

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 129**

51 Int. Cl.:

**C07D 271/113** (2006.01)

**C07D 413/04** (2006.01)

**A61K 31/4245** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2009 E 09777077 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2013 EP 2313380**

54 Título: **Derivados de oxadiazol para el tratamiento de diabetes**

30 Prioridad:

**18.08.2008 DE 102008038220**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**24.02.2014**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
Frankfurter Strasse 250  
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**KLEIN, MARKUS;  
BEIER, NORBERT y  
LANG, FLORIAN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 444 129 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 oxadiazol para el tratamiento de diabetes

Es objeto de la presente invención el hallar nuevos compuestos con propiedades valiosas, en particular compuestos que puedan utilizarse para preparar medicamentos.

5 La presente invención hace referencia a compuestos en los cuales la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de señales de quinasas, en particular de la quinasa humana regulada por el volumen celular h-sgk (human serum and glucocorticoid dependent kinase o SGK), desempeñan un papel fundamental, así como también a composiciones farmacéuticas que contienen esos compuestos, y a la utilización de los compuestos para tratar enfermedades asociadas a la SGK.

10 La SGK con las isoformas SGK-1, SGK-2 y SGK-3 son una familia de serina/treonina-proteínquinasas (solicitud WO 02/17893). De manera preferente, los compuestos acordes a la invención son inhibidores selectivos de la SGK-1. Además pueden ser inhibidores de la SGK-2 y/o de la SGK-3.

15 En particular, la presente invención hace referencia a compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales de la SGK, a composiciones que contienen esos compuestos, así como a un procedimiento para su utilización con el fin de tratar enfermedades y afecciones asociadas a la SGK, como la diabetes (por ejemplo diabetes mellitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, angiopatía diabética y microangiopatía), obesidad, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedades cardiovasculares (por ejemplo fibrosis cardíacas después de un infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca y arteriosclerosis) y enfermedades renales (por ejemplo esclerosis glomerular, nefroesclerosis, nefritis, nefropatía y alteración en la excreción de electrolitos), por lo general en cualquier clase de fibrosis y procesos inflamatorios (por ejemplo cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, pancreatitis fibrosa, reumatismo y artrosis, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis por radiación, esclerodermatitis, fibrosis quística, cicatrización y enfermedad de Alzheimer).

Los compuestos acordes a la invención también pueden detener el crecimiento de células tumorales y de metástasis tumoral y, por lo tanto, son apropiados para la terapia tumoral.

25 Los compuestos acordes a la invención se utilizan también para el tratamiento de úlcera péptica, en particular en formas que son provocadas por el estrés.

30 A su vez, los compuestos acordes a la invención se utilizan también para el tratamiento de coagulopatías, como por ejemplo disfibrinogenemia, hipoproconvertinemia, hemofilia de tipo B, deficiencia de Stuart-Prower, carencia del complejo de protrombina, coagulopatía por consumo, hiperfibrinólisis, inmunocoagulopatía o coagulopatías complejas, como también excitabilidad neuronal, como por ejemplo epilepsia. Los compuestos acordes a la invención pueden utilizarse terapéuticamente también en el tratamiento de un glaucoma o de cataratas.

35 Los compuestos acordes a la invención pueden utilizarse además en el tratamiento de infecciones bacterianas, así como en una terapia antiinfecciosa. Los compuestos acordes a la invención pueden emplearse terapéuticamente también para aumentar la capacidad de aprendizaje y la atención. Asimismo, los compuestos acordes a la invención contrarrestan el envejecimiento celular y el estrés, prolongando así las expectativas de vida y un buen estado físico en la vejez.

Además, los compuestos acordes a la invención se utilizan para el tratamiento de tinnitus.

Por lo tanto, la identificación de pequeños compuestos que inhiben, regulan y/o modulan específicamente la transducción de señales de la SGK se considera favorable y constituye un objeto de la presente invención.

40 Se ha comprobado que los compuestos acordes a la invención y sus sales, en caso de una buena compatibilidad, poseen propiedades farmacológicas muy valiosas. En particular muestran propiedades inhibitorias de la SGK.

45 Los compuestos acordes a la invención, asimismo, muestran actividad sobre otras quinasas, como Aurora-B, MAPK2, MSK1, PRK2, DYRK1, CHK2, GSK3-beta, PKB (AKT), ROCKII o S6K1, Limk1, TGF-beta, MAPK8, PLK1, PDK1, MKK1, SAPK3, SAPK4, MAPKAP-K1-alfa, MAPKAP-K1-beta, AMPK, CDK2/ciclina A, PKA, PIM-2, MNK-1, MARK3, HIPK2, PIM1, PIM3, BRSK2, MELK, FGFR1 o EphA2.

50 Una descripción de compuestos heterocíclicos con efecto inhibitor sobre la GSK3-beta se encuentra por ejemplo en la solicitud WO 2008/078196. Los compuestos son apropiados para tratar enfermedades neurodegenerativas, como por ejemplo la enfermedad de Parkinson, tauopatías, como por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, enfermedad de Wilson, enfermedad de Huntington, así como también demencia vascular, ataque de apoplejía aguda, neuropatías periféricas, retinopatía o glaucoma, así como también

enfermedades maníaco depresivas. A través de la inhibición de la GSK3-beta los compuestos pueden utilizarse también para el tratamiento de cáncer y de enfermedades tumorales.

Asimismo, los compuestos acordes a la invención pueden utilizarse también para tratar enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias y proliferativas, SIDA, asma, rinitis y la enfermedad de Crohn.

5 Por tanto, son objeto de la presente invención los compuestos acordes a la invención como medicamentos y/o como componentes activos de los medicamentos en el tratamiento y/o en la profilaxis de las enfermedades mencionadas y la utilización de compuestos acordes a la invención para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas, como también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas, el cual comprende la administración de uno o varios compuestos acordes a la  
10 invención a un paciente que requiera una administración de esa clase.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, por ejemplo a una especie de primates, en particular seres humanos; roedores, inclusive ratones, ratas y hamsters; conejos; caballos, bovinos, perros, gatos, etc. Los modelos animales son relevantes para ensayos experimentales, puesto que proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

15 Para identificar una vía de transducción de señales y para comprobar las interacciones entre diferentes vías de transducción de señales, fueron desarrollados modelos o sistemas de modelos adecuados por diferentes científicos, por ejemplo modelos de cultivo celular (por ejemplo Khwaja y otros, EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo White y otros, Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para determinar diferentes grados en la cascada de transducción de señales pueden utilizarse compuestos de interacción para modular la señalización (por ejemplo Stephens y otros, Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos acordes a la  
20 invención pueden utilizarse también como reactivos para probar vías de transducción de señales en animales y/o modelos de cultivo celular, o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

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

Para identificar los inhibidores de quinasa se dispone de diferentes sistemas de ensayos. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg y otros, J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y en el ensayo con FlashPlate la fosforilación radioactiva de una proteína o de un péptido como sustrato se mide con  $\gamma$ ATP. Al presentarse un  
30 compuesto inhibidor no se detecta ninguna señalización radioactiva, o se detecta una señalización reducida. Además, las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en tiempo homogénea (HTR-FRET / Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer) y polarización por fluorescencia (FP) son de utilidad como métodos de ensayo (Sills y otros, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

35 Otros métodos de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) no radioactivos utilizan fosfo- anticuerpos específicos (fosfo-AC). El fosfo-AC sólo une el sustrato fosforilado. Esa unión se detecta a través de quimioluminiscencia con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa (Ross y otros, Biochem. J., 2002, 366, 977-981).

Es posible demostrar que los compuestos acordes a la invención, en un modelo de tumor de xenotrasplante, presenta un efecto antiproliferativo in vivo. Los compuestos acordes a la invención se administran a un paciente que presenta una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo para inhibir el crecimiento del tumor, para reducir una inflamación que se encuentra acompañada por una enfermedad linfoproliferativa, para inhibir el rechazo al trasplante o el daño neurológico debido a la reparación de tejidos. Los presentes compuestos pueden utilizarse con fines profilácticos o terapéuticos. El concepto "tratar o tratamiento", dentro de este contexto, hace referencia tanto a la  
40 prevención de enfermedades, como también al tratamiento de afecciones preexistentes. A través de la administración de los compuestos acordes a la invención antes del desarrollo de la enfermedad evidente se logra impedir la proliferación, por ejemplo para impedir el crecimiento de tumores, impedir el crecimiento de la metástasis, para reducir la restenosis que acompaña una cirugía cardiovascular, etc. De forma alternativa, los compuestos se utilizan para tratar enfermedades permanentes a través de la estabilización o mejora de los síntomas clínicos del  
50 paciente.

La susceptibilidad de una célula determinada con respecto al tratamiento con los compuestos acordes a la invención puede determinarse in vitro mediante pruebas. Por lo general, un cultivo de la célula es combinado con un compuesto acorde a la invención en distintas concentraciones durante un tiempo suficiente como para permitir que los agentes activos puedan inducir la muerte celular o inhibir la migración; este tiempo, generalmente, puede ser de

entre una hora y una semana. Para la prueba in vitro pueden utilizarse células cultivadas de una muestra de biopsia. Se determina entonces la cantidad de células viables que permanecen aún después del tratamiento.

- 5 La dosis varía en función del compuesto específico utilizado, de la enfermedad específica, del estado del paciente, etc. Por lo general, una dosis terapéutica es suficiente para reducir considerablemente la población de células en el tejido diana, mientras que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento, habitualmente, se continúa hasta que se logra una reducción considerable, por ejemplo de por lo menos el 50%, de la disminución de la carga de la célula y puede continuarse hasta que esencialmente se compruebe la ausencia de las células no deseadas en el cuerpo.

#### Estado del arte

- 10 Otros compuestos de aminoarilo como inhibidores de tirosina quinasa se describen en la solicitud WO 2006/064375 A2 para el tratamiento de cáncer, artritis reumatoidea, enfermedades alérgicas e inflamatorias y enfermedades autoinmunes.

En la solicitud WO 2006/064189 A1 se describen otros derivados de oxadiazol para el tratamiento de diabetes mellitus y de la obesidad.

- 15 En las solicitudes WO 2006/024034 A1 y WO 2008/086854 se describen otros derivados heterocíclicos, entre otras cosas, para el tratamiento de cáncer y de inflamaciones.

En la solicitud US 2005/250829 se describen indoles y otros derivados heterocíclicos como inhibidores de quinasa.

Otros derivados heterocíclicos de oxadiazol se conocen por la solicitud WO 2002/72549 A1.

- 20 En la solicitud WO 00/62781 se describe la utilización de medicamentos que contienen inhibidores de la quinasa humana regulada por el volumen celular H-SGK. Por las solicitudes WO 2006/044860 y WO 2005056550 se conocen derivados heterocíclicos de indazol para el tratamiento de diabetes y/o de enfermedades cancerosas. En la solicitud US 2005090529 se describen derivados de indazol para el tratamiento de retinopatía diabética.

En la solicitud WO 2005000813 se describen derivados de indazol para el tratamiento de tumores; y en la solicitud WO 2004060318 se describen derivados de indazol para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

- 25 Por la solicitud W02004052280 se conocen otros compuestos heterocíclicos para el tratamiento de tumores.

Asimismo, en la solicitud EP 328200 se revelan otros heterociclos para el tratamiento de enfermedades psicóticas.

En la solicitud WO 03/064397 se describen derivados de indazol como inhibidores de proteínquinasa.

En Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 3059-3062, J. Witherington y otros describen la producción de derivados de indazol.

- 30 Por la solicitud WO 2003097610 se conocen derivados de indazol como inhibidores de quinasa. En la solicitud WO 2003051847 se revelan derivados de indazol como inhibidores de la GSK-3.

En las solicitudes WO 2007/064797, WO 2007/075567, WO 2007/138472, WO 2008/008539 y WO 2008/051805 se describen derivados de triazolo- piridazina como inhibidores de met-quinasa.

- 35 La utilización de inhibidores de quinasa en la terapia antiinfecciosa es descrita por C.Doerig en Cell. Mol. Biol. Lett. Vol.8, No. 2A, 2003, 524-525. La utilización de inhibidores de quinasa en casos de obesidad es descrita por N.Perrotti en J. Biol. Chem. 2001, marzo 23; 276(12):9406-9412.

En las siguientes publicaciones se recomienda y/o se describe la utilización de inhibidores de la SGK en el tratamiento de enfermedades:

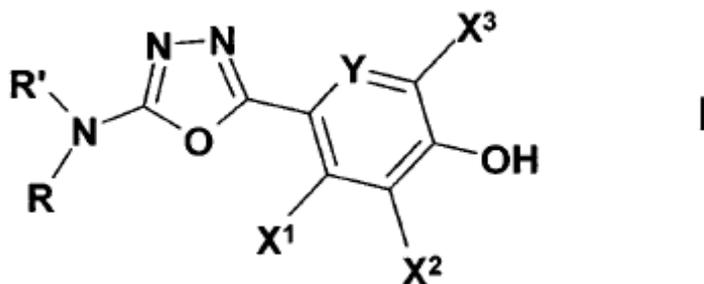
- 40 1: Chung EJ, Sung YK, Farooq M, Kim Y, Im S, Tak WY, Hwang YJ, Kim YI, Han HS, Kim JC, Kim MK. Gene expression profile analysis in human hepatocellular carcinoma by cDNA microarray. Mol Cells. 2002;14:382-7.

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

- 3: Fillon S, Klingel K, Warntges S, Sauter M, Gabrysch S, Pestel S, Tanneur V, Waldegger S, Zipfel A, Viebahn R, Haussinger D, Broer S, Kandolf R, Lang F. Expression of the serine/threonine kinase hSGK1 in chronic viral hepatitis. *Cell Physiol Biochem*. 2002;12:47-54.
- 4: Brunet A, Park J, Tran H, Hu LS, Hemmings BA, Greenberg ME. Protein kinase SGK mediates survival signals by phosphorylating the forkhead transcription factor FKHRL1 (FOXO3a). *Mol Cell Biol* 2001;21:952-65
- 5: Mikosz CA, Brickley DR, Sharkey MS, Moran TW, Conzen SD. Glucocorticoid receptor-mediated protection from apoptosis is associated with induction of the serine/threonine survival kinase gene, *sgk-1*. *J Biol Chem*. 2001;276: 16649-54.
- 6: Zuo Z, Urban G, Scammell JG, Dean NM, McLean TK, Aragon I, Honkanen RE. Ser/Thr protein phosphatase type 5 (PP5) is a negative regulator of glucocorticoid receptor-mediated growth arrest. *Biochemistry*. 1999;38: 8849-57.
- 7: Buse P, Tran SH, Luther E, Phu PT, Aponte GW, Firestone GL. Cell cycle and hormonal control of nuclearcytoplasmic localization of the serum- and glucocorticoid-inducible protein kinase, Sgk, in mammary tumor cells. A novel convergence point of anti-proliferative and proliferative cell signalling pathways. *J Biol Chem*. 1999;274: 7253-63.
- 8: M. Hertweck, C. Göbel, R. Baumeister: C.elegans SGK-1 is the critical component in the Akt/PKB Kinase complex to control stress response and life span. *Developmental Cell*, Vol. 6, 577-588, abril, 2004.

Resumen de la invención

La presente invención hace referencia a compuestos aislados según la reivindicación 1, comprendidos por la fórmula I



- 20 en donde
- R, R', respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, A, L-Ar o L-Het,
- Y representa N, CH o CR<sup>11</sup>,
- X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, Hal, A o Ar,
- 25 L se encuentra ausente, representa CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>C(OR<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, OCR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, OCR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>O, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>O o CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>,
- R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o A,
- R<sup>11</sup> representa un alquilo con 1-6 átomos de C, en donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F,
- 30 A, A', respectivamente, de forma independiente el uno del otro, representan un alquilo insustituido o mono, di- o tri-sustituido por R<sup>3</sup>, =S, =NR<sup>7</sup> y/u =O (oxígeno de carbonilo) con 1-10 átomos de C, en donde uno, dos o tres grupos de CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NR<sup>11</sup> y/o por grupos CH=CH y/o también 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

5 Ar representa un fenilo, naftilo o bifenilo insustituido o mono-, di-, tri- o tetra- sustituido por A, Hal, OH, OA, Ar', OAr', Het, OHet, SH, SA, SAr', SHet, NH<sub>2</sub>, NHA, NAA', NHar', N(Ar')<sub>2</sub>, NHHet, N(Het)<sub>2</sub>, NAAr', NAHet, SOA, SOAr', SOHet, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>Ar', SO<sub>2</sub>Het, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, NHCOA, NACOA, NHCONH<sub>2</sub>, NHCONHA, NHCONA<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, NASO<sub>2</sub>A, CHO, COA, COAr', COHet, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHar', SO<sub>2</sub>N(Ar')<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHHet y/o SO<sub>2</sub>N(Het)<sub>2</sub>,

10 Het representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mononuclear o binuclear con 1 a 4 átomos de N-, O- u/o S, que puede ser mono-, di- o tri- sustituido por A, Hal, OH, OA, Ar, OAr, Het', OHet', SH, SA, SAr', SHet', NH<sub>2</sub>, NHA, NAA', NHar', N(Ar')<sub>2</sub>, NHHet', N(Het')<sub>2</sub>, NAAr', NAHet', SOA, SOAr', SOHet', SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>Ar', SO<sub>2</sub>Het', NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, NHCOA, NACOA, NHCONH<sub>2</sub>, NHCONHA, NHCONA<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, NASO<sub>2</sub>A, CHO, COA, COAr', COHet', SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHar', SO<sub>2</sub>N(Ar')<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHHet' o SO<sub>2</sub>N(Het')<sub>2</sub>, =S, =NR<sup>7</sup> y/u =O (oxígeno de carbonilo),

15 Ar' representa un fenilo insustituido o mono-, di-, tri- o tetra- sustituido por A, Hal, OH, OA, Ofenilo, SH, SA, NH<sub>2</sub>, NHA, NAA', NHfenilo, SOA, SOfenilo, SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>fenilo, NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, NHCOA, NACOA, NHCONH<sub>2</sub>, NHCONHA, NHCONA<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, NASO<sub>2</sub>A, CHO, COA, COfenilo, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHfenilo y/o SO<sub>2</sub>N(fenil)<sub>2</sub>,

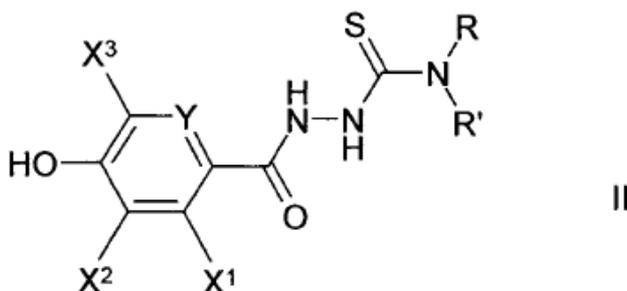
20 Het' representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mononuclear o binuclear con 1 a 4 átomos de N-, O- y/o S, que puede ser mono-, di- o tri- sustituido por A, Hal, OH, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NAA', SOA, SOAr', SO<sub>2</sub>A, SO<sub>2</sub>Ar', NO<sub>2</sub>, CN, COOH, COOA, CONH<sub>2</sub>, CONHA, CONA<sub>2</sub>, NHCOA, NACOA, NHCONH<sub>2</sub>, NHCONHA, NHCONA<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>A, NASO<sub>2</sub>A, CHO, COA, COAr', SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHar', SO<sub>2</sub>N(Ar')<sub>2</sub>, =S, =NR<sup>7</sup> y/u =O (oxígeno de carbonilo),

Hal representa F, Cl, Br o I,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

25 Son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y sus sales, así como un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I, así como sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizado porque

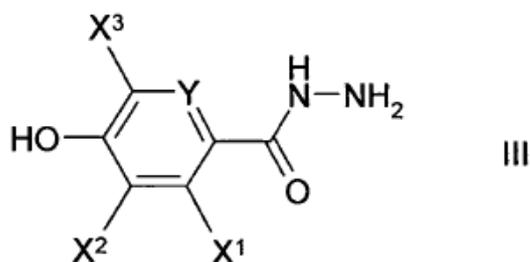
a) se cicliza un compuesto de la fórmula II



en donde X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, R, R' e Y representan lo indicado en la reivindicación 1,

30 o

a) un compuesto de la fórmula III

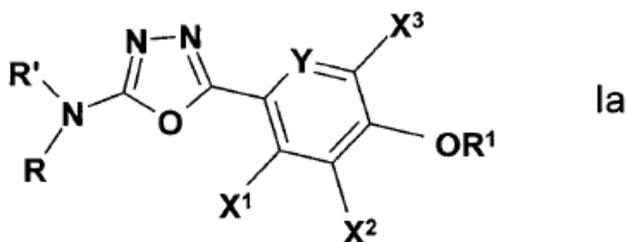


en donde  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  representan lo indicado en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con un haluro cianógeno,

o

5 c) un compuesto de la fórmula Ia, en donde  $R^1$  representa un radical alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos de C,



es transformado en un compuesto de la fórmula I a través de la disociación del éter,

y/o una base o un ácido de la fórmula I es convertido en una de sus sales.

10 Como compuestos de la fórmula I se entienden además los hidratos y solvatos de esos compuestos y también los derivados que pueden utilizarse farmacéuticamente. Los estereoisómeros (isómeros E, Z) son también objeto de la presente invención, así como los hidratos y solvatos de esos compuestos. Como solvatos de los compuestos se entienden adiciones de moléculas inertes de disolventes en los compuestos, las cuales se conforman debido a su atracción recíproca. Por ejemplo, los mono- o di-hidratos o los alcoholatos son solvatos.

15 La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o de una sustancia farmacéutica que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano, donde dicha respuesta es la pretendida o buscada por un médico o investigador.

Asimismo, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" hace referencia a una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente:

20 un tratamiento terapéutico mejorado, cura, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado de la enfermedad, de una afección, de un trastorno o de efectos secundarios, así como también la disminución del avance de una enfermedad, de una afección o de un trastorno.

La denominación "cantidad terapéuticamente efectiva" comprende también las cantidades que son eficaces para mejorar el funcionamiento fisiológico normal.

25 Son además objeto de la invención las mezclas de los compuestos según la invención, como por ejemplo las mezclas de dos diastereómeros o enantiómeros, por ejemplo en una proporción de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó de 1:1000.

De manera especialmente preferente, dichas mezclas consisten en mezclas de compuestos estereoisómeros, donde en particular los compuestos acordes a la invención se presentan como racemato.

30 Para todos los radicales que ocurren más de una vez, se aplica que su significado es que son independientes los unos de los otros.

En cuanto a lo mencionado anteriormente y a lo subsiguiente, los radicales o parámetros R, R', Y, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> poseen las representaciones indicadas en la fórmula I, a menos que se indique lo contrario de forma explícita.

5 A, A', respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan un alquilo, no ramificado (lineal) o ramificado, y posee 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A, A', de forma especialmente preferente, representan metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec- o terc-butilo, también pentilo, 1-, 2- ó 3- metilbutilo, 1,1-, 1,2- ó 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- ó 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ó 3,3-dimetilbutilo, 1- ó 2-etilbutilo, 1-etilo- 1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- ó 1,2,2-trimetilpropilo, de forma aún más preferente por ejemplo trifluorometilo.

10 A, A', de forma especialmente preferente, representan alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoretilo ó 1,1,1-trifluoretilo.

A, de manera especialmente preferente, representa un alquilo con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F y/o por Cl.

R, de manera preferente, representa H.

15 R', de manera preferente, representa H o L-Ar.

L, de manera preferente, representa L CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> o CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>. L, de manera especialmente preferente, representa CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o CH(CH<sub>3</sub>).

X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup>, de manera preferente, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, Hal o A.

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o R<sup>11</sup>.

20 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, respectivamente de forma independiente el uno del otro, de forma especialmente preferente, representan H o CH<sub>3</sub>.

25 Ar representa 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-terc.-butilfenilo, 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-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p- acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)- fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorfenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p- clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-ureidofenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-carboximetil-fenil, o-, m- o p-carboximetoxi-fenilo, de forma aún más preferente  
30 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-dicloroenoilo, p-iodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 2-fluor-4-bromofenilo, 2,5-difluor-4-  
35 bromofenilo, 3-bromo-6-metoxi-fenilo, 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, de manera preferente, representa un fenilo insustituido o mono, di-, tri- o tetra- sustituido por A, Hal, OH y/u OA, como por ejemplo o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-fluorfenilo, o-, m- o p-clorfenilo, 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.

40 Ar', de manera preferente, representa 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-terc.-butilfenilo, 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-metilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p- acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)-fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)- fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)-fenilo, o-, m- o p-fluorfenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p- clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)-fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)-fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-ureidofenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-carboximetil-fenil, o-, m- o p-carboximetoxi-fenilo, de forma aún más preferente  
45 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-dicloroenoilo, p-iodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 2-fluor-4-bromofenilo, 2,5-difluor-4-  
50

bromofenilo, 3-bromo-6-metoxi-fenilo, 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.

Het, más allá de otras sustituciones, representa, por ejemplo 2- ó 3-furilo, 2-ó 3-tienilo, 1-, 2- ó 3-pirrolilo 1-,2,4- ó 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4-ó 5-pirazolilo, 2-, 4- ó 5-oxazolilo, 3-, 4- ó 5-isoxazolilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 3-, 4- ó 5-isotiazolilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, 2-, 4-, 5- ó 6-pirimidinilo, aún más preferentemente 1,2,3-triazol-1-, -4- ó -5-il, 1,2,4-triazol-1-, -3- ó 5-il, 1- ó 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- ó -5-il, 1,2,4-oxadiazol-3- ó -5-il, 1,3,4-tiadiazol-2- ó -5-il, 1,2,4-tiadiazol-3- ó -5-il, 1,2,3-tiadiazol-4- ó -5-il, 3- ó 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indolilo, 4- ó 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- ó 5-benzimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7- benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- ó 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ó 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-ó 8-isoquinolilo, 3-, 4-,5-,6-,7- ó 8-quinolinilo, 2-, 4-,5-,6-,7- ó 8-quinazolinilo, 5- ó 6-quinoxalino 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ó 8-2H-benzo-[1,4]oxazinilo, de forma más preferente 1,3-benzodioxol- 5-il, 1,4-benzodioxano-6-il, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ó -5-il ó 2,1,3-benzoxadiazol-5-il.

Los radicales heterocíclicos pueden ser también parcial o completamente hidrogenados.

Het puede representar también por ejemplo 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furil, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furil, tetrahidro-2- o -3-furil, 1,3-dioxolano-4-il, 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-pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano-2-, -4- o -5-il, 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, de forma aún más preferente, 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilenodioxifenilo, 3,4-etilenodioxifenilo, 3,4-(difluormetilenodioxo)fenilo, 2,3-dihidrobenzofurano-5- o 6-l, 2,3-(2-oxo-metilendioxo)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepina-6- o - 7-il, de forma aún más preferente 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo.

Het, de manera preferente, representa un heterociclo aromático mononuclear con 1 a 4 átomos de N-, O- y/o de S.

Het, de forma especialmente preferente, representa 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-ó 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-il, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-il, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-il, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-il, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-il, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-il, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-il, 3- o 4-piridazinilo o pirazinilo.

Het, de manera completamente preferente, representa pirrolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo.

Het', preferentemente, representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mononuclear con 1 a 2 átomos de N, y/u O, insustituido o mono, di-, o tri- sustituido por A, Hal, OH y/u OA.

En otra forma de ejecución, de forma especialmente preferente, Het' representa un furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo insustituido o mono, di- o tri sustituido por A, Hal, OH y/u OA .

Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno o varios centros quirales y, por tanto, pueden presentarse en diferentes formas estereoisómeras. La fórmula I comprende todas estas formas.

Los compuestos acordes a la invención y también las sustancias iniciales para su preparación se producen por lo general de acuerdo con métodos conocidos, tal como se describe en la bibliografía (por ejemplo en las publicaciones fundamentales, tal como en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) y bajo condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para las reacciones mencionadas. Pueden aplicarse además otras variantes conocidas que no se encuentran descritas aquí de forma detallada.

Las sustancias iniciales, en caso de que así se lo desee, pueden formarse también in situ, de manera que no se les aísla de la mezcla reactiva, sino que se les hace reaccionar de forma inmediata para formar los compuestos según la invención.

Por lo general, los compuestos iniciales son conocidos. Si se trata de compuestos nuevos, sin embargo, éstos pueden ser producidos de acuerdo con métodos conocidos.

Los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, de forma preferente, pueden obtenerse ciclizando compuestos de la fórmula II. La ciclización, preferentemente, se efectúa agregando una sal de mercurio a un disolvente inerte.

Como sal de mercurio se considera especialmente preferente el acetato de mercurio (II).

- 5 El tiempo de reacción, según las condiciones que se aplican, se ubica entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre unos -30° y 140°, normalmente entre 0° y 100° y en especial entre unos 60° y unos 90°.

10 Como disolventes inertes son adecuados por ejemplo hidrocarburos como hexano, petroleter, 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 terc.-butanol; éter como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éter glicólico como etilenglicol monometil éter o monoetil éter (metilglicol o etilglicol), 1,2- dimetoxietano (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados.

15

El metanol o el etanol se consideran como especialmente preferentes.

Asimismo, los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 pueden obtenerse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula III con un haluro cianógeno, preferentemente BrCN.

La reacción tiene lugar en un disolvente inerte, del modo antes mencionado, preferentemente en agua y/o DMF.

- 20 El tiempo de reacción, según las condiciones que se aplican, se sitúa entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre unos -30° y 140°, normalmente entre 0° y 100° y en especial entre unos 15° y unos 70°.

25 La reacción tiene lugar por lo general en presencia de un medio fijador de ácido, preferentemente de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de un metal alcalino o alcalinotérreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente de potasio, sodio, calcio o cesio. También puede ser conveniente agregar una base orgánica como trietilamina, dimetilnilina, piridina o quinolina.

De forma preferente, los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 pueden obtenerse además disociando el éter en compuestos de la fórmula Ia. En los compuestos de la fórmula Ia, preferentemente, R<sup>1</sup> representa un alquilo con 1, 2, 3 ó 4 átomos de C.

- 30 La disociación de un éter se efectúa utilizando métodos conocidos por el experto.

Un método estándar para la disociación del éter, por ejemplo de un éter metílico, consiste en la utilización de tribromuro de boro.

35 Los grupos que pueden separarse hidrogenolíticamente, por ejemplo en la disociación de un bencil éter, pueden disociarse por ejemplo mediante el tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo de un catalizador de metal noble como paladio, de manera conveniente en un portador como carbón). Como disolventes son adecuados los mencionados anteriormente, en particular por ejemplo alcoholes como metanol, etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis se efectúa por lo general a temperaturas de entre 0 y 100° y a una presión de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferentemente a 20-30° y 1-10 bar.

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

Sales farmacéuticas y otras formas

45 Los compuestos mencionados acordes a la invención pueden utilizarse en su forma no salina definitiva. Por otra parte, la presente invención comprende también la utilización de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables que pueden ser derivadas de diferentes ácidos y bases, orgánicos e inorgánicos, de acuerdo con procedimientos especializados conocidos. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en su mayor parte, se producen de modo convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 contenga un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse al hacer reaccionar el compuesto con una base adecuada para formar una sal

de adición básica correspondiente. Las bases de esta clase son, por ejemplo, los hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos el hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y el hidróxido de litio; hidróxidos de metales de tierra alcalina como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Se consideran igualmente las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, las sales de adición básica pueden formarse debido a que estos compuestos son tratados con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquilsulfonatos y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, como acetato, trifluoracetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a ello, entre las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 figuran las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrógeno fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (del ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenfosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Asimismo, entre las sales base de los compuestos acordes a la invención figuran las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio-, manganeso(III)-, manganeso(II), potasio, sodio y cinc, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva. Con relación a las sales mencionadas anteriormente, se consideran preferentes las sales de amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales de tierra alcalina calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, derivadas de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, figuran sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre éstas también aminas sustituidas de forma natural, aminas cíclicas, así como resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, 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 sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Los compuestos de la presente invención que poseen grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados a través de medios como (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, de etilo, de isopropilo y de terc-butilo; Di(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquil sulfatos, por ejemplo sulfato de dimetilo, de dietilo y de diamilo; (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>)halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Mediante sales de esta clase pueden prepararse tanto compuestos acordes a la invención solubles en agua como solubles en aceite.

Con relación a las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente, se consideran preferentes el acetato, tfluoracetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreuro, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Las sales de adición básica de compuestos básicos de la fórmula I según la reivindicación 1 se producen debido a que la forma de la base libre se pone en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. La base libre puede ser regenerada al poner en contacto la forma de sal con una base, aislando la base libre del modo tradicional. Las formas de base libres se diferencian en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de base libres.

Tal como se ha indicado, las sales de adición básica de los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, farmacéuticamente aceptables, se forman con metales o aminas como metales alcalinos y metales de tierra alcalina o con aminas orgánicas. El sodio, potasio, magnesio y calcio se consideran metales preferentes. Como aminas orgánicas preferentes se consideran la N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición básica de compuestos ácidos acordes a la invención se producen debido a que la forma del ácido libre es puesta en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. El ácido libre puede ser regenerado al poner en contacto la forma de la sal con un ácido, aislando el ácido libre del modo tradicional. Las formas de ácidos libres se diferencian en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de ácidos libres.

Si un compuesto acorde a la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente aceptables de esta clase, entonces la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas de sales múltiples típicas figuran por ejemplo el bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, sal disódica, y trihidrocloruro, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma limitativa.

Con respecto a lo mencionado anteriormente, puede observarse que, dentro de este contexto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" debe entenderse como una sustancia activa que contiene un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, en particular cuando esta forma de sal, en comparación con la forma libre de la sustancia activa o de otra forma de sal de la sustancia activa, utilizada anteriormente, proporciona a la sustancia activa propiedades farmacocinéticas mejoradas. La forma de sal farmacéuticamente aceptable de la sustancia activa puede también otorgar a esta sustancia activa primero una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influenciar positivamente la farmacodinámica de esta sustancia activa con respecto a su efectividad terapéutica en el cuerpo.

Los compuestos de la fórmula I acordes a la invención según la reivindicación 1, debido a su estructura molecular, pueden ser quirales y, conforme a ello, pueden presentarse en diferentes formas enantioméricas. Por tanto, pueden presentarse en una forma activa racémica u óptica.

Puesto que la efectividad farmacéutica de los racematos o de los estereoisómeros de los compuestos acordes a la invención puede ser diferente, puede ser conveniente utilizar enantiómeros. En estos casos, el producto final o ya los productos intermedios pueden ser separados en compuestos enantioméricos a través de estrategias químicas o físicas conocidas por el experto, o pueden ser empleados directamente de ese modo en la síntesis.

En el caso de aminas racémicas, a partir de la mezcla, se forman diastereómeros a través de la reacción con un agente separador ópticamente activo. Como agentes separadores son apropiados por ejemplo los ácidos ópticamente activos, como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos N-protectados (por ej. N-benzoil prolina o N-bencenosulfonil prolina) o los diferentes ácidos sulfónicos de alcanfor ópticamente activos. Se considera también como ventajosa una separación cromatográfica de enantiómeros con la ayuda de un agente separador ópticamente activo (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono, o polímeros de metacrilato quiralmente derivatizados, fijados en gel de sílice). Como eluyentes son adecuadas las mezclas de disolventes acuosas o alcohólicas, como por ejemplo hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo en una proporción de 82:15:3.

Asimismo, es objeto de la presente invención la utilización de los compuestos y/o de sus sales fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento (preparación farmacéutica), en particular por vías no químicas. Éstos pueden utilizarse de forma conjunta con al menos un excipiente o con un adyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, eventualmente, en combinación con una o con otras varias sustancias activas en una forma de dosis adecuada.

Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto acorde a la invención, y/o sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente excipientes y/o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad determinada de sustancia activa por unidad de dosis. A modo de ejemplo, una unidad de esta clase puede contener de 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, y de forma especialmente preferente de 5 mg a 100 mg de un compuesto acorde a la invención, según el estado de la enfermedad tratada, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente; o las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contengan una cantidad predeterminada de sustancia activa por unidad de dosis. Se consideran formulaciones de unidades de dosis preferentes aquellas que, tal como se indicó anteriormente, contienen una dosis diaria o una dosis fraccionada, o una fracción correspondiente, de una sustancia activa. Las formulaciones farmacéuticas de esta clase, asimismo, pueden ser producidas mediante un procedimiento conocido de forma general en el área farmacéutica.

5 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, local (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Las formulaciones de esta clase pueden prepararse mediante todos los procedimientos conocidos en el área farmacéutica, por ejemplo reuniendo la sustancia activa con el o los excipientes o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía oral pueden presentarse como unidades separadas, por ejemplo como cápsulas o comprimidos; polvo o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

10 De este modo, en el caso de una administración por vía oral, por ejemplo en forma de un comprimido o una cápsula, los componentes de la sustancia activa pueden combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo etanol, glicerina, agua, entre otros. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta lograr un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente triturado farmacéuticamente de forma similar, por ejemplo con un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo almidón o manitol. Eventualmente pueden agregarse también aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

15 Las cápsulas se preparan realizando una mezcla en polvo, tal como se describió anteriormente, y llenando con ella cápsulas de gelatina moldeada. Antes del proceso de llenado, a la mezcla en polvo se le pueden agregar deslizantes y lubricantes, como por ejemplo ácido silícico, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. En caso necesario, puede añadirse también un agente disgregante o un agente solubilizante, como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de ingerir la cápsula.

20 Además, en caso de que sea necesario o si así se desea, pueden incorporarse a la mezcla también agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes o colorantes. Entre los aglutinantes adecuados figuran el almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo glucosa o beta lactosa, edulcorantes a base de maíz, gomas naturales y sintéticas, como por ejemplo goma arábiga, goma tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosis figuran el oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, entre otros. Entre los agentes disgregantes, de forma no restrictiva, figuran el almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, xantano, entre otros. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando, granulando o comprimiendo en seco una mezcla en polvo, añadiendo un lubricante y un agente disgregante y comprimiendo todo. Una mezcla en polvo se prepara mezclando de forma adecuada un compuesto triturado con un diluyente o con una base, tal como se describió anteriormente y, eventualmente, con un aglutinante, como por ejemplo carboximetilcelulosa, con un alginato, gelatina o polivinil pirrolidón, con un retardador de disolución, como por ejemplo parafina, con un acelerador de resorción, como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, como por ejemplo bentonita, caolinita o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede ser granulada por ejemplo humedeciendo un aglutinante, como por ejemplo jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones a base de celulosa o materiales de polímeros, y prensándola a través de un tamiz. De forma alternativa con respecto a la granulación, la mezcla en polvo puede ser procesada por una pastilladora, donde se producen grumos conformados de forma irregular que se rompen en gránulos. Los granulados pueden ser lubricados agregando ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para impedir que se adhieran a los moldes de los comprimidos. La mezcla lubricada es entonces prensada para formar los comprimidos. Los compuestos acordes a la invención pueden ser combinados también con un excipiente inerte de flujo libre y ser entonces prensados directamente para formar comprimidos sin la realización del paso de granulación o de compresión en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca, compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o de material de polímeros y una capa de brillo de cera. A estos recubrimientos se les puede agregar colorantes para poder diferenciar entre unidades de dosis diferentes.

25 Los líquidos orales, como por ejemplo soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de manera que una cantidad indicada comprenda una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo (excipiente) alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas a través de la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Eventualmente pueden agregarse agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, entre otros, alcoholes isosteáricos etoxilados y sorbitoléter de polioxietileno, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales.

30 Las formulaciones de las unidades de dosis para su administración por vía oral, eventualmente, pueden incluirse en microcápsulas. Las formulaciones pueden prepararse de manera que la liberación se prolongue o se retarde, por ejemplo a través del recubrimiento o la inclusión del material particulado en polímeros, cera, entre otros.

35 Los compuestos acordes a la invención, así como sus sales, pueden ser administrados también en forma de sistemas de administración de liposomas, como por ejemplo vesículas unilamerales pequeñas, vesículas

unilamerales grandes y vesículas multilamerales. Los liposomas pueden formarse a partir de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolina.

5 Los compuestos acordes a la invención, así como las sales pueden administrarse también utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que pueden acoplarse las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como excipientes dirigidos a una diana determinada. Los polímeros de esta clase pueden comprender polivinil pirrolidón, copolímero de pirano, polihidroxi propil metacrilamida fenol, polihidroxi etil aspartamida fenol o polietilenglicol polilisina, sustituido con radicales de palmitoil. Asimismo, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biológicamente degradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de una sustancia medicinal, por ejemplo ácidos polilácticos, poli epsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poli-orto-éster, poliactal, poli dihidroxipirano, policianoacrilato y copolímeros en bloque reticulados transversalmente o anfipáticos de hidrogeles.

15 Las formulaciones adaptadas para una administración transdérmica pueden presentarse como emplastos individuales para un contacto prolongado y próximo con la epidermis del receptor. De este manera, a modo de ejemplo, la sustancia activa puede suministrarse desde el emplasto mediante iontoforesis, tal como se describe de modo general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para suministrarse por vía tópica pueden ser formulados como pomadas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

20 Para tratamientos del ojo o de otros tejidos, por ejemplo de la boca y de la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como cremas o pomadas tópicas. En el caso de la formulación de una pomada, la sustancia activa puede ser empleada con una base de crema parafínica o que pueda mezclarse con agua. De forma alternativa, la sustancia activa puede ser formulada para formar una crema con una base de crema de agua en aceite o una base de aceite en agua.

25 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en el ojo figuran las gotas oftálmicas, donde la sustancia activa se encuentra disuelta o suspendida en un excipiente adecuado, en especial en un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en la boca comprenden pastillas, comprimidos para chupar y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía rectal pueden presentarse en forma de supositorios o de enemas.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía nasal, en las cuales la sustancia portadora es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con un tamaño de las partículas dentro del rango de 20-500 micrómetros que se administra del mismo modo en el que se utiliza el rapé, es decir, mediante una inhalación rápida a través de las vías nasales desde un contenedor con el polvo que se sostiene de forma próxima a las vías nasales. Las formulaciones adaptadas para ser administradas como pulverizador nasal o gotas para la nariz, con un líquido como sustancia portadora, comprenden soluciones de sustancia activa en agua o aceite.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas a través de inhalación comprenden polvos de partículas finas o niebla que pueden ser producidas mediante diferentes clases de dosificadores que se encuentran bajo presión, con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en forma de pulverizador.

45 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía parenteral figuran las soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que contienen antioxidantes, tampones químicos, bacteriostatos y solutos, a través de las cuales la formulación se realiza isotónicamente con la sangre del receptor a ser tratado; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en dosis individuales o en envases para varias dosis, por ejemplo en ampollas y frascos sellados, y pueden almacenarse en un estado deshidratado por congelación (liofilizado), de manera que sólo se requiera el agregado del líquido portador estéril, por ejemplo agua a los fines de una inyección, inmediatamente antes de la utilización. Las soluciones para inyección y las suspensiones preparadas de acuerdo con una receta pueden prepararse en base a polvos estériles, granulados y comprimidos.

50 Se entiende que las formulaciones, junto con los componentes especialmente mencionados más arriba, pueden contener otros agentes utilizados habitualmente en esta área especializada, relativos a la respectiva clase de la

formulación; de este modo, por ejemplo, las formulaciones adaptadas para ser administradas por vía oral pueden contener sustancias saborizantes.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención depende de una serie de factores, inclusive por ejemplo de la edad y peso de la persona o animal, del estado exacto de la enfermedad que requiere el tratamiento, así como de su gravedad, del estado de la formulación, así como de la vía de administración y, por último, es determinada por el médico o veterinario que se encuentre a cargo del tratamiento. No obstante, por lo general, una cantidad efectiva de un compuesto acorde a la invención para el tratamiento se ubica dentro del rango de 0,1 a 100 mg/kg del peso corporal del receptor (mamíferos) por día y, de forma típica, dentro del rango de 1 a 10 mg/kg del peso corporal por día. De este modo, en el caso de un mamífero adulto con un peso de 70 kg, la cantidad efectiva por día sería por lo general de entre 70 y 700 mg, donde esa cantidad puede ser administrada como dosis individual por día o, del modo más habitual, en una serie de dosis fraccionadas (por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de manera que la cantidad diaria total de la dosis es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato, o de un derivado fisiológicamente funcional de éstos, puede determinarse por sí misma como parte de la cantidad efectiva del compuesto acorde a la invención. Puede suponerse que son adecuadas dosis similares para el tratamiento de los otros estados de la enfermedad, mencionados anteriormente.

Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto acorde a la invención, y/o sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y al menos otro componente activo del medicamento.

Es objeto de la presente invención también un conjunto (kit) compuesto por envases separados de

- (a) una cantidad efectiva de un compuesto acorde a la invención y/o sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y
- (b) una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.

El conjunto comprende recipientes adecuados, como cajas o cajas de cartón, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede por ejemplo comprender ampollas separadas en las cuales respectivamente se encuentra presente, disuelta o de forma liofilizada, una cantidad efectiva de un compuesto conforme a la invención y/o sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.

#### Utilización

Los presentes compuestos son adecuados como sustancias farmacéuticamente activas para mamíferos, en especial para los seres humanos, en el tratamiento el de enfermedades condicionadas por la SGK.

La presente invención hace referencia a la utilización de los compuestos acordes a la invención y/o a sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para tratar o prevenir la diabetes (por ejemplo diabetes mellitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, angiopatía diabética y microangiopatía), obesidad, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedades cardiovasculares (por ejemplo fibrosis cardíacas después de un infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca y arterioesclerosis) y enfermedades renales (por ejemplo esclerosis glomerular, nefroesclerosis, nefritis, nefropatía y alteración en la excreción de electrolitos), por lo general en cualquier clase de fibrosis y procesos inflamatorios (por ejemplo cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, pancreatitis fibrosa, reumatismo y artrosis, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis por radiación, esclerodermatitis, fibrosis quística, cicatrización y enfermedad de Alzheimer).

Los compuestos acordes a la invención también pueden detener el crecimiento del cáncer, de células tumorales y de metástasis tumoral y, por lo tanto, son apropiados para la terapia tumoral.

A su vez, los compuestos acordes a la invención se utilizan también para el tratamiento de coagulopatías, como por ejemplo disfibrirogenemia, hipoproconvertinemia, hemofilia de tipo B, deficiencia de Stuart-Prower, falta de complejo de protrombina, coagulopatía por consumo, hiperfibrinólisis, inmunocoagulopatía o coagulopatías complejas, como también excitabilidad neuronal, como por ejemplo epilepsia. Los compuestos acordes a la invención pueden utilizarse terapéuticamente también en el tratamiento de un glaucoma o de cataratas.

Los compuestos acordes a la invención pueden utilizarse además en el tratamiento de infecciones bacterianas, así como en una terapia antiinfecciosa. Los compuestos acordes a la invención pueden utilizarse además de forma terapéutica para aumentar la capacidad de aprendizaje y la atención.

Se considera preferente la utilización de compuestos según la reivindicación 1, así como sus solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier

5 proporción para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de diabetes, obesidad, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedades cardiovasculares y enfermedades renales, por lo general en cualquier clase de fibrosis y procesos inflamatorios, cáncer, células tumorales, metástasis tumoral, coagulopatías, excitabilidad neuronal, glaucoma, cataratas, infecciones bacteriales, así como en una terapia antiinfecciosa, para aumentar la capacidad de aprendizaje y la atención, así como para el tratamiento y la profilaxis del envejecimiento celular y del estrés.

Preferentemente, la diabetes consiste en diabetes mellitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, angiopatía diabética y microangiopatía.

10 Las enfermedades cardiovasculares, preferentemente, consisten en fibrosis cardíacas después de un infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca y arterioesclerosis.

Las enfermedades renales, preferentemente, consisten en esclerosis glomerular, nefrosclerosis, nefritis, nefropatía y alteración en la excreción de electrolitos.

15 De manera preferente, las fibrosis y los procesos inflamatorios consisten en cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, pancreatitis fibrosa, reumatismo y artrosis, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis por radiación, esclerodermatitis, fibrosis quística, cicatrización y enfermedad de Alzheimer.

#### Ensayos

20 Los compuestos acordes a la invención descritos en los ejemplos fueron analizados en los ensayos que se indican a continuación, donde se comprobó que éstos poseen un efecto inhibitorio de la quinasa. Otros ensayos se conocen ya por publicaciones y el experto puede realizarlos de forma sencilla (véase por ejemplo Dhanabal y otros, Cancer Res. 59:189-197; Xin y otros, J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu y otros, Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk y otros, Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone y otros, J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia y otros, In Vitro 18:538-549).

La inhibición de la SGK1 proteinquinasa puede determinarse en un procedimiento de fijación por filtro.

25 Todas las temperaturas, mencionadas anterior y posteriormente, se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "procesamiento habitual" significa: En caso necesario se agrega agua; en caso necesario, de acuerdo con la constitución del producto final, se regulan los valores del pH entre 2 y 10; se extrae con etilacetato o diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica mediante sulfato sódico, se evapora y se limpia a través de cromatografía en gel de sílice y/o a través de cristalización. Valores Rf en el gel de sílice; eluyente: etilacetato/metanol 9:1.

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

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

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

#### Método HPLC

35 A (polar): Sistema Hewlett Packard de la serie HP 1100 con las siguientes características: Fuente de iones: ES (modo positivo), exploración con escáner 100-1000 m/z, fragmento-tensión: 60 V; gas-temperatura: 300°C, DAD 220 nm columna: Chromolith SpeedROD RP-18e, 50-4.6

Tasa de flujo 2.4 ml/min

El fragmento utilizado, después del DAD, redujo la tasa de flujo para MS a 0,75 ml/min.

Solvente A: agua + 0,1 % TFA

Solvente B: acetonitrilo + 0,08% TFA

40 Gradiente:

0,0 min 5% B

2,8 min 100% B

## ES 2 444 129 T3

3,3 min 100% B

B:

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

Tasa de flujo 2.4 ml/min

5 Solvente A: agua + 0,1 % TFA

Solvente B: acetonitrilo + 0,1% TFA

Gradiente:

0,0 min 4% B

2,6 min 100% B

10 3,3 min 100% B

Método HPLC-MS : Esi1.Rod.m / polar.m / no polar.m

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

Flujo : 2,4 ml/min

Solución tampón A : 0,01 % TFA / agua

15 Solución tampón B : 0,008% TFA / acetonitrilo

Longitud de onda : 220 nm

Gradiente Esi1.rod.m : 0,0-2,8min 20%-100% solución tampón B; 2,8-3,3min 100% solución tampón B; 3,3-3,4 min 100%-20% solución tampón B; 3,4-3,8min 20 % solución tampón B

20 Gradiente polar.m : 0,0-3,0min 5%-100% solución tampón B; 3,0-3,5min 100% solución tampón B; 3,5-3,6 min 100%-5% solución tampón B; 3,6-3,8min 20 % solución tampón B

Gradiente no polar.m : 0,0-2,5min 40%-90% solución tampón B; 2,5-3,8min 90% solución tampón B; 3,8-3,9 min 90% solución tampón B : 3,9-4,1min 90%-40 % solución tampón B

Abreviaturas:

DCM = diclorometano

25 EE = etanoato de etilo

PE = petroleter

RT = temperatura ambiente

DAPECI = N-(3-dimetilaminopropil)-N'-hidrocloruro de etilcarbodiimida

DMF = dimetilformamida

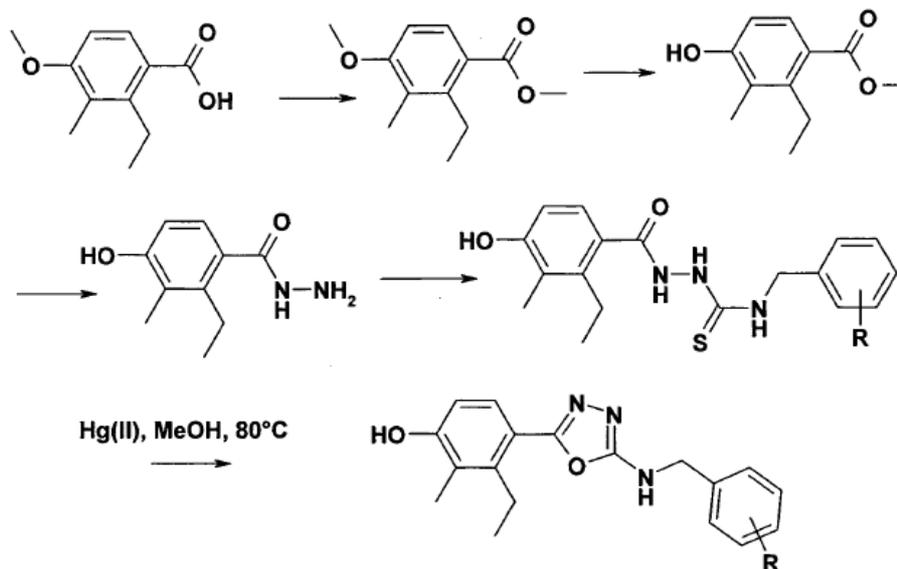
30 HOBT = 1-hidroxibenzotriazol

NCS = N-clorosuccinimida

TFA = ácido trifluoroacético

**Ejemplos de síntesis**

Método 1: (Compuestos "A1", "A2", "A3")

5 Regulación de 3-etil-4-[5-(3-fluor-bencilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-metil-fenol ("A1")Etapa 1: 2-etil-4-metoxi-3-metil-metil benzoato:

En un matraz de fondo redondo 5,0 g de 2-etil-4-metoxi-3-metil-metil benzoato se calientan a reflujo con 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado y 50 ml de metanol durante 2 días. El disolvente se destila, el residuo se mezcla con 100 ml de agua y la sustancia sólida resultante es succionada y secada. Se obtienen 5.2 g de 2-etil-4-metoxi-3-metil-metil benzoato (cuantitativo); MS-FAB (M+H+) = 209,1; R<sub>f</sub> (método polar): 2,46 minutos.

Etapa 2: 2-etil-4-hidroxi-3-metil-metil benzoato:

En un matraz de fondo redondo de 100 ml 2,0 g de 2-etil-4-metoxi-3-metil-metil benzoato se disuelven en 50 ml de DCM y a 0°C, de forma cuidadosa, se agrega mediante goteo BBr<sub>3</sub>. Se agita 4 horas a temperatura ambiente. El disolvente se destila en vacío, el residuo se mezcla con metanol a 0°C de forma cuidadosa y se reduce nuevamente en el evaporador rotativo. Este proceso se repite otras dos veces. Se obtienen 1,88 g de 2-etil-4-hidroxi-3-metil-metil benzoato como un aceite que se utiliza en la siguiente etapa sin otro paso de limpieza; MS-FAB (M+H+) = 195,2; R<sub>f</sub> (método polar): 1,96 minutos.

Etapa 3: 2-etil-4-hidroxi-3-metil-hidrazida de ácido benzoico:

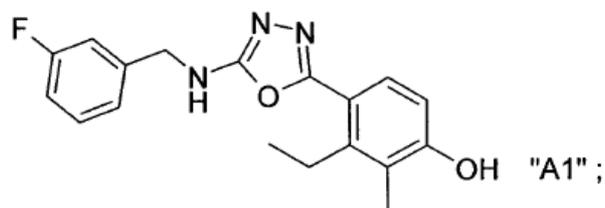
En un recipiente con tapa a rosca 1,88 g de 2-etil-4-hidroxi-3-metil-metil benzoato se mezclan con 1 ml de butanol y 4,5 ml de hidrato de hidrazina y se agitan a 100°C hasta que se complete la formación de la hidrazina. La mezcla de reacción enfriada se vierte en agua; el precipitado se succiona y se seca. Después de una limpieza por recristalización a partir de agua/1-propanol se obtienen 1,28 g de 2-etil-4-hidroxi-3-metil-hidrazida de ácido benzoico como cristales incoloros (68%); MS-FAB (M+H+) = 1,95,1; R<sub>f</sub> (método polar): 0,99 minutos.

Etapa 4: Unión con 1-Fluoro-3-(isotiocianatometil)-benceno

En un recipiente con tapa a rosca se agitan durante la noche 194 mg de 2-etil-4-hidroxi-3-metil-hidrazida de ácido benzoico y 167 mg de 1-fluoro-3-(isotiocianatometil)-benceno en 10 DCM a 50°C. La mezcla de reacción es enfriada, los cristales resultantes son succionados y secados. Se obtienen 320 mg del producto de unión (89%); MS-FAB (M+H+) = 362,3; R<sub>f</sub> (método polar): 1,96 minutos.

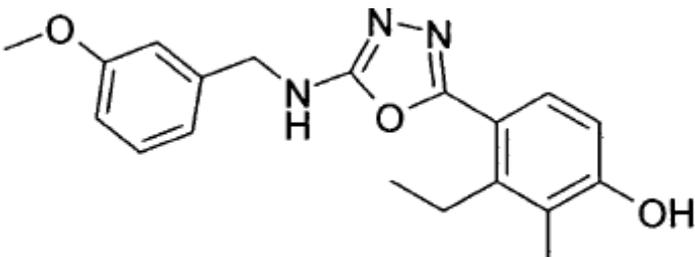
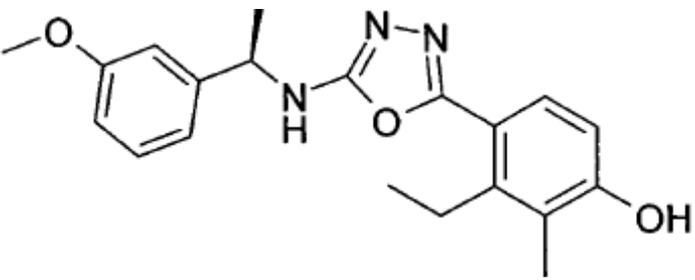
Etapa 5: Ciclización en 3-etil-4-[5-(3-fluoro-bencilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-metil-fenol ("A1")

5 En un recipiente con tapa a rosca se agitan 320 mg del producto de unión de la etapa 4 con 287 mg de mercurio (II)acetato en 10 ml de metanol durante 1 hora a 60°C. La solución de reacción es filtrada mediante diatomita, lavada nuevamente con metanol tibio y el filtrado es reducido. Después de una limpieza por cromatografía en columna en gel de sílice (heptano/ EE) se obtienen 186 mg de 3-etil-4-[5-(3-fluoro-bencilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-metil-fenol como sustancia sólida (64%)



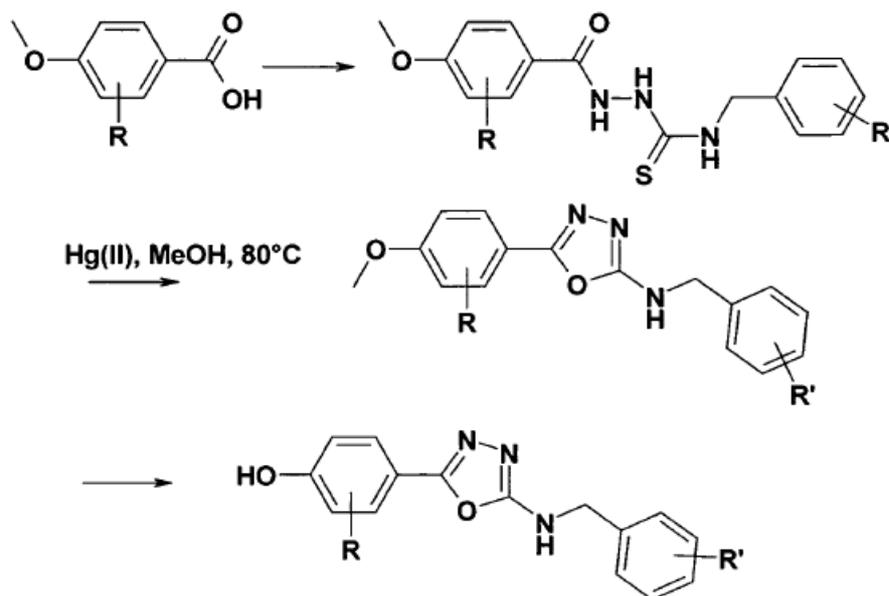
MS-FAB ( $M+H^+$ ) = 328,2;  $R_f$  (método polar): 2,00 minutos.

Conforme a este método, utilizando 1-isotiocianatometil-3-metoxibenceno, así como 1-((R)- 1-isotiocianato-etil)-3-metoxi-benceno, en la etapa 4 pueden producirse los compuestos A2 y A3.

Nº del compuesto	Nombre y/o estructura	MS-FAB ( $M+H^+$ ) / $R_f$ -valor
"A2"	3-etil-4-[5-(3-metoxi-bencilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-2-metil-fenol 	340.1 / 1,96 (polar)
<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ [ppm] 9,88 (1 H, s, br), 8,21 (1 H, t, J = 6,3 Hz), 7,33 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,27 (1 H, t, J = 8,1 Hz), 6,94-6,97 (2H, m), 6,84 (1 H, dd, J = 8,2 Hz, J = 2,6 Hz), 6,78 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 4,39 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,75 (3H, s), 2,93 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,16 (3H, s), 1,07 (3H, t, J = 7,4 Hz)		
"A3"	3-etil-4-[5-[(R)-1-(3-metoxifenil)-etilamino]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-metilfenol 	354.1 / 2,03 (polar)

10

Método 2: (compuesto "A6")



Producción de 2,3-difluoro-4-[5-(3-fluor-bencilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenol ("A6")

Etapa 1: Unión

5 En un recipiente con tapa a rosca se disuelven 500 mg de 2,3-Difluor-4-ácido metoxi benzoico, 611 mg de DAPECI, 431 mg de HOBT-hidrato y 530 mg de 4-(3-fluor-bencil)-3-tiosemicarbazida en 5 ml de DMF y se agitan durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es vertida en agua, el precipitado resultante es filtrado, lavado nuevamente con agua y secado.

Se obtienen 772 mg del producto de unión (rendimiento: 79%); MS-FAB ( $M+H^+$ ) = 370,2.  $R_f$  (método polar): 2,04 minutos.

10 Etapa 2: Ciclización en 5-(2,3-difluor-4-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-(3-fluor-bencil)-amina

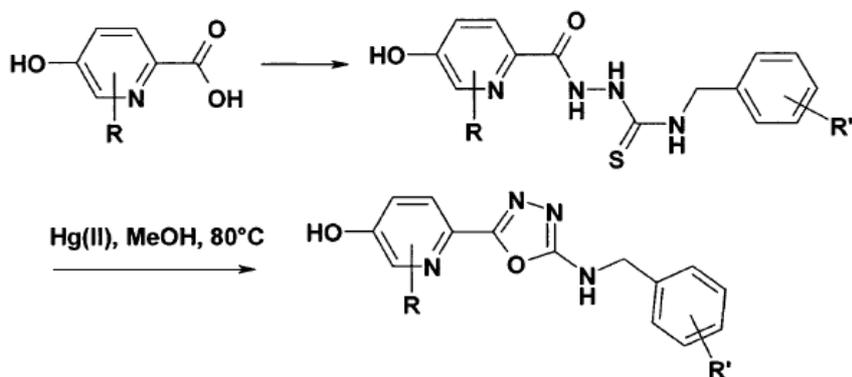
En un recipiente con tapa a rosca se agitan 772 mg del producto de unión de la etapa 1 con 666 mg de mercurio (II)acetato en 20 ml de metanol durante 1 hora a 60°C. La solución de reacción es filtrada mediante diatomita, lavada nuevamente con metanol tibio y el filtrado es reducido.

15 Se obtienen 650 mg de 5-(2,3-difluor-4-metoxi-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-(3-fluor-bencil)-amina como sustancia sólida incolora (92%); MS-FAB ( $M+H^+$ ) = 336,2;  $R_f$  (método polar): 2,12 minutos.

Etapa 3: 2,3-difluor-4-[5-(3-fluor-bencilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenol

20 En un matraz de fondo redondeado de 100 ml 650 mg de 5-(2,3difluor-4-metoxifenil)-[1,3,4]oxadiazol-2il]-(3-fluorbencil)- amina se disuelven en 50 ml de DCM a 0°C y se mezclan con 0,74 ml de  $BBr_3$ , agitándose durante la noche a temperatura ambiente. Para completar la reacción se agregan nuevamente 0,50 ml de  $BBr_3$  y la mezcla se agita un día más. La solución de reacción se mezcla cuidadosamente con 3 ml de metanol a 0°C y se reduce en el evaporador rotativo. Nuevamente se agrega metanol y la mezcla se reduce otra vez en vacío. Este proceso se repite aún una tercera vez. El residuo se lleva a un pH de 6-7 con una solución de bicarbonato de sodio y se succiona la sustancia sólida producida. Después de una limpieza mediante la preparación de HPLC en gel de sílice RP18 (acetonitrilo, agua) se obtienen 65 mg de 2,3-difluor-4-[5-(3-fluor-bencilamino)-[1,3,4]oxadiazol- 2-il]-fenol "A6") (10,4%); MS-FAB ( $M+H^+$ ) = 322,1;  $R_f$  (método polar): 1,86 minutos.

Método 3: (compuesto A5)



Producción de 6-[5-(3-fluor-bencilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina-3-ol ("A5")

Etapa 1: Unión

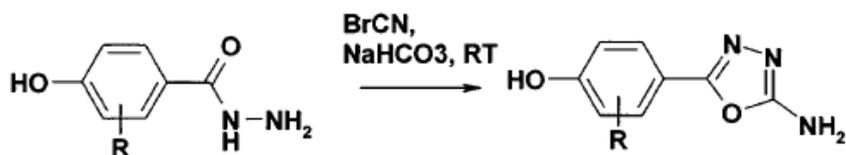
5 En un recipiente con tapa a rosca se disuelven 500 mg de 5-hidroxi-piridina-2-ácido carboxílico, 827 mg de DAPECI, 583 mg de HOBT-hidrato y 716 mg de 4-(3-fluor-bencil)-3-tiosemicarbazida en 5 ml de DMF y se agitan durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua y se extrae con la fase acuosa mediante EE. La fase orgánica separada es secada, reducida aproximadamente a 50ml y es mezclada con heptano hasta que se separa un precipitado pegajoso. En base a ese precipitado se realiza un proceso de decantación, se mezcla con heptano y se decanta una vez más. Después del secado se obtienen 544 mg de un aceite rojizo (pureza 75 %, 10 rendimiento 47 %) que se utiliza en la siguiente etapa sin otro paso de limpieza. MS-FAB ( $M+H^+$ ) = 321.2.  $R_f$  (método polar): 1,70 minutos.

Etapa 2: Ciclización de 6-[5-(3-fluor-bencilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina-3-ol

15 En un recipiente con tapa a rosca se agitan 544 mg del producto de unión de la etapa 1 con 312 mg de mercurio (II)acetato en 15 ml de metanol durante 2 horas a 80°C. La solución de reacción es filtrada mediante diatomita, lavada nuevamente con metanol tibio y el filtrado es reducido. Después de una limpieza mediante la preparación de HPLC en gel de sílice RP18 (eluyente: acetonitrilo, agua) se obtienen 54 mg de 6-[5-(3-fluor-bencilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina-3-ol como sustancia sólida (16%); MS-FAB ( $M+H^+$ ) = 287,1;  $R_f$  (método polar): 1,55 minutos;

20  $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ [ppm] 8,36 (1H, t, J = 6,3 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,8), 7,81 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,35-7,43 (1 H, m), 7,29 (1 H, dd, J = 8,6 Hz, J = 2,8 Hz), 7,16-7,24 (2H, m), 7,10 (1H, "seudo"dt, J = 8,6 Hz, J = 2,5 Hz), 4,46 (2H, d, J = 6,3 Hz).

Método 4: (Compuesto A4)



25 Producción de 4-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-etil-2-metil-fenol ("A4"):

30 A una solución de 300 mg de 2-etil-4-hidroxi-3-metil-hidrazida de ácido benzoico en 50 ml de agua, 130 mg de hidrogenocarbonato de sodio y 4 ml de DMF se agregan mediante goteo 196 mg de bromuro de cianógeno. Se forma un gas y resulta un precipitado. Éste es succionado y limpiado por cromatografía en columna en gel de sílice. Se obtienen 40 mg de 4-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-etil-2-metil-fenol como un polvo incoloro; MS-FAB ( $M+H^+$ ) = 220;  $R_f$  (método polar): 1,43 minutos;

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ [ppm] 9,87 (1 H, s, br), 7,30 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 7,01 (2H, s, br), 6,77 (1 H, d, J = 8,5 Hz), 2,93 (2H, q, J = 7,4 Hz), 1,08 (3H, t, J = 7,4 Hz).

Datos farmacológicos

Tabla 1

Nº del compuesto	Objetivo	Inhibición IC <sub>50</sub> (enzima)	
"A1"	SGK1	A	
	SGK2	A	
	SGK3	A	
	GSK3-beta	A	
"A2"	SGK1	A	
	GSK3-beta	B	
"A3"	SGK1	A	
	GSK3-beta	A	
"A4"	SGK1	B	
"A5"	SGK1	C	
"A6"	SGK1	C	
IC <sub>50</sub> : 1 nM - 0,1 µM = A 0,1 µM - 10 µM = B > 10 µM = C			

Los siguientes ejemplos hacen referencia a preparaciones farmacéuticas:

5 **Ejemplo A: Viales de inyección**

Una solución de 100 g de una sustancia activa conforme a la invención y 5 g de fosfato disódico hidrogenado es estandarizada en 3 l de agua doblemente destilada con 2 n de ácido clorhídrico a un pH de 6,5; es filtrada de forma estéril, vertida en viales de inyección, liofilizada bajo condiciones estériles, donde dichos viales se cierran de forma estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de sustancia activa.

10 **Ejemplo B: Supositorios**

Una mezcla de 20 g de una sustancia activa conforme a la invención se funde 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 sustancia activa.

**Ejemplo C: Solución**

15 Se prepara una solución a partir de 1 g de una sustancia activa conforme a 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 doblemente destilada. Se regula a un pH de 6,8; se completa 1 litro y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

**Ejemplo D: Pomada**

20 Se mezclan 500 mg de una sustancia activa conforme a la invención con 99,5 g de vaselina, en condiciones asépticas.

**Ejemplo E: Comprimidos**

Una mezcla de 1 kg de sustancia activa, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio es comprimida del modo habitual para formar comprimidos, de manera que cada uno de los comprimidos contenga 10 mg de sustancia activa.

25 **Ejemplo F: Grageas**

De forma análoga al ejemplo E, se forman comprimidos que a continuación, del modo habitual, son recubiertos con una capa de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

**Ejemplo G: Cápsulas**

5 2 kg de sustancia activa son llenados del modo habitual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 20 mg de la sustancia activa.

**Ejemplo H: Ampollas**

Una solución de 1 kg de sustancia activa conforme a la invención es filtrada de forma estéril en 60 l de agua doblemente destilada, vertida en ampollas, liofilizadas bajo condiciones estériles y cerradas de forma estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de sustancia activa.

10

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos seleccionados del grupo

Nº	Fórmula de la estructura y/o nombre
"A1"	3-etil-4-[5-(3-fluor-bencilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-metil-fenol
"A2"	3-etil-4-[5-(3-metoxi-bencilamino)-[1,3,4]oxadiazol-il]-2-metil-fenol
"A3"	3-etil-4-[5-[(R)-1-(3-metooxi-fenil)-etilamino]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-2-metil-fenol
"A4"	4-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-3-etil-2-metil-fenol
"A5"	6-[5-(3-fluor-bencilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-piridina-3-ol
"A6"	2,3-difluoro-4-[5-(3-fluor-bencilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenol

5 así como sales y estereoisómeros de los mismos que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

2. Medicamentos que contienen al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente excipientes y/o adyuvantes.

10 3. Compuestos según la reivindicación 1, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción para el tratamiento o la prevención de diabetes, obesidad, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedades cardiovasculares y enfermedades renales, por lo general en cualquier clase de fibrosis y procesos inflamatorios, cáncer, células tumorales, metástasis tumoral, coagulopatías, excitabilidad neuronal, glaucoma, cataratas, infecciones bacteriales, así como en una terapia antiinfecciosa, para aumentar la capacidad de aprendizaje y la atención, así como para el tratamiento y la profilaxis del envejecimiento celular y del estrés, y para el tratamiento de tinnitus.

4. Compuestos según la reivindicación 3, en donde la diabetes consiste en diabetes mellitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, angiopatía diabética y microangiopatía.

20 5. Compuestos según la reivindicación 3, en donde las enfermedades cardiovasculares consisten en fibrosis cardíacas después de un infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca y arterioesclerosis.

6. Compuestos según la reivindicación 3, en donde las enfermedades renales consisten en esclerosis glomerular, nefroesclerosis, nefropatía y alteración en la excreción de electrolitos.

25 7. Compuestos según la reivindicación 3, en donde las fibrosis y los procesos inflamatorios consisten en cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, pancreatitis fibrosa, reumatismo y artrosis, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis por radiación, esclerodermatitis, fibrosis quística, cicatrización y enfermedad de Alzheimer.

8. Medicamentos que contienen al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sales, solvatos y estereoisómeros de los mismos que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y al menos otro componente activo del medicamento.

9. Conjunto (kit) compuesto por envases separados de

30 (a) una cantidad efectiva de un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y

(b) una cantidad efectiva de otro componente activo del medicamento.