrato usando  $\gamma$ ATP. En la presencia de un compuesto inhibidor no puede detectarse una señal radioactiva, o bien se detecta una reducida. Como métodos de ensayo también son útiles las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo homogéneo (HTR-FRET, por sus siglas en inglés) y polarización de fluorescencia (FP) (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214). Otros métodos de ensayo ELISA no radioactivos usan fosfo-anticuerpos (fosfo-AC) específicos. El fosfo-AC enlaza solo el sustrato fosforilado. Este enlace es  
25 detectable con un segundo anticuerpo anti-oveja peroxidasa-conjugado (Ross et al., Biochem. J., 2002, 366, 977-981).

30 Puede mostrarse que los compuestos de la invención en un modelo de xenotrasplante-tumor tienen un efecto antiproliferativo. Los compuestos de la invención se administran a un paciente que tiene una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para inhibir el crecimiento de tumores, para reducir inflamación asociada con una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo al trasplante o el daño neurológico debido a reparación tisular, etc. Los presentes compuestos son útiles para propósitos profilácticos o terapéuticos. Tal como se usa aquí, el término "tratar" es usado en referencia tanto a la prevención de enfermedades como al tratamiento de dolencias pre-existentes. La prevención de proliferación se logra mediante la administración de los compuestos de la invención, previamente al desarrollo de la enfermedad manifiesta, por ejemplo para prevenir el crecimiento del tumor, prevenir  
35 el crecimiento metastático, reducir las restenosis asociada con cirugía cardiovascular, etc. Como alternativa, se usan los compuestos para el tratamiento de enfermedades crónicas mediante la estabilización o mejoramiento de los síntomas clínicos del paciente.

40 La susceptibilidad de una célula determinada frente al tratamiento con los compuestos de la invención puede determinarse mediante ensayos in vitro. De manera típica, se combina un cultivo de las células con un compuesto de la invención en diferentes concentraciones durante un tiempo que sea suficiente para permitir que el agente activo induzca la muerte celular o inhiba la migración; habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para realizar ensayos in vitro pueden usarse células cultivadas de una muestra de biopsia. A continuación, se cuentan las células viables que quedan después del tratamiento. La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, de la enfermedad específica, del estado del paciente, etc. De manera típica, una dosis terapéutica  
45 es suficiente para reducir, de forma considerable, la población celular indeseada en el tejido diana, mientras se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa, en general, hasta que se presente una reducción considerable, por ejemplo de por lo menos cerca del 50 % de reducción de la carga celular, y puede continuarse hasta que esencialmente no se detecten más células no deseadas en el cuerpo.

Estado de la técnica

50 Se describen otros 1H-pirrolo(2,3-b)piridinas como inhibidores de la proteína-quinasa en la patente WO2005/085244 A1 y en la EP1749829. En la WO 2006/004984 se describen otros derivados de azaindol como inhibidores de proteína-quinasa, los cuales pueden usarse para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias y proliferativas, SIDA, asma, rinitis y enfermedad de Crohn. A su vez, en la memoria WO 2004/078756 A2 se describen otras pirrolopiridinas como inhibidores de proteína-quinasa. En la patente US 2005/250829 se  
55 revelan indoles y otros derivados heterocíclicos como inhibidores de quinasa. A su vez, en la patente WO 2005/1030050 A2 se describen otros azaindoles como inhibidores de proteína-quinasa. Otros derivados de indol heterocíclicos se revelan como inhibidores de quinasa en la memoria WO 2005/123672 A2. Se conocen otros

derivados de oxadiazol heterocíclicos publicados en WO 2002/72549 A1. En la patente WO 2003/040402 se describen compuestos de heteroarilo para el tratamiento de cáncer.

5 En la patente WO 00/62781 se describe el uso de medicamentos que contienen sustancias inhibitoras de la quinasa humana regulada en volumen celular H-SGK. Los derivados de indazol heterocíclicos para el tratamiento de diabetes y/o enfermedades cancerosas se conocen de las patentes WO 2006/044860 y WO 2005056550. En el documento US 2005090529 se revelan derivados de indazol para el tratamiento de retinopatía diabética. Los derivados de indazol para el tratamiento de tumores se revelan en la patente WO 2005000813, aquellos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares en la WO 2004060318. Otros compuestos heterocíclicos para el tratamiento de tumores se conocen a partir de la patente W02004052280. Además, en la EP 328200 se revelan otros heterociclos para el tratamiento de enfermedades psicóticas. En la WO 03/064397 se describen derivados de indazol como inhibidores de proteína-quinasa. En Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 3059-3062, J. Witherington et al. se describe la preparación de derivados de indazol. En la patente WO 2003097610 se describen derivados de indazol como inhibidores de quinasa. En WO 2003051847 se revelan derivados de indazol como inhibidores de GSK-3. En las patentes WO 2007/064797, WO 2007/075567, WO 2007/138472, WO 2008/008539, WO 2008/051805 se describen derivados de triazol-piridazina como inhibidores de Met-quinasa.

C.Doerig en Cell. Mol. Biol. Lett. Vol.8, No. 2A, 2003, 524-525 describe el uso de inhibidores de quinasa en la terapia anti-infecciosa. N. Perrotti en J. Biol. Chem. 2001, marzo 23; 276(12):9406-9412 describe el uso de inhibidores de quinasa en caso de obesidad.

20 En las siguientes referencias bibliográficas se sugiere y/o se describe el uso 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 quinasa-1 (SGK-1). J Biol Chem. 2002;277:43064-70.

25 3: Fillon S, Klingel K, Wamtsches 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/treonine quinasa hSGK1 in chronic viral hepatitis. Cell Fisiol Biochem. 2002;12:47-54.

4: Brunet A, Park J, Tran H, Hu LS, Hemmings BA, Greenberg ME. Protein quinasa SGK mediates survival signals by phosphorylating the forkhead transcription factor FKHL1 (FOXO3a). Mol Cell Biol 2001;21:952-65

30 5: Mikosz CA, Brickley DR, Sharkey MS, Moran TW, Conzen SD. Glucocorticoid receptor-mediated protection from apoptosis is associated with induction of the serine/treonine survival quinasa gene, sgk-1. J Biol Chem. 2001; 276: 16649-54.

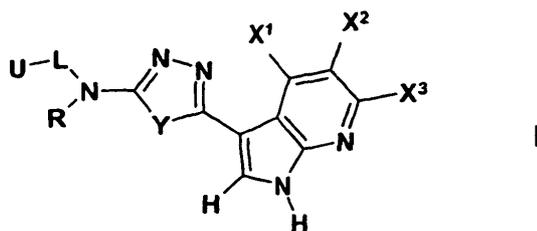
6: Zuo Z, Urban G, Scammell JG, Dean NM, McLean TK, Aragon I, Honkanen RE. Ser/Thr protein phosphatase type 5 (PP5) is a negative regulator of glucocorticoid receptor-mediated growth arrest. Biochemistry. 1999;38: 8849-57.

35 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 quinasa, Sgk, in mammary tumor cells. A novel convergence point of anti-proliferative and proliferative cell signalling pathways. J Biol Chem. 1999;274: 7253-63.

40 8: M. Hertweck, C. Göbel, R. Baumeister: C.elegans SGK-1 is the critical component in the Akt/PKB Quinasa complex to control stress response and life span. Developmental Cell, Vol. 6, 577-588, April, 2004.

Resumen de la invención

La invención hace referencia a compuestos de la fórmula I



donde

L falta o significa  $CR^7R^8$ ,  $CR^7R^8CR^9R^{10}$ ,  $CR^7R^8C(OR^9)R^{10}$ ,  $NR^7$ , O,  $NR^6CR^7R^8$ ,  $CR^7R^8NR^9$ ,  $OCR^7R^8$ ,  $OCR^7R^8CR^9R^{10}$ ,  $CR^7R^8O$ ,  $CR^7R^8CR^9R^{10}O$ ,  $NR^6CR^7R^8CR^9R^{10}$ ,  $CR^7R^8SO_2$ ,  $NR^7CONR^8$ ,  $NR^7CONR^8CR^9R^{10}$ ,  $COCR^7R^8$ ,  $CONR^7$ ,  $CONR^7CR^8R^9$ ,  $CONHNH$ ,  $NR^7CR^8R^9CONR^{10}$ ,  $NR^7CO$  o  $NR^7COCR^8R^9$ ,

U significa H, A, Ar o Het,

Y significa O, NH,  $NNH_2$  o  $N-[C(R^7)_2]_nAr$ ,

R significa H o  $R_{11}$ ,

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  significan respectivamente, independientemente entre sí, H, A, Hal, OH, OA,  $-[C(R^7)_2]_nAr$ ,  $-[C(R^7)_2]_nHet$ , OAr, OHet, SH, SA, SAR, SHet,  $NH_2$ , NHA, NAA', NHA',  $N(Ar')_2$ , NHHet,  $N(Het)_2$ , NAAr, NAHet, SOA, SOAr, SOHet,  $SO_2A$ ,  $SO_2Ar$ ,  $SO_2Het$ ,  $NO_2$ , CN, COOH, COOA,  $CONH_2$ , CONHA,  $CONA_2$ , NHCOA, NACOA,  $NHCONH_2$ ,  $NHCONHA$ ,  $NHCONA_2$ ,  $NHSO_2A$ ,  $NASO_2A$ , CHO, COA, COAr, COHet,  $SO_3H$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHA$ ,  $SO_2N(Ar)_2$ ,  $SO_2NHHet$  o  $SO_2N(Het)_2$ ,

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  significan cada uno, independientemente entre sí, H o A, alquilo con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

A, A' significan cada uno, independientemente entre sí, alquilo con 1-10 átomos de C sin sustituir o mono-, di- o tri-sustituido por =S, = $NR^7$  y/o =O (Oxígeno de carbonilo), donde uno, dos o tres grupos  $CH_2$  pueden estar reemplazados por O, S, SO,  $SO_2$ , NH,  $NR^{11}$  y/o por grupos  $-CH=CH$  y/o 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F y/o Cl, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo, sin sustituir o mono-, di-, tri o tetra-sustituidos por A, Hal, OH, OA, Ar', OAr', Het, OHet, SH, SA, SAR', SHet,  $NH_2$ , NHA, NAA', NHA',  $N(Ar')_2$ , NHHet,  $N(Het)_2$ , NAAr', NAHet, SOA, SOAr', SOHet,  $SO_2A$ ,  $SO_2Ar'$ ,  $SO_2Het$ ,  $NO_2$ , CN, COOH, COOA,  $CONH_2$ , CONHA,  $CONA_2$ , NHCOA, NACOA,  $NHCONH_2$ ,  $NHCONHA$ ,  $NHCONA_2$ ,  $NHSO_2A$ ,  $NASO_2A$ , CHO, COA, COAr'. COHet,  $SO_3H$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHA$ ,  $SO_2N(Ar')_2$ ,  $SO_2NHHet$  y/o  $SO_2N(Het)_2$ ,

Het significa un heterociclo mono o bicíclico, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar mono-, di- o tri-sustituido por A, Hal, OH, OA, Ar, OAr, Het', OHet', SH, SA, SAR', SHet',  $NH_2$ , NHA, NAA', NHA',  $N(Ar')_2$ , NHHet',  $N(Het')_2$ , NAAr', NAHet', SOA, SOAr', SOHet',  $SO_2A$ ,  $SO_2Ar'$ ,  $SO_2Het'$ ,  $NO_2$ , CN, COOH, COOA,  $CONH_2$ , CONHA,  $CONA_2$ , NHCOA, NACOA,  $NHCONH_2$ ,  $NHCONHA$ ,  $NHCONA_2$ ,  $NHSO_2A$ ,  $NASO_2A$ , CHO, COA, COAr'. COHet',  $SO_3H$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHA$ ,  $SO_2N(Ar')_2$ ,  $SO_2NHHet'$  o  $SO_2N(Het')_2$ . =S, = $NR^7$  y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Ar' significa fenilo sin sustituir o mono-, di-, tri o tetra-sustituido por A, Hal, OH, OA, O-fenilo, SH, SA,  $NH_2$ , NHA, NAA', NH-fenilo, SOA, SO-fenilo,  $SO_2A$ ,  $SO_2$ -fenilo,  $NO_2$ , CN, COOH, COOA,  $CONH_2$ , CONHA,  $CONA_2$ , NHCOA, NACOA,  $NHCONH_2$ ,  $NHCONHA$ ,  $NHCONA_2$ ,  $NHSO_2A$ ,  $NASO_2A$ , CHO, COA, CO-fenilo,  $SO_3H$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NH$ -fenilo y/o  $SO_2N$ (fenilo) $_2$ ,

Het' significa un heterociclo mono- o bicíclico saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede ser mono-, di- o trisustituido por A, Hal, OH, OA,  $NH_2$ , NHA, NAA', SOA, SOAr',  $SO_2A$ ,  $SO_2Ar'$ ,  $NO_2$ , CN, COOH, COOA,  $CONH_2$ , CONHA,  $CONA_2$ , NHCOA, NACOA,  $NHCONH_2$ ,  $NHCONHA$ ,  $NHCONA_2$ ,  $NHSO_2A$ ,  $NASO_2A$ , CHO, COA, COAr',  $SO_3H$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHA$ ,  $SO_2N(Ar')_2$ , =S, = $NR^7$  y/o =O (oxígeno de carbonilo),

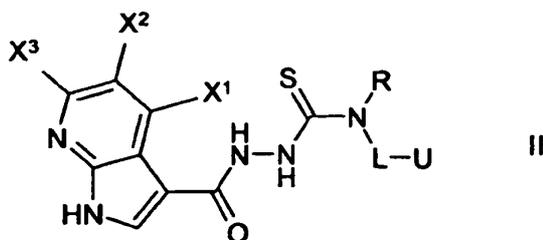
Hal significa F, Cl, Br o I,

n significa 0, 1 o 2,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros de uso farmacéutico, 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 así como de sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, caracterizado porque

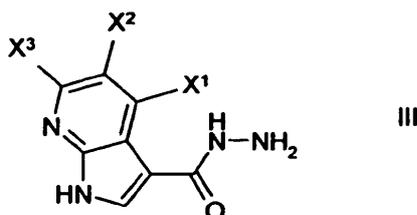
- 5 a) se cicla un compuesto de la fórmula II



donde X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, R, L y U tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o

- b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula III



10

donde X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con un halocianuro,

o

- c) se convierte un compuesto de la fórmula I, donde Y significa oxígeno, con un derivado de hidrazina o con H<sub>2</sub>N-[C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar en un compuesto de la fórmula I, donde Y significa NNH<sub>2</sub> o N-(C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar,

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

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

20

La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o de un principio activo medicamentoso que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o persona, la cual es buscada o pretendida, por ejemplo, por un investigador o un médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad que en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad tiene la siguiente consecuencia: mejor tratamiento de curación, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro patológico, de una dolencia, de un desorden o de efectos secundarios o incluso la reducción del progreso de una enfermedad, de un mal o de un desorden. La denominación "cantidad terapéuticamente efectiva" también comprende las cantidades que son efectivas para incrementar la función fisiológica normal.

25

También son objeto de la invención mezclas de los compuestos de la invención de la fórmula I, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros o enantiómeros en una proporción, por ejemplo, de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. Estas son, de manera particularmente preferida, mezclas de compuestos estereoisómeros; los compuestos de la invención se presentan principalmente como racemato.

30

Para todos los residuos que aparecen más de una vez se aplica que sus significados son independientes entre sí.

Previa- y posteriormente los residuos, o mejor dicho los parámetros L, U, R, Y, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> tienen los significados indicados en el caso de la fórmula I, si no se indica algo diferente.

A significa alquilo, no es ramificado (es lineal) o es ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 8, 9 o 10 átomos de C.

5 A significa preferentemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o ter.-butilo, y 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 preferible, por ejemplo, trifluorometilo.

A significa de manera muy 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, pentafluoretilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

10 L significa preferentemente "ausente" o CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, como CH<sub>2</sub>.

R significa preferentemente H.

15 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.-butilofenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonilo)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilofenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonilo)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonilo)-fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-ureidofenilo, o-, m- o p-formilofenilo, o-, m- o p-acetilofenilo, o-, m- o p-aminosulfonilofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-carboximetil-fenilo, o-, m- o p-carboximetoxi-fenilo, 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, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 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, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 2-fluor-4-bromofenilo, 2,5-difluor-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluor-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar significa preferentemente fenilo sin sustituir o mono-, di-, tri- o tetrasustituido 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-clorofenilo, 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-difluorfenilo o 3-cloro-4-fluorfenilo.

30 Ar' significa preferentemente 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.-butilofenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonilo)-fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilofenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonilo)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonilo)-fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-ureidofenilo, o-, m- o p-formilofenilo, o-, m- o p-acetilofenilo, o-, m- o p-aminosulfonilofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-carboximetil-fenilo, o-, m- o p-carboximetoxifenilo, más preferible 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorfenilo, 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, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 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, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 2-fluor-4-bromofenilo, 2,5-difluor-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluor-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

45 Het significa, aparte de otras sustituciones, por ejemplo 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, además de prefiere 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-bencimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzo-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]-oxazinilo, además se prefiere 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo. Los residuos heterocíclicos también pueden hidrogenarse parcial o totalmente.

Het, de esta manera, también puede significar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, además de prefiere 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluormetilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además se prefiere 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-Dihidro-2-oxo-furanilo.

Het significa, preferentemente, un heterociclo aromático monocíclico con 1 a 4 átomos de N, O y/o S.

Het significa, de forma particularmente preferible, 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 o pirazinilo.

Het significa de modo muy particularmente preferido pirrolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo.

Het' significa preferentemente un heterociclo monocíclico saturado, insaturado o aromático con 1 a 2 átomos de N y/o de O, el cual puede estar no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por A, Hal, OH y/o OA. En otra modalidad, Het' significa de modo particularmente preferido furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos por A, Hal, OH y/o OA.

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> significan, preferentemente, cada uno de manera independiente entre sí, H o R<sup>11</sup>, muy particularmente preferible H o metilo.

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> significan preferentemente, cada uno independientemente entre sí, H, Hal o -[C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het.

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

Por consiguiente, son objeto de la invención principalmente aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales al menos uno de los residuos mencionados tiene uno de los significados indicados previamente. Algunos grupos preferidos de compuestos pueden expresarse mediante las siguientes sub-fórmulas la a lk las cuales corresponden a la fórmula I y donde los residuos no denominados en mayor detalle tienen el significado indicado para la fórmula I, aunque en donde

en la, L está ausente o significa CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

en lb, R significa H;

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

en ld, Ar significa fenilo no sustituido o mono-, di-, tri- o tetra-sustituido por A, Hal, OH y/o OA;

en le, Het significa un heterociclo monocíclico aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S;

en lf, 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 o pirazinilo;

en lg, R<sup>1</sup>, R<sup>8</sup> cada uno independientemente entre sí significan H o R<sup>11</sup>;

en lh, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> cada uno independientemente entre sí significan H o CH<sub>3</sub>;

en li, Het significa pirrolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furilo o 2- o 3-tienilo;

en Ij, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> cada uno independientemente entre sí significan H, Hal o  $-\text{C}(\text{R}^1)_2\text{Het}$ ;

en Ik, L está ausente o significa CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

U significa H, A, Ar o Het,

Y significa O, NH, NNH<sub>2</sub> o N- $[\text{C}(\text{R}^7)_2]_n\text{Ar}$ ,

5 R significa H o R<sup>11</sup>,

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> cada uno independientemente entre sí significan H, Hal o  $-\text{C}(\text{R}^7)_2\text{Het}$ ,

R<sup>7</sup>, R<sup>3</sup> cada uno independientemente entre sí significan H o R<sup>11</sup>,

R<sup>11</sup> significa alquilo con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

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

10 Ar significa fenilo sin sustituir o mono-, di-, tri o tetra-sustituido por A, Hal, OH y/o OA,

Het significa un heterociclo monocíclico aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S,

Hal significa F, Cl, Br o I,

n significa 0, 1 o 2;

así como sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

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

20 Las sustancias de partida también pueden formarse in situ, si se desea, de tal modo que no se aislen de la mezcla de reacción sino que sigan reaccionando inmediatamente en los compuestos de la invención.

Los compuestos de partida son conocidos por lo regular. No obstante, si son nuevos pueden prepararse según métodos conocidos per se.

25 Preferentemente, pueden obtenerse compuestos de la fórmula I en los que Y significa oxígeno ciclando los compuestos de la fórmula II. La ciclación se efectúa preferentemente mediante adición de una sal de mercurio en un solvente inerte. Como sal de mercurio particularmente se prefiere acetato de mercurio (II). El tiempo de reacción se encuentra según las condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción se encuentra entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre 0° y 100°, principalmente entre aproximadamente 30° y aproximadamente 90°. Como solvente inerte son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o ter.-butanol; éteres como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitrocompuestos como nitrometano o nitrobenzoceno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los solventes mencionados. Particularmente se prefiere metanol o etanol.

Compuestos de la fórmula I, donde

40 Y significa oxígeno,

R significa H,

L está ausente,

U significa H,

5 pueden obtenerse, preferiblemente, además haciendo reaccionar compuestos de la fórmula III con un halocianuro, preferentemente BrCN. La reacción se efectúa en un solvente inerte tal como se indicó anteriormente, preferentemente en agua y/o DMF. El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre 0° y 100°, principalmente entre aproximadamente 15° y aproximadamente 70°.

10 La reacción se efectúa por lo regular en presencia de un agente enlazante de ácido, preferentemente de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalino térreo, u otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalino-térreos, preferentemente de potasio, de sodio, de calcio o de cesio. También puede ser favorable la adición de una base orgánica como trietilamina, dimetilnilina, piridina o quinolina.

Compuestos de la fórmula I, donde

Y significa  $\text{NNH}_2$  o  $\text{N}[\text{C}(\text{R}^7)_2]_n\text{Ar}$ ,

15 pueden obtenerse además haciendo reaccionar compuestos de la fórmula I, donde Y significa oxígeno, con un derivado de hidrazina, preferentemente hidrazina, hidrato de hidrazina o, por ejemplo, con bencilamina. La reacción se efectúa en un solvente inerte tal como se indica arriba, preferentemente en propanol. El tiempo de reacción se encuentra según las condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente 0° y 160°, normalmente entre 20° y 140°, principalmente entre aproximadamente 80° y aproximadamente 120°.

20 La disociación de un éter se efectúa según métodos como los que el experto en la materia conoce. Un método estándar para la disociación de éter, por ejemplo de un éter metílico, es el uso de tribromuro de boro. Los grupos que pueden retirarse por hidrogenólisis, por ejemplo en el caso de 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 solventes son adecuados los indicados con anterioridad, principalmente por ejemplo alcoholes como metanol o etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis se realiza por lo regular a temperaturas entre aproximadamente 0 y 100° y presiones entre aproximadamente 1 y 200 bar, de manera preferente 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°.

30 Sales y otras formas farmacéuticas

Los compuestos de la invención mencionados pueden usarse en su forma no salina definitiva. Por otra parte, la presente invención también comprende el uso de estos compuestos en forma de sus sales de uso farmacéutico que pueden derivarse de diferentes ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos según procedimientos conocidos en la técnica. Las formas salinas aceptadas en farmacia de los compuestos de la fórmula I se preparan de modo convencional en su mayor parte. Siempre que el compuesto de la fórmula I contiene un grupo de ácido carboxílico es posible que se forme una de sus sales adecuadas haciendo convertir el compuesto con una base adecuada en la correspondiente sal de adición de base. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalino-térreo, como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos (alcoholatos) de metal alcalino, por ejemplo metanolato (metóxido) de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I también se incluyen en las anteriores. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I pueden formarse sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos aceptables en farmacia, 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, trifluoracetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, entre las sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula I, aceptables en farmacia, se cuentan las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, sulfonato de benceno (besiloato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, sulfonato de alcanfor, capriloato, cloruro, clorobenzoato, citrato, propionato de ciclopentano, digluconato, dihidrofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, sulfonato de etano, fumarato, galacturato (de ácido múxico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hippurato, hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato,

metilbenzoato, monohidrofosfato, 2-naftalinsulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, feniloacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual no representa restricción alguna.

Además, entre las sales de bases de los compuestos de la invención se cuentan las sales de aluminio, de amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y cinc, lo cual no debe representar restricción alguna. Entre las sales mencionadas con anterioridad se prefieren las sales de amonio; las sales de metal alcalino como sodio y potasio, así como las sales de metal alcalino-térreo como calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I que se derivan de bases orgánicas no tóxicas aceptables en farmacia, se cuentan las sales de las aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, entre ellas también las aminas sustituidas de procedencia natural, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenziloetilendiamina (benzatina), dicitohexiloamina, 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, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no debe representar restricción alguna.

Compuestos de la presente invención que contienen grupos nitrogenados básicos pueden cuaternizarse con agentes tales como haluro de alquilo (de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter.-butilo; dialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfatos, por ejemplo dimetil-, dietil- y diamilosulfato; haluros de alquilo (de C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como haluros de alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)arilo, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con tales sales pueden prepararse compuestos de la invención tanto hidrosolubles como oleosolubles.

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

Las sales de adición de ácido de los 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 produce la sal de manera usual. La base libre puede regenerarse de manera usual poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre. Las formas de base libres se distinguen, en cierto sentido, de sus correspondientes formas salinas respecto de determinadas propiedades físicas como solubilidad en solventes polares; sin embargo, de otra manera en el marco de la invención las sales corresponden a sus respectivas formas básicas libres.

Tal como se ha mencionado, las sales de adición de base de los compuestos de la fórmula I se forman con metales o aminas como metales alcalinos y metales alcalino-térreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciloetilendiamina, cloroprocaína, 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 produce la sal de manera usual. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre. Las formas ácidas libres se distinguen, en cierto sentido, de sus formas salinas correspondientes respecto de determinadas propiedades físicas como la solubilidad en solventes polares; sin embargo, de otra manera en el marco de la invención las sales corresponden a sus formas ácidas libres.

Si un compuesto de la invención contiene más de un grupo que puede formar tales sales, aceptables en farmacia, entonces la invención también comprende sales múltiples. Entre las formas salinas múltiples típicas se cuentan, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y trihidrocloruro, lo cual no debe representar restricción alguna.

En cuanto a lo dicho con anterioridad, se observa que por la expresión "sal aceptable en farmacia" en el presente contexto debe entenderse un principio activo que un compuesto de la fórmula I en la forma de una sal, principalmente en tal caso cuando esta forma salina, confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con la forma libre del principio activo o alguna otra forma salina del principio activo que haya sido usada antes. La sal del principio activo, aceptable en farmacia, también puede conferir una propiedad farmacocinética deseada a este principio activo, de la cual no disponía antes, e incluso puede influir positivamente en la farmacodinámica de este principio activo respecto de su efectividad terapéutica en el cuerpo.

Gracias a su estructura molecular, los compuestos de la fórmula I de la invención pueden ser quirales y por consiguiente pueden aparecer en diferentes formas enantioméricas. Por lo tanto, pueden existir en forma racémica o en forma ópticamente activa.

Puesto que la actividad farmacéutica de los racematos y de los estereoisómeros de los compuestos de la invención puede diferenciarse, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los productos intermedios pueden separarse en compuestos enantioméricos mediante métodos químicos o físicos conocidos por el experto en la materia, o emplearse ya como tales en la síntesis.

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

15 También es objeto de la invención el uso de los compuestos y/o de sus sales fisiológicamente inocuas para la preparación de un medicamento (composición farmacéutica), principalmente por métodos no químicos. Pueden llevarse a una forma de dosificación adecuada conjuntamente con al menos un excipiente o adyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, opcionalmente, en combinación con uno o varios otros principios activos.

20 Además, son objeto de la invención medicamentos que contienen al menos un compuesto de la invención y/o sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

Pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Una tal unidad 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, según  
25 el estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial, como se indica con anterioridad, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, tales formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante un proceso conocido en  
30 términos generales en el campo especializado de la farmacia.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para administrarse por cualquier vía adecuada, por ejemplo por vías oral (incluida bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica (incluida bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluida subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones pueden prepararse mediante todos los métodos conocidos en el campo especializado de la farmacia, combinando por ejemplo el  
35 principio activo con el o los excipientes o adyuvantes.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden administrarse como unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en forma de espuma; o emulsiones líquidas aceite en agua o emulsiones líquidas agua en aceite.

40 De esta manera, por ejemplo, en el caso de administración oral en la forma de un comprimido o una cápsula, el componente de principio activo puede combinarse con un excipiente inerte, oral, no tóxico y aceptable en farmacia como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, entre otros. Los polvos se preparan triturando el compuesto a un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar a, por ejemplo, un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo pueden estar presentes un saborizante, un preservante, un agente de dispersión y un colorante.  
45

Se preparan cápsulas preparando una mezcla de polvo tal como se describe con anterioridad y las envolturas de gelatina moldeadas se llenan con la misma. A la mezcla de polvo, antes de la operación de envasado, pueden adicionarse lubricantes como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. Asimismo, puede adicionarse un desintegrante o solubilizante como, por  
50 ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de ingerir las cápsulas.

Además, si se desea o si es necesario, a la mezcla pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y desintegrantes, así como colorantes, adecuados. Aglutinantes adecuados incluyen almidones, gelatina, 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, ceras, entre otros. Los lubricantes usados en  
55

estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, entre otros. Los desintegrantes incluyen, sin restringirse a, almidones, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, entre otros. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulándola o prensándola en seco, adicionando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo todo en comprimidos. Una mezcla en polvo se prepara mezclando un compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describe arriba, y opcionalmente con un aglutinante como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución 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, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y se prensan a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación puede pasarse la mezcla de polvo a través de una máquina para hacer comprimidos, en cuyo caso se generan terrones con forma irregular, los cuales se quiebran para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse adicionando ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral con el fin de impedir que se peguen a los moldes de fundición de los comprimidos. La mezcla lubricada se comprime luego en comprimidos. Los compuestos de la invención también pueden combinarse con una sustancia soporte inerte de flujo libre y luego comprimirse directamente para formar comprimidos, sin realizar los pasos de granulación y compresión en seco. Pueden estar presentes una capa protectora transparente u opaca que se compone de una capa sellante de goma laca, de una capa de azúcar o de un material polimérico y una capa de brillo de cera. A estos recubrimientos pueden adicionarse colorantes con el fin de poder distinguir entre las diferentes unidades de dosificación.

Pueden prepararse líquidos orales como, por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires en forma de unidades de dosificación de modo que una cantidad dada de éstos contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor adecuado mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden adicionarse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos de sabor como, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, entre otros.

Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral pueden encapsularse opcionalmente en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que la liberación se extienda o se retarde como, por ejemplo, recubriendo o incrustando material particulado en polímeros, cera, entre otros.

Los compuestos de la invención así como sus sales también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposoma como, por ejemplo, pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la invención, así como las sales, también pueden proporcionarse usando anticuerpos monoclonales como soportes individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como soportes medicamentosos direccionados a una diana. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamidafenol 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), poliepsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque de hidrogeles, reticulados o anfipáticos.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden administrarse como parches autónomos para un contacto directo, prolongado con la epidermis del receptor. De esta manera, el principio activo puede proporcionarse, por ejemplo, del parche por medio de iontoforesis, tal como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Pueden formularse compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

Para tratamientos oftálmicos o de otros tejidos externos, por ejemplo de la boca y la piel, las formulaciones se aplican, preferentemente, como ungüentos tópicos o cremas. Al formular un ungüento, el principio activo puede emplearse o bien con una base de crema parafínica, o bien con una base de crema miscible con agua. Como alternativa, el principio activo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación oftálmica incluyen gotas oftálmicas, en cuyo caso el principio activo se disuelve o se suspende en un vehículo adecuado, principalmente un solvente acuoso.

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

Formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

5 Formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las cuales la sustancia soporte es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula en el rango de, por ejemplo, 20-500 micrómetros, el cual se administra de la manera y del modo en que se aspira el rapé, es decir inhalando rápidamente por las vías nasales desde un recipiente con el polvo, sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administración como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia vehículo comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.

Formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación comprenden polvos en forma de partículas finas o nieblas que pueden generarse mediante diversos tipos de dosificadores bajo presión que tienen aerosoles, nebulizadores o insufladores.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden administrarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles, acuosas y no acuosas, antioxidantes, amortiguadores de pH, bacteriostáticos y solutos, mediante 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 agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en contenedores de dosis única o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados y almacenarse en estado seco congelado (liofilizado), de tal modo que solo se requiera la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua, inmediatamente antes del consumo para propósitos de inyección. Las soluciones y suspensiones inyectables preparadas según la formulación pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

25 Se entiende que las formulaciones, además de los componentes particularmente mencionados arriba, pueden contener otros productos usuales en el campo especializado en referencia al tipo respectivo de la formulación; así, por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener sustancias de sabor.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención se establece dependiendo de una serie de factores, incluidos, por ejemplo, la edad y el peso de la persona o del animal, el estado patológico exacto que necesita de tratamiento, así como el grado de severidad, la naturaleza de la formulación, así como de la vía de administración y, en últimas, del médico o veterinario tratantes. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto de la invención para el tratamiento se encuentra en términos generales en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y particularmente típico en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero de 0 kg de peso la cantidad real por día está usualmente entre 70 y 700 mg, en cuyo caso esta cantidad puede suministrarse como dosis única por día o usualmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total sea igual. Una cantidad efectiva de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse per se como una fracción de la cantidad efectiva del compuesto de la invención. Puede suponerse que dosificaciones similares son adecuadas para el tratamiento de los otros estados patológicos arriba mencionados.

40 Además, son objeto de la invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la invención y/o sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

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

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la invención y/o sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y

45 (b) una cantidad efectiva de otro principio activo medicamentoso.

El kit contiene recipientes adecuados, tales como cajetillas o cajas, viales individuales, bolsas o ampollas. El kit puede contener, por ejemplo, ampollas separadas en las que está presente en forma disuelta o liofilizada respectivamente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención y/o de sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de un principio activo medicamentoso.

Uso

Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, principalmente para los seres humanos en el caso de tratamiento de enfermedades inducidas por SGK.

5 De esta manera, es objeto de la invención el uso de compuestos según la reivindicación 1, así como de sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas 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 juega un papel. En tal caso se prefiere SGK.

10 Se prefiere el uso de compuestos según la reivindicación 1, así como de sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que se ven afectadas por la inhibición de la SGK mediante los compuestos según la reivindicación 1.

15 La presente invención comprende el uso de los compuestos de la invención según la reivindicación 1 y/o de sus sales y solvatos aceptables en farmacia para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de diabetes (por ejemplo diabetes melitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, angiopatía diabética y microangiopatía), obesidad, 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 los riñones (por ejemplo, glomeruloesclerosis, nefroesclerosis, nefritis, nefropatía, desorden de excreción de electrolitos), generalmente en caso de cualquier tipo de fibrosis y procesos inflamatorios (por ejemplo, cirrosis de hígado, fibrosis de pulmón, pancreatitis fibrosante, reumatismo y artrosis, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis de radiación, esclerodermatitis, fibrosis cística, formación de cicatrices, enfermedad de Alzheimer). Los compuestos de la invención también pueden inhibir el crecimiento de cáncer, células tumorales y metástasis tumoral y, por lo tanto, son adecuados para la terapia tumoral. Los compuestos de la invención se usan además para el tratamiento de coagulopatías como, por ejemplo, disfibrinogenemia, hipoproconvertinemia, hemofilia B, defecto de Stuart-Prower, deficiencia de complejo de protrombina, coagulopatía de consumo, hiperfibrinolisis, inmunocoagulopatía o coagulopatías complejas, tal como también en el caso de irritabilidad neuronal, por ejemplo epilepsia. Los compuestos de la invención también pueden emplearse terapéuticamente en el tratamiento de un glaucoma o de una catarata. Los compuestos de la invención se usan además en el tratamiento de infecciones bacterianas así como en terapia antiinfecciosa. Los compuestos de la invención también pueden emplearse para el incremento de la capacidad de aprendizaje y de la atención.

30 Se prefiere el uso de los compuestos según la reivindicación 1, así como de sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de diabetes, obesidad, 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 tumoral, coagulopatías, irritabilidad neuronal, glaucoma, catarata, infecciones bacterianas así como en una terapia antiinfecciosa, para el incremento de la capacidad de aprendizaje y de la atención, así como para el tratamiento y la profilaxis del envejecimiento celular y el estrés.

La diabetes es preferentemente diabetes melitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, angiopatía diabética y microangiopatía.

40 Las enfermedades cardiovasculares son preferentemente fibrosis cardíaca después de infarto de miocardio, hipertrofia de corazón, insuficiencia cardíaca y aterosclerosis.

Las enfermedades de riñón son preferentemente glomeruloesclerosis, nefroesclerosis, nefritis, nefropatía y desorden de la excreción de electrolitos.

45 Las fibrosis y los procesos inflamatorios son preferentemente cirrosis de hígado, fibrosis de pulmón, pancreatitis fibrosante, reumatismo y artrosis, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis de radiación, esclerodermatitis, fibrosis cística, formación de cicatrices, enfermedad de Alzheimer.

50 Entre las enfermedades inducidas por tirosinquinasa también se cuentan la proliferación de células tumorales, la neovascularización patológica (o angiogénesis) que promueve el crecimiento de tumores sólidos, la neovascularización ocular (retinopatía diabética, degeneración de mácula inducida por la edad y similares) así como la inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares). La presente invención comprende además el uso de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales inocuas fisiológicamente para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de cáncer. Carcinomas preferidos para el tratamiento provienen del grupo de carcinoma cerebral, carcinoma del tracto urogenital, carcinoma del sistema linfático, carcinoma del estómago, carcinoma de laringe y carcinoma de pulmón. Otro grupo de formas cancerosas preferidas son leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama. Asimismo está comprendido el uso de los compuestos de la invención según la reivindicación 1

5 y/o de sus sales fisiológicamente inocuas para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad en la que está implicada la angiogénesis. Una enfermedad de este tipo, en la que está implicada la angiogénesis, es una enfermedad ocular como la vascularización de retina, la retinopatía diabética, la degeneración de mácula inducida por la edad y similares. El uso de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, también se encuentra bajo el alcance de la presente invención. Entre tales enfermedades inflamatorias se encuentran, por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis por contacto, reacción de hipersensibilidad tardía, y similares. Asimismo, está comprendido el uso de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inducida por tirosinquinasa o de una dolencia inducida por tirosinquinasa en un mamífero, en cuyo caso según este método a este mamífero enfermo que necesita un tratamiento de este tipo se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. La cantidad terapéutica depende de la enfermedad respectiva y puede determinarse sin gran esfuerzo por parte del experto en la materia. La presente invención también comprende el uso de los compuestos de la fórmula y/o de sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de vascularización de retina.

20 El uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades oculares como la retinopatía diabética y la degeneración de mácula inducida por la edad también son componente de la invención. El uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis por contacto y la reacción de hipersensibilidad tardía, así como el tratamiento o la prevención de patologías óseas del grupo de osteosarcoma, osteoartritis y raquitismo, también se encuentra bajo el alcance de la presente invención. La expresión "enfermedades o dolencias inducidas por tirosinquinasa" hace referencia a estados patológicos que dependen de la actividad de una o más tirosinquinasas. Las tirosinquinasas están implicadas de manera directa o indirecta en las vías de transducción de señal de diferentes actividades celulares, entre ellas proliferación, adhesión y migración así como diferenciación. Entre las enfermedades que están asociadas con la actividad de tirosinquinasa se cuentan la proliferación de células tumorales, la neovascularización patológica, que promueve el crecimiento de tumores sólidos, neovascularización ocular (retinopatía diabética, degeneración de mácula inducida por la edad y similares) así como inflamación (psoriasis, artritis reumatoide y similares).

30 Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse a pacientes para el tratamiento de cáncer, principalmente de tumores que crecen rápidamente.

35 También es objeto de la invención el uso de compuestos de la fórmula I, así como de sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades en las que desempeña un papel la inhibición, regulación y/o modulación de la señal de transducción de quinasa.

En tal caso se prefiere la Met-quinasa.

40 Se prefiere el uso de compuestos de la fórmula I, así como de sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son influidas por la inhibición de las tirosinquinasas mediante los compuestos según la reivindicación 1.

Particularmente, se prefiere el uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son influidas por la inhibición de Met-quinasa mediante los compuestos según la reivindicación 1. Principalmente, se prefiere el uso para el tratamiento de una enfermedad en cuyo caso la enfermedad es un tumor sólido.

45 El tumor sólido se selecciona preferentemente del grupo de los tumores de los pulmones, del epitelio escamoso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de la cabeza y el cuello, del esófago, del cuello de la matriz, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago y/o de la laringe.

El tumor sólido se selecciona además, preferentemente, del grupo de adenocarcinoma de pulmones, carcinomas de pulmones de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.

50 Además, se prefiere el uso para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo e inmune, preferentemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de la leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

Los compuestos de la fórmula I revelados pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, incluidos agentes anticancerosos. Tal como se usa aquí, el término "agente anticanceroso" hace referencia a cada producto que se administra a un paciente con cáncer para el propósito del tratamiento del cáncer.

5 El tratamiento anticanceroso definido aquí puede aplicarse como terapia única o adicionalmente al compuesto de la invención cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Una quimioterapia de este tipo puede comprender una o varias de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

10 (i) agentes antiproliferativos/ antineoplásicos/ dañinos del ADN y combinaciones de los mismos, tal como se usa en la oncología médica, tales como agentes de alquilación (por ejemplo cisplatina, carboplatina, ciclofosfamida, nitrógeno mustard, melfalano, cloroambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos, como fluoropirimidinas tales como 5-fluoruracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexat, citosinarabinosida, hidroxiurea y gemcitabina); antitumorales-antibióticos (por ejemplo antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo vinca-alcaloidea, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxoter); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofillotoxinas tales como etoposid y teniposid, amsacrin, topotecan, irinotecan y camptotecina) y productos célula-diferenciadores (por ejemplo, ácido all-trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

20 (ii) agentes citostáticos como anti-estrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), agentes reguladores hacia abajo de receptor de estrógeno (por ejemplo, Fulvestrant), anti-andrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y ciproteronacetato), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progesterona (por ejemplo, megestrolacetato), inhibidores de aromataasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, como finasterid;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas, como marimastato e inhibidores de la función de activador-receptor de uroquinasa-plasminogeno);

25 (iv) inhibidores de la función de factor de crecimiento comprenden, por ejemplo, aquellos inhibidores anticuerpos de factor de crecimiento, anticuerpos de receptor de factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 Cetuximab [C225]), inhibidores de farnesiltransferasa, inhibidores de tirosinquinasa e inhibidores de serina / treonina-quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento epidérmica (por ejemplo, inhibidores de las tirosinquinasa de la familia EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorfenilo)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (Gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenilo)-6,7-a(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (Erlotinib, OSI-774) y 6-acriloamido-N-(3-cloro-4-fluorfenilo)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI1033)), por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento derivada de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia de factor de crecimiento de hepatocitos;

35 (v) productos antiangiogénicos como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo contra el factor de crecimiento endotelio-celular vascular Bevacizumab [Avastin™], compuestos como los descritos en las solicitudes de patente internacionales publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y compuestos que actúan mediante otros mecanismos (por ejemplo, linomid, inhibidores de la función integrina- $\alpha$ v $\beta$ 3 y angiostatina);

40 (vi) agentes dañinos de vasos, como combretastatina A4 y compuestos divulgados en las solicitudes de patente internacionales WO99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisense, por ejemplo aquellas que están dirigidas contra las dianas listadas previamente, como ISIS 2503, un anti-Ras-antisense;

45 (viii) inserciones de terapia génica, incluidas inserciones para reemplazar genes modificados, como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, inserciones GDEPT (del inglés "gene-directed enzyme pro-drug-Therapy", terapia de activación enzimática de profármacos, dirigida por transformación génica), tales como aquellos que usan citosindesaminasa, timidinquinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana, así como inserciones para incrementar la tolerancia del paciente frente a la quimioterapia o la radioterapia, como terapia génica de resistencia a multifármacos (multi-drug-resistance-gen); e

50 (ix) inserciones de inmunoterapia, incluidas, por ejemplo, inserciones ex-vivo e in-vivo para incrementar la inmunogenidad de células tumorales de paciente, como transfección con citoquinas, como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonia de macrófagos-granulocitos, inserciones para reducir la anergia de células T, inserciones usando inmunocélulas transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citoquina, inserciones usando líneas de células tumorales transfectadas con citoquina e inserciones usando anticuerpos anti-idiotípicos.

ES 2 391 377 T3

Los medicamentos de la tabla 1 abajo se combinan preferiblemente, pero no exclusivamente, con los compuestos de la fórmula I.

Tabla 1		
Agentes de alquilación	Ciclofosfamida Busulfan Ifosfamid Melfalan Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucil Dacarbazin Carmustin	Lomustina Procarbazina Altretamina Estramustinfosfat Mecloretamin Estreptozocina Temozolomid Semustin
Agentes de platino	Cisplatin Oxaliplatin Spiroplatin Carboxifalato platinum Tetraplatin Orniplatin Iproplatin	Carboplatin ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatin (Aetema) Satraplatin (Johnson Matthe BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)  SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacytidin Gemcitabin Capecitabin 5-Fluoruracilo Floxuridina 2-Clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Cytarabin 2-Fluordesoxicidina Metotrexat Idatrexate	Tomudex Trimetrexate Deoxicoformicina Fludarabin Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabin (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulven (MGI Farma) DMDC (Hoffmann-La Roche Etinilcidina (Taiho )
Inhibidores de topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etoposid Teniposid o Mitoxantron Irinotecan (CPT-11) 7-Etil-10- hidroxicamptotecina Topotecan Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantron (Novusfarma) Rebeccamycin-Analogon (Exelixis)  BBR-3576 (Novusfarma)	Rubitecan (SuperGen) Exatecanmesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecan (Sigma- Tau) Diflomotecan (Beaufour- Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucin (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antitumorales-antibióticos	Dactinomicina (Actinomycin I) Doxorubicin (Adriamicina) Deoxirubicin Valrubicin Daunorubicin (Daunomicina) Epirubicin Terarubicin Idarubicin Rubidazon Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolinodoxorubici Mitoxantron (Novantron)	Amonafid Azonafid Antrapirazol Oxantrazol Losoxantron Bleomicina sulfato (Blenoxan) Ácido bleomicinico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)

Tabla 1		
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastin Vincristin Vinorelbina Vindesin Dolastatina 10 (NCl) Rhizoxin (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epothilon B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Cryptophycin 52 (Eli Lilly) Vinflunin (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone)  BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKlin) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) Azaepothilon B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXIGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXIGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimid Letrozol Anastrozol Formestan	Exemestan Atamestan (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de timidilatsintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedin (PharmaMar) Glufosfamid (Baxter International)  Albumina + 32P (Isotope Solutions)  Thimectacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International)  Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Benzylguanin (Paligent)
Inhibidores de farnesiltransferasa	Arglabin (NuOncology Labs: lonafamib (Schering-Plough BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifamib (Johnson & Johnson)  Alcohol perílico (DOR BioFarma)
Inhibidores de bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar-Trihidrocloruro (Eli Lilly)  Biricodar-Dicitrato (Vertex)
Inhibidores de histonacetiltransferasa	Tacedinalin (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloyloximetilbutirato (Titan)  Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasa Inhibidores de ribonucleosid- reductasa	Neovastat (Aetema Laboratories)  Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
TNF-alfa-agonistas / antagonistas	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas de A-receptor de	Atrasentan (Abbot)	YM-598 (Yamanouchi)

Tabla 1		
endotelina	ZD-4054 (AstraZeneca)	
Agonistas de receptor de ácido retinoico	Fenretinid (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoin (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferon Oncofage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna de adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioFarma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax-Impfstoffe (CTL Immuno) Vacuna de melanoma (CTL Immuno) Vacuna de p21-RAS (GemVa:	Dexosom-Therapie (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna de cáncer (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) I3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Productos hormonales y antihormonales	Estrógeno Estrógeno conjugado Etinilestradiol Clortrianisen Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Testosteronpropionato Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifen Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolid Goserelina Leuporelin Bicalutamida Flutamida Octreotid  Nilutamid Mitotan P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Toremofin Arzoxifen (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfin (Light Sciences) Theralux (Theratechnologie: Motexafin-Gadolinio (Pharmacyclics) Hypericina	Pd-Bacteriofeoforbid (Yeda)  Lutetium-Texaphyrin (Pharmacyclics)
Inhibidores de tirosinquinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomid (Sugen/Pharmacia)  ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamin (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)

Tabla 1	
Diferentes agentes	<p>SR-27897 (Inhibidor de CCK-A, Sanofi- Synthelabo)</p> <p>Tocladesin (agonista de AMP-cíclico, Ribapharm)</p> <p>Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis)</p> <p>CV-247 (Inhibidor de COX-2, Iv Medical)</p> <p>SRI P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm)</p> <p>CapCell™ (CIP450- Estimulante, Bavarian Nordic)</p> <p>GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys)</p> <p>G17DT-Inmunogen(GastrirInhibidor, Apton)</p> <p>Efaproxiral (Oxygenator, Alli Therapeutics)</p> <p>PI-88 (Heparanasa-inhibidor Progen)</p> <p>Tesmilifen (antagonista de histamina, YM BioSciences)</p> <p>Histamina (agonista-receptor H2-histamina, Maxim)</p> <p>Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)</p> <p>Cilengitid (antagonista de integrina Merck KGaA)</p> <p>SR-31747 (antagonista IL-1, Sanofi-Synthelabo)</p> <p>CCI-779 (inhibidor de mTOR-quinasa, Wyeth)</p> <p>Exisulind (inhibidor PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>CP-461 (Inhibidor PDE-V, C Pathways)</p> <p>AG-2037 (Inhibidor GART, Pfizer)</p> <p>WX-UK1 (Inhibidor de plasminogenactivador, Wilex)</p> <p>PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)</p> <p>Bortezomib (Inhibidor de proteasoma, Millennium)</p> <p>SRL-172 (estimulante de célula T, SR Pharma)</p> <p>TLK-286 (nhibidor de glutaciona-S-transferasa, Telik)</p> <p>PT-100 (agonista de factor de crecimiento, Point Therapeutics)</p> <p>Midostaurin (Inhibidor de PKC, Novartis)</p> <p>Bryostatina-1 (estimulante de PKC: GPC Biotech)</p> <p>CDA-II (promotor de apoptosis, Everlife)</p> <p>SDX-101 (Promotor de apoptosis Salmedix)</p> <p>Ceflatonin (Promotor de apoptosis, ChemGenex)</p> <p>BCX-1777 (PNP-Inhibidor, BioCryst)</p> <p>Ranpirnase (Ribonucleasa-estimulante, Alfacell)</p> <p>Galarubicina (Inhibidor de síntesis de ARN, Dong-A)</p> <p>Tirapazamin (agente de reducción, International)</p> <p>N-Acetilcisteina (Agente reductor Zambon)</p> <p>R-Flurbiprofen(NF-kappaB-Inhibidor, Encore)</p> <p>3CPA (NF-kappaB-Inhibidor Active Biotech)</p> <p>Seocalcitol (agonista de receptor de vitamina-D, Leo)</p> <p>131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular)</p> <p>Eflornithin (ODC-inhibidor, ILEX Oncology)</p> <p>Minodronsäure (Osteoclaste Inhibidor, Yamanouchi)</p> <p>Indisulam (p53-estimulante, Eisai)</p> <p>Aplidin (PPT-inhibidor, FarmaMar)</p> <p>Rituximab (CD20-anticuerpos Genentech)</p> <p>Gemtuzumab (CD33-anticuerpos, Wyeth Ayerst)</p> <p>PG2 (reforzador de hematopoyesis, Farmagenesis)</p> <p>Immunol™ (Triclosan-enjuague bucal, Endo)</p> <p>Triacetiluridina (Uridin-Prodr Wellstat)</p> <p>SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience)</p> <p>TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)</p> <p>PCK-3145 (promotor de apoptosis, Procion)</p> <p>Doranidazol (promotor de apoptosis, Pola)</p> <p>CHS-828 (agente citotóxico, Leo)</p> <p>ácido trans-retinoico (Differentiator, NIH)</p> <p>MX6 (Promotor de apoptosis, MAXIA)</p> <p>Apomin (Promotor de apoptosis ILEX Oncology)</p> <p>Urocidin (Promotor de apoptosis Bioniche)</p> <p>Ro-31-7453 (Promotor de apoptosis, La Roche)</p> <p>Brostallicin (Promotor de apoptosis, Pharmacia)</p>

Un tratamiento conjunto de este tipo puede lograrse con ayuda de dosificación simultánea, sucesiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de la invención.

## ENSAYOS

- 5 Los compuestos de la fórmula I descritos en los ejemplos se probaron en los ensayos descritos abajo y se encontró que tienen una actividad inhibitoria de quinasa. Otros ensayos son conocidos de la bibliografía y podrían realizarse 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).

### 10 Medición de la beta actividad GSK3

- La medición de la actividad GSK3-beta puede realizarse de manera análoga a WO 2008/078196. GSK3b (5-20 mU diluidos en MOPS de 20 mM pH 7.5, EDTA de 1 mM, EDTA al 0.01 %, Brj35 al 0.01 %, Glicerol al 5 %, beta-mercaptoetanol al 0.1 %, 1 mg/ml BSA) se mide frente a fosfo-GS2 péptido (YRRAAVPPSPSLSRHSSPHQS(PO<sub>4</sub>)EDEEE) en un volumen final de 25.5 µl que contienen MOPS de 8 mM, pH 7.0, EDTA de 0.2 mM, fosfo GS2 péptido de 20 µM, acetato de magnesio de 10 mM y [33P-g-ATP] de 0.005 mM (50-1000 cpm/pmol) y se incuba por 30 minutos a temperatura ambiente. El ensayo se detiene adicionando 5 ml de ácido ortofosfórico de 0.5 M (3 %) y luego se cosecha en placas unifiltros P81 con un amortiguador de pH de lavado (ácido ortofosfórico de 50 mM).
- 15

### Medición de la actividad de Met quinasa

- 20 Según las indicaciones del fabricante (Met, active, Upstate, No. de catálogo 14-526), la Met quinasa se expresa para propósitos de la producción de proteína en células de insectos (Sf21; *S. frugiperda*) y la purificación por cromatografía de afinidad que va a continuación como proteína humana recombinante "N-terminal 6His-tagged" en un vector de expresión de baculovirus.

- Para medir la actividad de quinasa puede acudir a diferentes sistemas de medición disponibles. En el ensayo de scintillation-proximity (Sorg et al., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 7, 11-19), el ensayo de flashplate o el ensayo de enlazamiento de filtro se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o de un péptido como sustrato con ATP marcado radioactivamente (<sup>32</sup>P-ATP, <sup>33</sup>P-ATP). En presencia de un compuesto inhibidor no es detectable una señal radioactiva o es detectable pero reducida. Además son útiles las tecnologías Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer (HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) como métodos de ensayo (Sills et al., *J. of Biomolecular Screening*, 2002, 191-214). Otros métodos de ensayo ELISA no radioactivos usan fosfo-anticuerpos específicos (fosfo-AC). El fosfo-anticuerpo enlaza solamente el sustrato fosforilado. Este enlace es detectable con un segundo anticuerpo conjugado de peroxidasa mediante quimioluminiscencia (Ross et al., 2002, *Biochem. J.*).
- 25
- 30

### Método flashplate (Met quinasa):

- 35 Como placas de prueba sirven placas de microtitulación Flashplate<sup>R</sup> de 96 cavidades de la empresa Perkin Elmer (No. de catálogo SMP200). Los componentes de la reacción de quinasa descritos abajo se pipetea en la placa de ensayo. La Met quinasa y el sustrato poli Ala-Glu-Lys-Tir, (pAGLT, 6:2:5:1) se incuban con <sup>33</sup>P-ATP marcado radioactivamente en presencia y ausencia de sustancias de ensayo en un volumen total de 100 µl a temperatura ambiente por 3 horas. La reacción se detiene con 150 µl de una solución de EDTA de 60mM. Después de la incubación por otros 30 minutos a temperatura ambiente se filtran por succión los sobrenadantes y las cavidades de lavan tres veces cada una con 200 µl de solución de NaCl al 0,9%. La medición de la radioactividad enlazada se efectúa mediante un aparato de medición de centelleo (Topcount NXT, Perkin-Elmer). Como valor completo se usa la reacción de quinasa libre de inhibidor. Este debe encontrarse en el rango aproximado de 6000-9000 cpm. Como valor farmacológico nulo se usa estaurosporina en una concentración final de 0,1 mM. Una determinación de los valores de inhibición (IC50) se efectúa usando el programa RS1\_MTS ().
- 40
- 45

### Condiciones de reacción de quinasa por cavidad:

30 µl de amortiguador de pH de ensayo

10 µl de sustancia a ensayar en amortiguador de pH de ensayo con DMSO al 10 %

10 µl de ATP (concentración final 1 mM frío, 0,35 µCi de <sup>33</sup>P-ATP)

## ES 2 391 377 T3

50 µl de mezcla Met quinasa/sustrato en amortiguador de pH de ensayo;

(10 ng de enzima/cavidad, 50 ng de pAGLT/cavidad)

Soluciones usadas:

Amortiguadores de pH de ensayo:

5 50 mM de HEPES

3 mM de cloruro de magnesio

3 mM de ortovanadato de sodio

3 mM de cloruro de manganeso (II)

1 mM de ditioneitol (DTT)

10 pH= 7,5 (a ajustar con hidróxido de sodio)

Solución de detención:

60 mM de titriplex III (EDTA)

<sup>33</sup>P-ATP: Perkin-Elmer;

- Met quinasa: Upstate, No. de catálogo 14-526, material 1 mg/10 ml; actividad especial 954 U/mg;

15 - Poli-Ala-Glu-Lys-Tir, 6:2:5:1: Sigma No. de catálogo P1152

Ensayos in vivo

20 Desarrollo experimental: ratones hembras Balb/C (criador: Charles River Wiga) eran de 5 semanas de edad al llegar. Durante 7 días se aclimataron a nuestras condiciones de mantenimiento. A continuación cada ratón se inyectó subcutáneamente en la zona pélvica con 4 millones de células TPR-Met / NIH3T3 en 100 µl de PBS (sin Ca<sup>++</sup> y Mg<sup>++</sup>). Después de 5 días los animales se aleatorizaron en 3 grupos de tal modo que cada grupo de 9 ratones tenía un volumen de tumor promedio de 110 µl (rango: 55 - 165). Al grupo de control se administraron diariamente 100 µl de vehículo (0,25 % de metilcelulosa / 100 mM de búfer de acetato, pH 5.5), a los grupos de tratamiento se administraron diariamente 200 mg/kg de "A56" o de "A91" disueltos en el vehículo (volumen igual 100 µl / animal) mediante sonda gástrica en cada caso. Después de 9 días los controles tenían un volumen promedio de 1530 µl y el ensayo se finalizó.

25 Medición del volumen de tumor: la longitud (L) y el ancho (B) se midieron con un calibrador pie de rey y el volumen del tumor se calcula según la fórmula  $L \times B \times B / 2$ .

Condiciones de mantenimiento: de a 4 o 5 animales por jaula, alimentación con alimentos comerciales para ratones (empresa Sniff).

30 La inhibición de la SGK1 proteína-quinasa puede determinarse en el proceso de enlazamiento de filtro.

35 Previamente y con posterioridad todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos "procesamiento usual" significa: si se requiere, se adiciona agua; si se requiere, según la constitución del producto final se ajusta el pH 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. Los valores R<sub>f</sub> en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo / metanol 9:1.

Espectrometría de masas (MS): EI (ionización por impacto de electrones) M<sup>+</sup>

FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)<sup>+</sup>

ESI (Electrospray Ionization) (M+H)<sup>+</sup> (si no se indica algo diferente)

## ES 2 391 377 T3

### Método HPLC

A (polar): sistema de Hewlett Packard de la serie HP 1100 con las siguientes características: fuente de iones: ES (modo positivo), escaneo 100-1000 m/z, tensión de fragmentación: 60 V, temperatura de gas: 300°C, DAD 220 nm

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e, 50-4.6

5 Velocidad de flujo 2.4 ml/min

El separador (splitter) usado redujo la velocidad de flujo después de DAD a 0,75 ml/min

Solvente A: agua + 0.1% de TFA

Solvente B: acetonitrilo + 0.08% de TFA

Gradiente:

10 0.0 min 5% de B

2.8 min 100% de B

3.3 min 100% de B

B:

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e, 50-4.6

15 Velocidad de flujo 2.4 ml/min

Solvente A: agua +0.1 % de TFA

Solvente B: Acetonitrilo + 0.1 % TFA

Gradiente:

0.0 min 4% de B

20 2.6 min 100% de B

3.3 min 100% de B

Método de HPLC-MS: Esi1.Rod.m / Polar.m / apolar.m

Columna: Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm

Flujo: 2,4 ml/min

25 Amortiguador de pH A : 0,01 % ATF / agua

Amortiguador de pH B : 0,008% de TFA / acetonitrilo

Longitud de onda : 220 nm

Gradiente Esi1.rod.m : 0,0-2,8min 20%-100% Amortiguador de pH B; 2,8-3,3min 100% Amortiguador de pH B; 3,3-3,4 min 100%-20% Amortiguador de pH B; 3,4-3,8min 20 % Amortiguador de pH B

30 Gradiente Polar.m : 0,0-3,0min 5%-100% Amortiguador de pH B; 3,0-3,5min 100% Amortiguador de pH B; 3,5-3,6 min 100%-5% Amortiguador de pH B; 3,6-3,8min 20 % Amortiguador de pH B

Gradiente apolar.m : 0,0-2,5min 40%-90% Amortiguador de pH B; 2,5-3,8min 90% Amortiguador de pH B; 3,8-3,9 min 90% Amortiguador de pH B : 3,9-4,1min 90%-40 % Amortiguador de pH B

Abreviaturas:

DCM = Diclorometano

AE = acetato de etilo

EP = éter de petróleo

5 TA = temperatura ambiente

DAPECI = N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimidhidrocloruro

DMF = dimetilformamida

HOBT = 1-hidroxibenzotriazol

NCS = N-clorosuccinimida

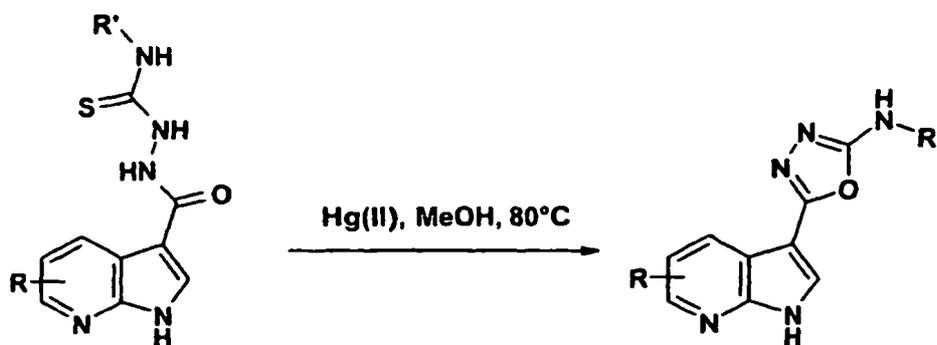
10 ATF = ácido trifluoracético

### Ejemplos de síntesis

A continuación se describe la síntesis para los compuestos "A1" a "A10".

Método 1: (Compuestos "A1", "A2", "A4", "A5", "A6", "A7", "A8")

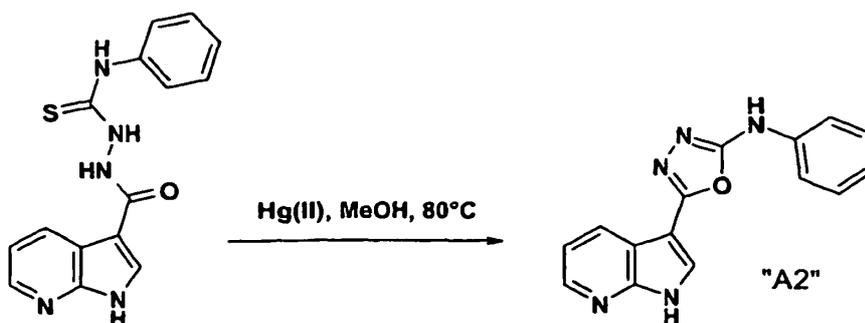
15



Los oxadiazoles se preparan mediante ciclización de 1-(1 H-pirroló[2,3-b]piridin-3-carbonilo)-4-fenilotosemicarbazidas 4-sustituidas, en cuyo caso la 1-(1H-pirroló[2,3-b]piridina aún puede tener otros sustituyentes en diferentes posiciones.

Preparación de fenilo-[5-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-3-ilo)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo]-amina ("A2")

20

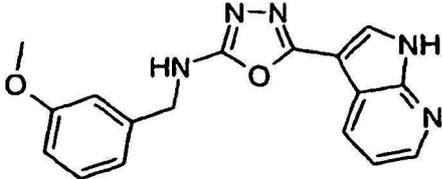
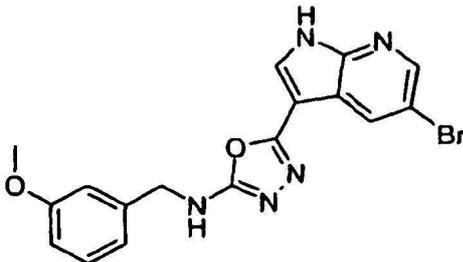
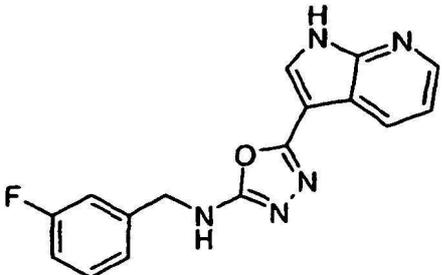
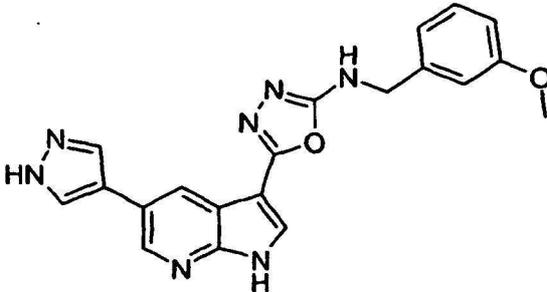


En un vial con tapa rosca cerrada se revuelven 610 mg de 1-(1 H-pirroló[2,3-b]piridin-3-carbonilo)-4-fenilotosemicarbazida y 686 mg de acetato de mercurio (II) en 6ml de MeOH por 2 horas a 80°C. A la solución de reacción enfriada se adiciona 1 gota de solución de Na<sub>2</sub>S, se filtra con succión todo sobre kieselgur y se enjuaga con

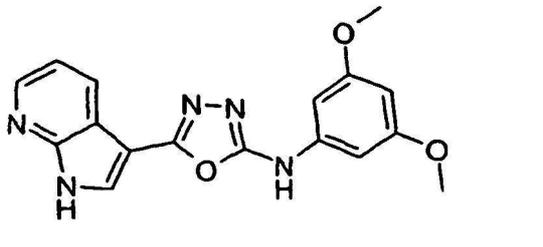
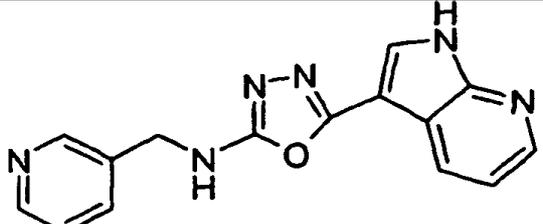
MeOH tibio. El filtrado se evapora y se purifica mediante columna cromatográfica con (AE/metanol, gradiente) sobre gel de sílice. Se obtienen 95 mg "A2" como sólido incoloro (rendimiento 17,5 %); MS-FAB ( $M+H^+$ ) = 278,3;  $R_f$  (método polar): 1,72 min.

Mediante reacciones análogas se preparan los compuestos "A1", "A4", "A5", "A6", "A7", "A8":

5 Tabla

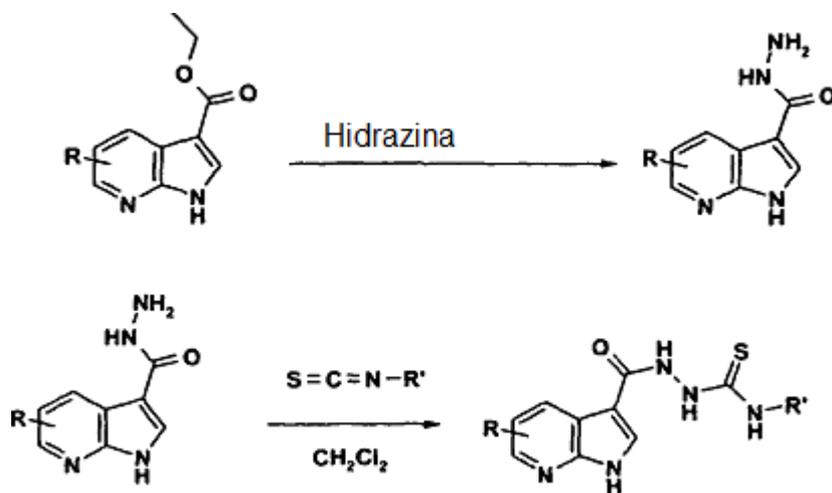
Compuesto No.	Nombre y/o estructura	MS-FAB ( $M+H^+$ ) / valor $R_f$
"A1"		322, 34 / 1,61 min. (polar)
	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , TFA-d <sub>1</sub> ) $\delta$ [ppm] 8,49-8,44 (2H, m), 8,31 (1H, s), 7,40 (1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 5,1 Hz), 7,30 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,99-7,05 (2H, m), 6,88 (2H, dd, J = 8,0 Hz, J = 2,9 Hz), 4,57 (2H, s), 3,76 (3H, s)	
"A4"		400,02; 402,02 / 1,96 min. (polar)
"A5"		310,30/ 1,67 min. (polar)
"A6"		388,40 / 2,13 min. (polar)

(continuación)

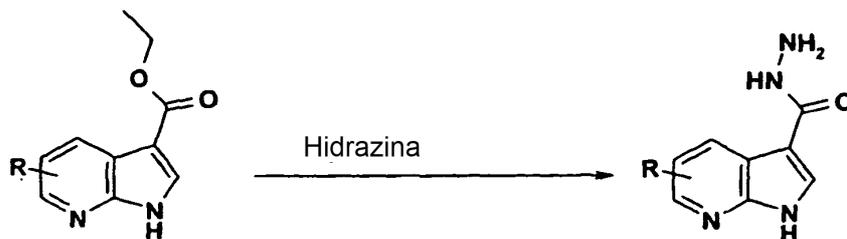
Compuesto No.	Nombre y/o estructura	MS-FAB (M+H <sup>+</sup> ) / valor R <sub>f</sub>
"A7"		338,34 / 1,77 min. (polar)
"A8"		293,30 / 0,96 min. (polar)

5 Las tiosemicarbazidas sustituidas necesarias para la ciclización son accesibles mediante métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo mediante las dos secuencias de síntesis siguientes B1 y B2:

Método B1 (para "A2", "A4", "A6", "A7")



Ejemplo de paso 1: Preparación de las hidrazidas (por ejemplo, precursor 1 para "A2")

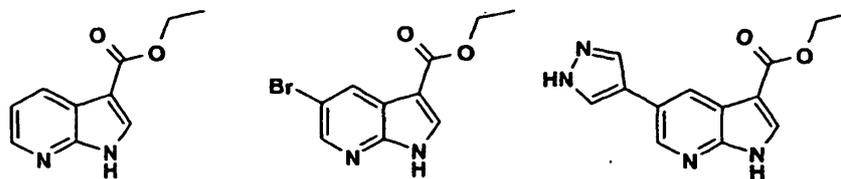


10

En un reactor se revuelven 1,40 g de ácido 1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico. 3,8 ml de hidrato de hidrazina en 1 ml de dioxano por 12 horas a 100°C. Al enfriar se produce un sólido incoloro que se filtra usando succión, se lava

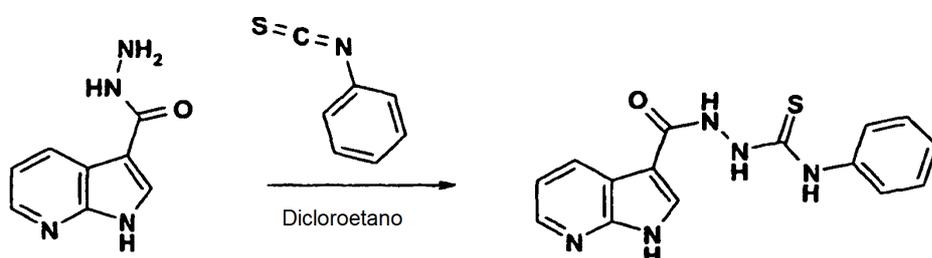
con agua y se seca. Se obtienen 1,05 g de 1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonhidrazida (71% de rendimiento); MS-FAB ( $M+H^+$ ) = 177,1;  $R_f$  (método polar): 0,70 min.

**Ejemplos de ésteres de ácido 7-azaindol-carboxílicos empleados.**



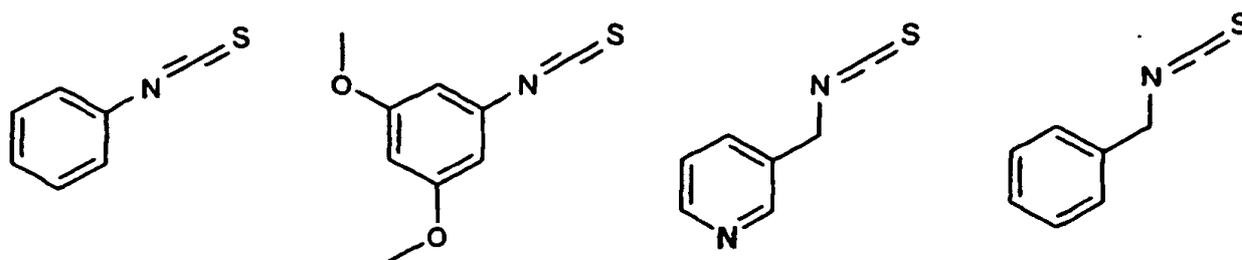
- 5 De manera análoga también pueden emplearse otros ésteres de ácido 7-azaindol-3-carboxílico sustituidos (preferentemente ésteres de metilo o de etilo).

**Ejemplo de paso 2: Preparación de las tiosemicarbazidas (por ejemplo, precursores 2 para "A2")**



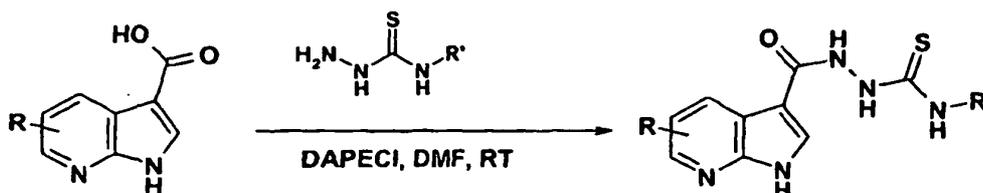
- 10 En un vial con tapa roscada se revuelven 350 mg de hidrazida de ácido (1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico y 261 ml de feniloisotiocianato en 10 ml de dicloroetano a 60°C por 15 horas. Se adicionan otros 78 ml de feniloisotiocianato y se revuelven a la misma temperatura por 20 horas. Después de enfriar en el refrigerador se filtra el sedimento usando succión, se seca y se obtienen 610 mg de 1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonilo)-4-feniltiosemicarbazida como polvo incoloro; (rendimiento 98,6 %); MS-FAB ( $M+H^+$ ) = 312,3;  $R_f$  (método polar): 1,43 min.

- 15 **Ejemplos de isotiocyanatos empleados:**

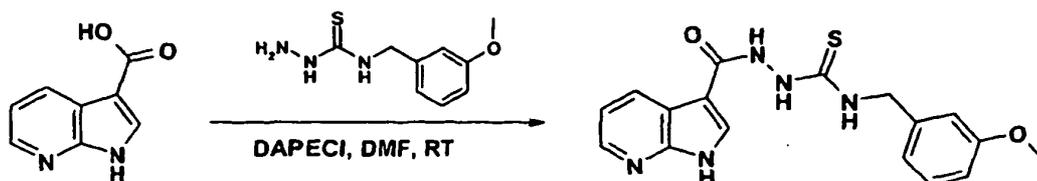


De manera análoga también pueden emplearse otros compuestos disponibles comercialmente.

Método B2 (aplicado para "A1", "A4", "A5" y "A8")

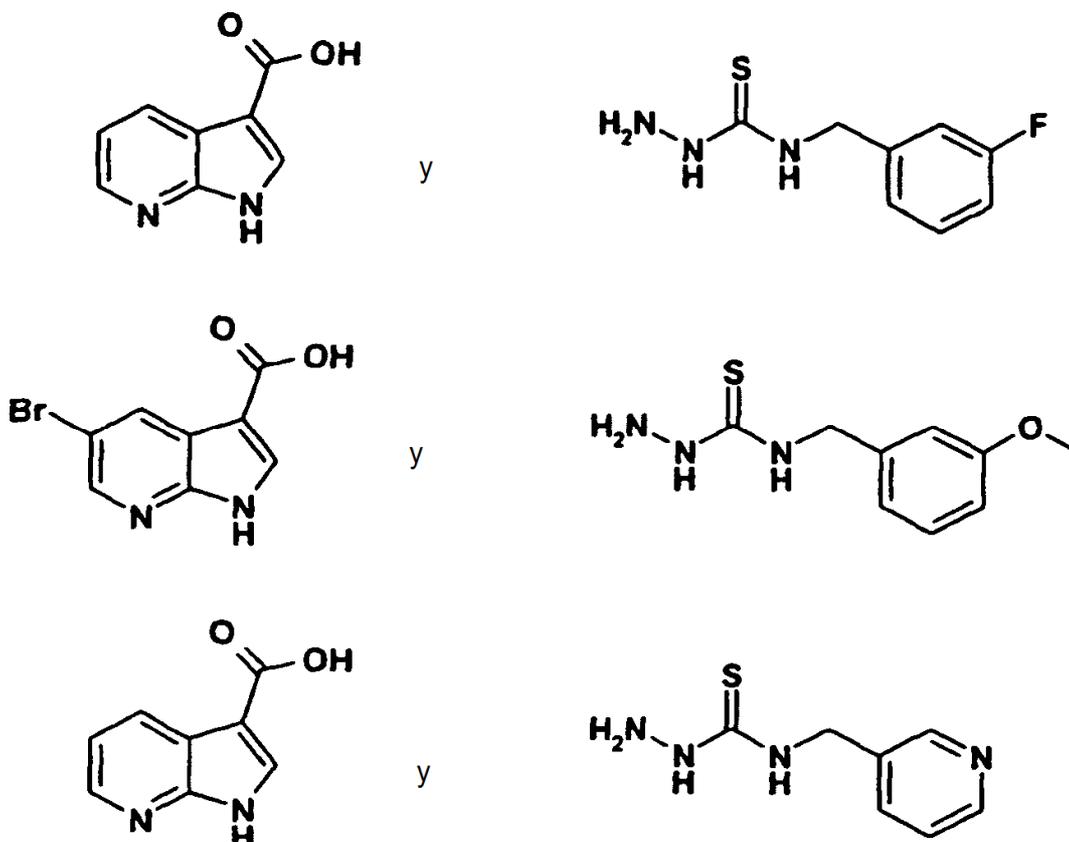


- 20 **Ejemplo**



- 5 En un vial de tapa roscada se revuelven 200 mg de ácido 1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico, 260,5 mg de 4-(3-metoxibencilo)tiosemicarbazida, 230 mg de HOBT y 288 mg de DAPECI en 3 ml de DMF por 3 días a temperatura ambiente. El depósito se vertió a agua y el sedimento generado se filtró succionando y se secó. Se obtienen 250 mg de producto de acoplamiento [57%, MS-FAB (M+H<sup>+</sup>) = 356,4; R<sub>f</sub> (método polar): 1,60 min], el cual puede emplearse sin más purificación para la ciclación.

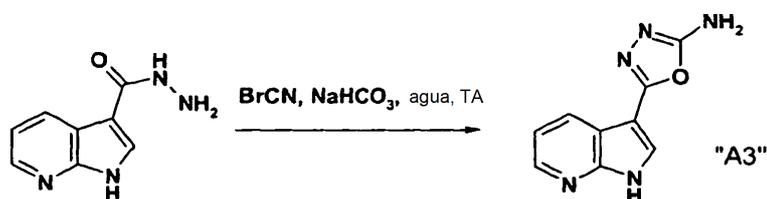
Otros ejemplo de bloques estructurales empleados:



- 10 De manera análoga también pueden emplearse otros ácidos 7-azaindol-3-carboxílicos sustituidos y tiosemicarbazidas sustituidas.

Método 2: (preparación de 5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilo)-[1,3,4]oxadiazol-2-iloamin "A3")

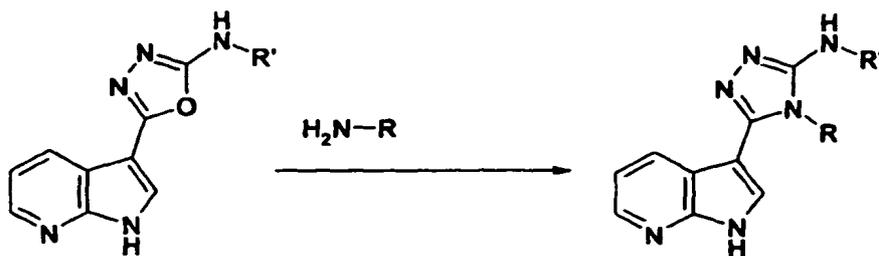
Ejemplo:



A una mezcla de 500 mg de hidrazida de ácido 1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico, 1,192 g de hidrocbonato de sodio en 50 ml de agua y 5 ml de DMF revolviendo se adicionan a gotas 360,8 mg de bromocianuro. La mezcla de reacción empieza a espumarse y se forma un precipitado fino. Después de 2 horas, este se filtra succionando y se seca. Se obtienen 450 mg de 5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilo)-[1,3,4]oxadiazol-2-iloamina (rendimiento: 78,8 %); MS-FAB (M+H<sup>+</sup>) = 202,2; R<sub>f</sub> (método polar): 1,00 min;

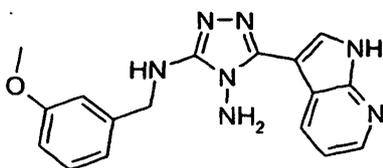
<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, TFA-d<sub>1</sub>) δ [ppm] 8,56-8,61 (2H, m), 8,38 (1H, s), 7,52 (1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 5,1 Hz).

Método 3: (Compuestos "A9", "A10")



10 Preparación de N<sup>3'</sup>-(3-metoxi-bencil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilo)-[1,2,4]triazol-3,4-diamina ("A10")

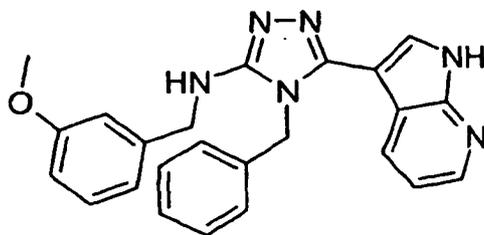
En un vial cerrado con tapa roscada se revuelve una mezcla de 50 mg de (3-metoxi-bencil)-[5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilo)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo]-amina (preparada según el método 1) y 75 ml de hidrato de hidrazina en 1 ml de 2-propanol a 100°C-120°C de temperatura de baño por 5 días. La mezcla de reacción se concentra y se purifica mediante HPLC preparativa (RP-18, agua/acetonitrilo). Se obtienen 16,6 mg de N<sup>3'</sup>-(3-Metoxi-bencil)-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilo)-[1,2,4]triazol-3,4-diamina (31,8%) MSFAB (M+H<sup>+</sup>) = 336,4 R<sub>f</sub> (método polar): 1,34 min; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, TFA-d<sub>1</sub>) δ [ppm] 8,69 (1H, s), 8,64 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,53 (1H, dd, J = 5,1 Hz, J = 1,7 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,1 Hz, J = 5,1 Hz), 7,33 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,02-7,09 (2H, m), 6,91 (1H, dd, J = 8,0 Hz, J = 2,9 Hz), 4,59 (2H, s), 3,79 (3H, s);



"A10".

20 **Ejemplo: Preparación de [4-bencil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilo)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo]-(3-metoxi-bencil)-amina ("A9"):**

De manera análoga puede prepararse el compuesto "A9" usando bencilamina en lugar de hidrato de hidrazina, en cuyo caso como solvente se usa 1-butanol y el tiempo de reacción es de 6 días;



25 "A9", R<sub>f</sub> 1,60 min. (polar);

MS-FAB (M+H<sup>+</sup>) = 411,48.

Datos farmacológicos

Tabla 1

Compuesto No.	Diana (target)	Inhibición IC <sub>50</sub> (Enzima)
"A1"	SGK1	A
	TGF-beta	B
	MKK1	A
	SAPK3	B
	AMPK CHK2 GSK3-beta	A A A
"A2"	SGK1	B
"A3"	SGK1	B
"A4"	SGK1 Met-quinasa	A B
"A5"	SGK1 TGF-beta Met-quinasa	A B B
"A6"	SGK1	B
"A7"		
"A8"	TGF-beta	B
"A9"	SGK1	B
"A10"	SGK1	B
IC <sub>50</sub> : 1 nM - 0,1 mM = A 0,1 mM-10mM=B > 10 mM = C		

Los siguientes ejemplos hacen referencia a preparaciones farmacéuticas:

#### Ejemplo A: Viales de inyección

- 5 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 pH 6,5 con ácido clorhídrico de 2 N, se filtra estéril, se envasa en viales de inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de manera estéril. Cada vial de inyección contiene 5 mg de principio activo.

#### Ejemplo B: Supositorios

- 10 Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de la invención con 100 g de lecitina de soja 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 a partir de 1 g de un principio activo de la invención, 9,38 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O, 28,48 g de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 12 H<sub>2</sub>O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta el pH a 6,8, se completa a 1 l y se esteriliza mediante radiación. Esta solución puede usarse en forma de gotas oftálmicas.

#### 15 Ejemplo D: Ungüento

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

#### Ejemplo E: Comprimidos

- 20 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 comprimido contiene 10 mg de principio activo.

#### Ejemplo F: Grageas

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

#### Ejemplo G: Cápsulas

- 25 2 kg de principio activo se envasan de manera usual en cápsulas de gelatina rígida de tal modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

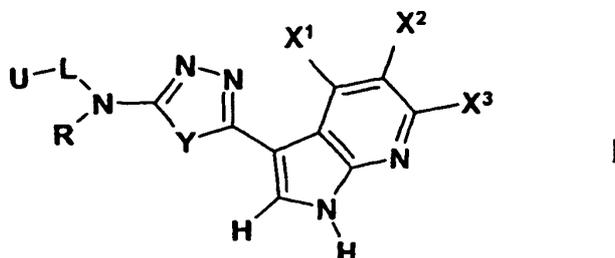
#### Ejemplo H: Ampollas

## ES 2 391 377 T3

Una solución de 1 kg de un principio activo de la invención en 60 l de agua bidestilada se filtra de modo estéril, se envasa en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sellan de modo estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de la fórmula I



donde

- 5 L está ausente o significa  $CR^7R^8$ ,  $CR^7R^8CR^9R^{10}$ ,  $CR^7R^8C(OR^9)R^{10}$ ,  $NR^7$ , O,  $NR^6CR^7R^8$ ,  $CR^7R^8NR^9$ ,  $OCR^7R^8$ ,  $OCR^7R^8CR^9R^{10}$ ,  $CR^7R^8O$ ,  $CR^7R^8CR^9R^{10}O$ ,  $NR^6CR^7R^8CR^9R^{10}$ ,  $CR^7R^8SO_2$ ,  $NR^7CONR^8$ ,  $NR^7CONR^8CR^9R^{10}$ ,  $COCR^7R^8$ ,  $CONR^7$ ,  $CONR^7CR^8R^9$ ,  $CONHNH$ ,  $NR^7CR^8R^9CONR^{10}$ ,  $NR^7CO$  o  $NR^7COCR^8R^9$ ,

U significa H, A, Ar o Het,

Y significa O, NH,  $NNH_2$  o  $N-[C(R^7)_2]_nAr$ ,

- 10 R significa H o  $R^{11}$ ,

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  significan cada uno, independientemente entre sí, H, A, Hal, OH, OA,  $-[C(R^7)_2]_nAr$ ,  $-[C(R^7)_2]_nHet$ , OAr, OHet, SH, SA, SAr, SHet,  $NH_2$ , NHA, NAA', NHA',  $N(Ar)_2$ , NHHet,  $N(Het)_2$ , NAAr, NAHet, SOA, SOAr, SOHet,  $SO_2A$ ,  $SO_2Ar$ ,  $SO_2Het$ ,  $NO_2$ , CN, COOH, COOA,  $CONH_2$ , CONHA,  $CONA_2$ , NHCOA, NACOA,  $NHCONH_2$ ,  $NHCONHA$ ,  $NHCONA_2$ ,  $NHSO_2A$ ,  $NASO_2A$ , CHO, COA, COAr, COHet,  $SO_3H$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHAr$ ,  $SO_2N(Ar)_2$ ,  $SO_2NHHet$  o  $SO_2N(Het)_2$ ,

- 15  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  cada uno independientemente entre sí significa H o A, alquilo con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

- 20 A, A' significa cada uno independientemente entre sí alquilo con 1-10 átomos de C, no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por =S, = $NR^7$  y/o =O (oxígeno de carbonilo), donde uno, dos o tres grupos  $CH_2$  pueden estar reemplazados por O, S, SO,  $SO_2$ , NH,  $NR^{11}$  y/o por grupos  $-CH=CH-$  y/o 1-7 átomos de H también pueden estar reemplazados por F y/o Cl, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

- 25 Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo, no sustituido o mono-, di-, tri- o tetrasustituido por A, Hal, OH, OA, Ar', OAr', Het, OHet, SH, SA, SAr', SHet,  $NH_2$ , NHA, NAA', NHA',  $N(Ar')_2$ , NHHet',  $N(Het')_2$ , NAAr', NAHet', SOA, SOAr', SOHet',  $SO_2A$ ,  $SO_2Ar'$ ,  $SO_2Het'$ ,  $NO_2$ , CN, COOH, COOA,  $CONH_2$ , CONHA,  $CONA_2$ , NHCOA, NACOA,  $NHCONH_2$ ,  $NHCONHA$ ,  $NHCONA_2$ ,  $NHSO_2A$ ,  $NASO_2A$ , CHO, COA, COAr', COHet',  $SO_3H$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHAr'$ ,  $SO_2N(Ar')_2$ ,  $SO_2NHHet'$  y/o  $SO_2N(Het')_2$ ,

- 30 Het significa un heterociclo mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático, con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar mono-, di- o tri-sustituido por A, Hal, OH, OA, Ar, OAr, Het', OHet', SH, SA, SAr', SHet',  $NH_2$ , NHA, NAA', NHA',  $N(Ar')_2$ , NHHet',  $N(Het')_2$ , NAAr', NAHet', SOA, SOAr', SOHet',  $SO_2A$ ,  $SO_2Ar'$ ,  $SO_2Het'$ ,  $NO_2$ , CN, COOH, COOA,  $CONH_2$ , CONHA,  $CONA_2$ , NHCOA, NACOA,  $NHCONH_2$ ,  $NHCONHA$ ,  $NHCONA_2$ ,  $NHSO_2A$ ,  $NASO_2A$ , CHO, COA, COAr', COHet',  $SO_3H$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHAr$ ,  $SO_2N(Ar')_2$ ,  $SO_2NHHet'$  o  $SO_2N(Het')_2$ . =S, = $NR^7$  y/o =O (oxígeno de carbonilo),

- 35 Ar' significa fenilo no sustituido o mono-, di-, tri- o tetrasustituido por A, Hal, OH, OA, Ofenilo, SH, SA,  $NH_2$ , NHA, NAA', NHfenilo, SOA, SOfenilo,  $SO_2A$ ,  $SO_2fenilo$ ,  $NO_2$ , CN, COOH, COOA,  $CONH_2$ , CONHA,  $CONA_2$ , NHCOA, NACOA,  $NHCONH_2$ ,  $NHCONHA$ ,  $NHCONA_2$ ,  $NHSO_2A$ ,  $NASO_2A$ , CHO, COA, COfenilo,  $SO_3H$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHfenilo$  y/o  $SO_2N(fenilo)_2$ ,

- 40 Het' significa un heterociclo mono- o bicíclico, saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S, el cual puede estar mono-, di- o tri-sustituido por A, Hal, OH, OA,  $NH_2$ , NHA, NAA', SOA, SOAr',  $SO_2A$ ,  $SO_2Ar'$ ,  $NO_2$ , CN, COOH, COOA,  $CONH_2$ , CONHA,  $CONA_2$ , NHCOA, NACOA,  $NHCONH_2$ ,  $NHCONHA$ ,  $NHCONA_2$ ,  $NHSO_2A$ ,  $NASO_2A$ , CHO, COA, COAr',  $SO_3H$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHAr'$ ,  $SO_2N(Ar')_2$ , =S, = $NR^7$  y/o =O (oxígeno de carbonilo),

Hal significa F, Cl, Br o I,

n significa 0, 1 o 2,

así como sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuestos según la reivindicación 1, donde

5 L está ausente o significa  $CR^7R^8$ ,

así como sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuestos según la reivindicación 1 o 2, donde

R significa H,

así como sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

10 4. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-3, donde

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

así como sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-4, donde

Ar significa fenilo no sustituido o mono-, di-, tri o tetra-sustituido por A, Hal, OH y/o OA,

15 así como sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

6. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-5, donde

Het significa un heterociclo monocíclico aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S,

así como sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

7. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-6, donde

20 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 o pirazinilo,

así como sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

25 8. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-7, donde

$R^7$ ,  $R^8$  significan cada uno independientemente entre sí H o  $R^{11}$ ,

así como sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

9. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-8, donde

$R^7$ ,  $R^8$  significan cada uno independientemente entre sí H o  $CH_3$ ,

30 así como sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

10. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-9, donde

Het significa pirrolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furilo o 2- o 3-tienilo,

así como sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

11. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-10, donde

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  significan cada uno independientemente entre sí H, Hal o  $-[C(R^7)_2]_n$ Het,

así como sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5 12. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-11, donde

L está ausente o significa  $CR^7R^8$ ,

U significa H, A, Ar o Het,

Y significa O, NH,  $NNH_2$  o  $N-[C(R^7)_2]_n$ Ar,

R significa H o  $R^{11}$ ,

10  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  significan cada uno independientemente entre sí H, Hal o  $-[C(R^7)_2]_n$ Het,

$R^7$ ,  $R^8$  significan cada uno independientemente entre sí H o  $R^{11}$ ,

$R^{11}$  significa alquilo con 1-6 átomos de C, donde 1-5 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

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

Ar significa fenilo no sustituido o mono-, di-, tri o tetra-sustituido por A, Hal, OH y/o OA,

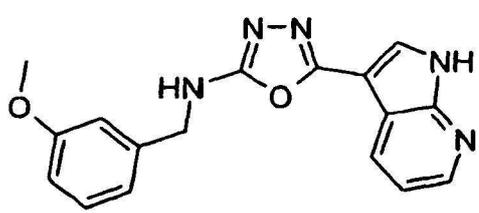
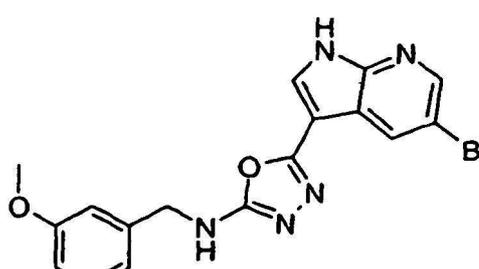
15 Het significa un heterociclo monocíclico aromático con 1 a 4 átomos de N, O y/o S,

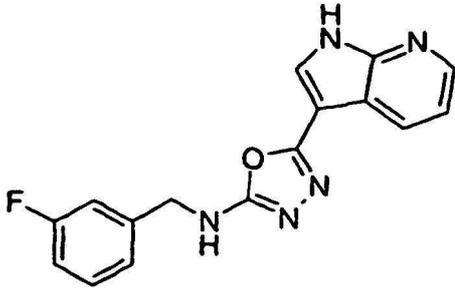
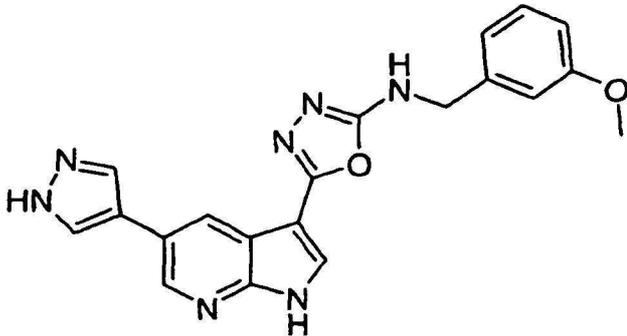
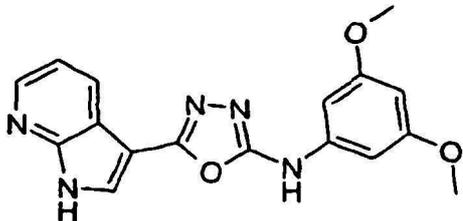
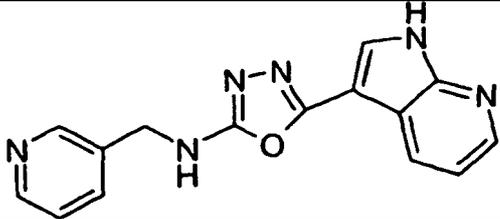
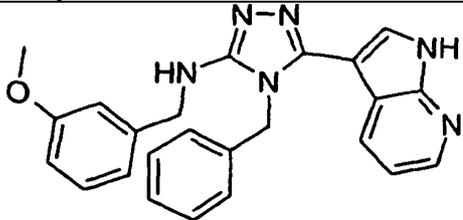
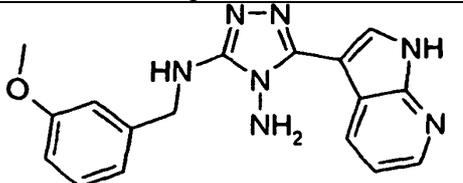
Hal significa F, Cl, Br o I,

n significa 0, 1 o 2,

así como sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

13. Compuestos según la reivindicación 1 seleccionados del grupo

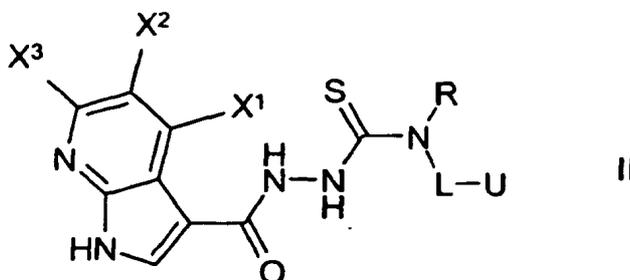
No.	Fórmula estructural y/o nombre
"A1"	
"A2"	Fenil-[5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina
"A3"	5-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamina
"A4"	

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

así como sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

14. Método para la preparación de compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-13 así como de sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, caracterizado porque

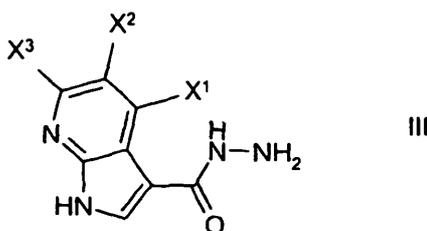
a) se cicla un compuesto de la fórmula II



donde X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, R, L y U tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o

b) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula III



10 donde X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con un halocianuro,

o

c) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I, donde Y significa oxígeno, con un derivado de hidrazina o con H<sub>2</sub>N-[C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar en un compuesto de la fórmula I, donde Y significa NNH<sub>2</sub> o N-[C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar, y/o se convierte una base o ácido de la fórmula I en una de sus sales.

15 15. Medicamento que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1-13 y/o sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

20 16. Uso de compuestos según la reivindicación 1-13, así como de sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratamiento de enfermedades que son influidas por la inhibición de proteína-quinasas por los compuestos según las reivindicaciones 1-13.

25 17. Uso según la reivindicación 16 de compuestos según la reivindicación 1 - 13, así como de sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de diabetes, obesidad, 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, irritabilidad neuronal, glaucoma, catarata, infecciones bacterianas así como en una terapia antiinfecciosa, para incrementar la capacidad de aprendizaje y la atención, así como para el tratamiento y profilaxis de envejecimiento celular y estrés y para el tratamiento de tinitus.

30 18. Uso según la reivindicación 16 de compuestos según la reivindicación 1-13, así como de sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades neurodegenerativas, de Parkinson, tauopatías, enfermedad de Alzheimer, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, enfermedad de Wilson, enfermedad de

Huntington, demencia vascular, apoplejía aguda, neuropatías periféricas, retinopatía o glaucoma, enfermedades maniaco-depresivas, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias y proliferativas, SIDA, asma, rinitis, enfermedad de Crohn.

- 5 19. Uso según la reivindicación 16 de compuestos según la reivindicación 1-13, así como de sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para preparar un medicamento, en cuyo caso la enfermedad a tratar es un tumor sólido.
- 10 20. Uso según la reivindicación 19, en cuyo caso el tumor sólido proviene del grupo de los tumores del epitelio escamoso, de la vejiga, del estómago, de los riñones, de la cabeza y del cuello, del esófago, del útero, de la tiroides, del intestino, del hígado, del cerebro, de la próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, del estómago, del esófago y/o de los pulmones.
21. Uso según la reivindicación 19, en cuyo caso el tumor sólido proviene del grupo de leucemina monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama.
- 15 22. Uso según la reivindicación 20, en cuyo caso el tumor sólido proviene del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas, carcinoma de colon y carcinoma de mama.
23. Uso según la reivindicación 17, en cuyo caso la enfermedad a tratar es un tumor del sistema sanguíneo e inmune.
- 20 24. Uso según la reivindicación 23, en cuyo caso el tumor proviene del grupo de la leucemia mieloide aguda, de la leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.
25. Medicamento que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1-13 y/o sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.
26. Kit que se compone de empaques separados de
- 25 (a) una cantidad efectiva de un compuesto según la reivindicación 1-13 y/o sus sales y estereoisómeros de uso farmacéutico, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y
- (b) una cantidad efectiva de otro principio activo medicamentoso.