

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 323**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01) <b>A61P 11/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/04</b>	(2006.01) <b>A61P 11/06</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/16</b>	(2006.01) <b>A61P 13/12</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/18</b>	(2006.01) <b>A61P 17/02</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/06</b>	(2006.01) <b>A61P 17/06</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01) <b>A61P 25/16</b>	(2006.01)
<b>A61P 7/04</b>	(2006.01) <b>A61P 25/28</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/06</b>	(2006.01) <b>A61P 27/02</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/10</b>	(2006.01) <b>A61P 27/04</b>	(2006.01)
<b>A61P 9/12</b>	(2006.01) <b>A61P 27/06</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2011 E 11786710 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2578219**

54 Título: **Nuevo derivado de indazol o una sal del mismo, producto intermedio en la producción del mismo, antioxidante que usa el mismo, y uso en un derivado de indazol o una sal del mismo**

30 Prioridad:

**27.05.2010 JP 2010121822**

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

**09.01.2015**

73 Titular/es:

**UBE INDUSTRIES, LTD. (100.0%)  
1978-96, Oaza Kogushi Ube-shi  
Yamaguchi 755-8633, JP**

72 Inventor/es:

**HAGIHARA, MASAHIKO;  
KOMORI, KEN-ICHI;  
SUNAMOTO, HIDETOSHI;  
NISHIDA, HIROSHI;  
TSUZAKI, YASUNORI;  
TAKAMA, AKIRA;  
KIDO, KAZUTAKA;  
FUJIMOTO, TOMOKAZU y  
MATSUGI, TAKESHI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 526 323 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**

Nuevo derivado de indazol o una sal del mismo, producto intermedio en la producción del mismo, antioxidante que usa el mismo, y uso en un derivado de indazol o una sal del mismo

**Campo de la técnica**

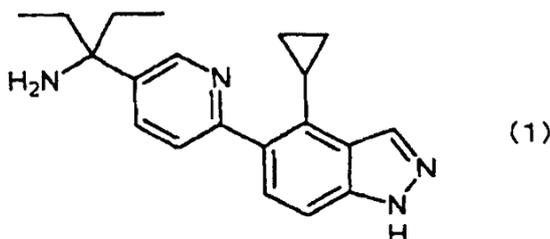
- 5 La presente invención se refiere a un nuevo derivado de indazol o una sal del mismo, y a un producto intermedio en la producción del mismo. La presente invención se refiere también a un antioxidante que contiene al menos un derivado de indazol o una sal del mismo como un ingrediente activo. Además, la presente invención se refiere al uso de un derivado de indazol de este tipo o una sal del mismo, para la producción de un antioxidante.

**Antecedentes de la técnica**

- 10 Recientemente, se ha puesto de manifiesto que la generación de peróxido lipídico en un cuerpo biológico y la reacción con radicales que acompaña a la misma causan varios efectos adversos en el cuerpo biológico a través de un trastorno de la membrana, de un trastorno de las células o similar. En relación con esto, se han hecho varios intentos de aplicación de un antioxidante o de un agente de supresión de la generación de peróxido lipídico a un medicamento, y se han hecho muchos estudios de antioxidantes.

- 15 Por ejemplo, como antioxidantes representativos, la vitamina C, la vitamina E, el polifenol y similares se utilizan en alimentos y cosméticos. También SOD (superóxido dismutasa) o similar que es una enzima que lleva oxígeno activo en una molécula de oxígeno y una molécula de peróxido de hidrógeno es bien conocido como un antioxidante. Además, la edavarona se utiliza como un agente terapéutico para impedir el agrandamiento de un sitio de infarto después del infarto cerebral por su acción antioxidante, y se sabe que el probucol o similar, que es un agente terapéutico para la hiperlipidemia, suprime la oxidación de LDL (lipoproteína de baja densidad) y tienen una acción que suprime la arteriosclerosis. Sin embargo, no muchos de éstos son, en la práctica, satisfactorios debido a sus débiles acciones, efectos secundarios y similares.

- 20 Por otro lado, la publicación de la patente europea nº 1.679.308 (documento 1 de la patente) describe un grupo de compuestos representados por una fórmula general que involucran a los compuestos representados por la siguiente fórmula (1). El documento 1 de la patente describe que un grupo de compuestos de este tipo tienen una acción que inhibe la Rho-cinasa, y es útil como un agente terapéutico para el glaucoma y similar. La publicación de la patente europea 1.870.099 (documento 2 de la patente) describe un agente protector de las neuronas de la retina que contiene, como ingrediente activo, un grupo de compuestos representados por una fórmula general que involucra los compuestos representados por la siguiente fórmula (1).



- 30 Sin embargo, estos documentos 1 y 2 de la patente carecen de la descripción del compuesto representado por la propia fórmula (1) anterior, y carecen de la descripción y de la sugerencia para usar la aplicación del compuesto representado por la fórmula anterior (1) como un antioxidante.

**Documentos de la técnica anterior**

- 35 **Documentos de la patente**

Documento 1 de la patente: publicación de patente europea nº 1.679.308

Documento 2 de la patente: publicación de patente europea nº 1.870.099

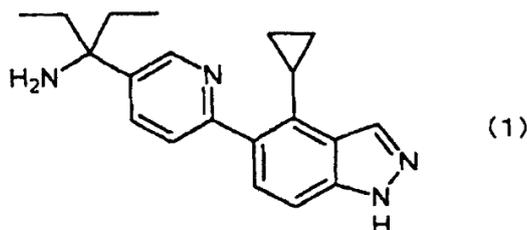
**Compendio de la invención****Problemas que se resolverán mediante la invención**

- 40 Es un asunto muy interesante encontrar un nuevo antioxidante, y crear un nuevo compuesto, o una sal del mismo, que tenga una acción y efecto de este tipo, y un intermedio de producción de un nuevo compuesto de este tipo.

**Medios para resolver los problemas**

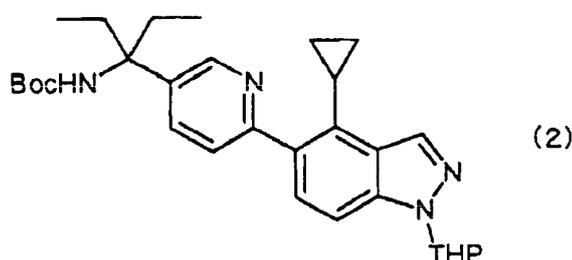
Los autores de la presente invención realizaron diligentes esfuerzos para encontrar un nuevo antioxidante, y, como resultado, tuvieron éxito en la creación de un nuevo derivado de indazol representado por la fórmula (1) o una sal del mismo y se encontró que un nuevo compuesto de este tipo tiene una acción antioxidante excelente en un sistema de medida de la peroxidación lipídica de microsomas que utiliza un microsoma de hígado de rata. Específicamente, la presente invención es como sigue.

La presente invención es un antioxidante que contiene al menos un compuesto representado por la siguiente fórmula (1) o una sal del mismo como un ingrediente activo. En lo sucesivo, un compuesto representado por la siguiente fórmula (1) o una sal del mismo se denomina "Compuesto de la invención (1)".



La presente invención proporciona también el propio Compuesto de la invención (1).

La presente invención proporciona también un compuesto representado por la siguiente fórmula (2) o una sal del mismo. En lo sucesivo, un compuesto representado por la siguiente fórmula (2), que es un producto intermedio en la producción del Compuesto de la invención (1) o una sal del mismo se denomina "Compuesto de la invención (2)", y el Compuesto de la invención (1) y el Compuesto de la invención (2) se denominan genéricamente "Compuesto de la invención".



(en donde Boc representa un grupo ter-butoxicarbonilo, y THP representa un grupo tetrahidropiraniolo).

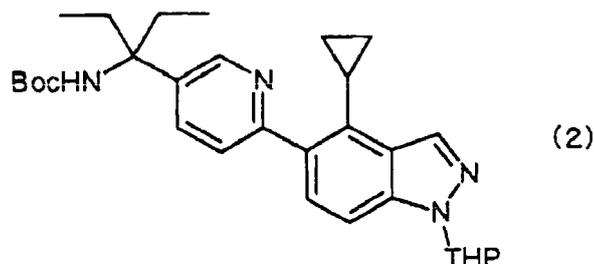
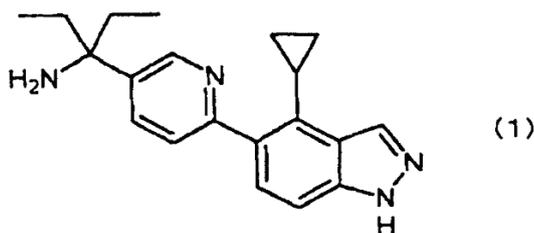
La presente invención proporciona también el uso de al menos un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para producir un antioxidante.

**Efectos de la invención**

El Compuesto de la invención (1) exhibía una acción antioxidante excelente en un sistema de medida de la peroxidación lipídica de microsomas que utiliza un microsoma de hígado de rata. Es decir, el Compuesto de la invención (1) es útil como un antioxidante. También se proporciona el uso de al menos un compuesto representado por la fórmula (1) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para producir un antioxidante.

**Modos de llevar a cabo la invención**

El Compuesto de la invención (1) es 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina que es un derivado de indazol representado por la siguiente fórmula (1) y una sal del mismo, y el Compuesto de la invención (2) es éster ter-butílico del ácido 1-{6-[4-ciclopropil-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol-5-il]piridin-3-il}-1-etilpropilcarbámico que es un producto intermedio en la producción del Compuesto de la invención (1) representado por la siguiente fórmula (2), y una sal del mismo.



La "sal" en el compuesto de la invención es preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable, y se mencionan, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos tal como ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido hidroyódico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico, sales con ácidos orgánicos tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido oxálico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico (isómero D, isómero L, compuesto meso), ácido adípico, ácido glucónico, ácido glucoheptónico, ácido glucurónico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido tereftálico, ácido láctico, ácido hipúrico, ácido glutámico, ácido aspártico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido isetiónico, ácido lactobiónico, ácido oleico, ácido pamoico, ácido poligalacturónico, ácido esteárico, ácido tánico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, éster lauril-sulfato, sulfato de metilo, ácido naftalensulfónico, o ácido sulfosalicílico, sales con metales alcalinos tal como litio o potasio, sales con metales alcalinotérreos tal como calcio o magnesio, y sales con un amonio cuaternario, tal como amoniaco. Preferiblemente, se mencionan sales con ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico (isómero D, isómero L, compuesto meso) o ácido metanosulfónico, y de forma particularmente preferible, se mencionan ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico (Isómero L) y ácido metanosulfónico. El Compuesto de la invención (1) puede formar una sal en una proporción arbitraria con un ácido inorgánico, un ácido orgánico, un metal alcalino, un metal alcalinotérreo o similar, y cada sal de este tipo, o una mezcla de las mismas, está involucrada en la presente invención.

Cuando hay un hidrato y/o un solvato del compuesto de la invención, un hidrato y/o solvato de este tipo están también involucrados en el alcance del compuesto de la invención.

Cuando hay un polimorfismo cristalino y un grupo de polimorfismo cristalino (sistema de polimorfismo cristalino) del compuesto de la invención, un polimorfismo cristalino de este tipo y un grupo de polimorfismo cristalino (sistema de polimorfismo cristalino) están también involucrados en el alcance del compuesto de la invención. Aquí, el grupo de polimorfismo cristalino (sistema de polimorfismo cristalino) significa formas cristalinas en respectivas etapas y todo el curso cuando las formas cristalinas cambian de diversas maneras con la condición y el estado de la producción, la cristalización, el almacenamiento y similares de tales cristales (aquí, el estado incluye un estado formulado).

Ejemplos concretos preferidos del compuesto de la invención pueden incluir los siguientes compuestos y sus sales.

- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina hidrocloruro (en adelante también denominado "Compuesto A"),
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina hidrobromuro,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina sulfato,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina fosfato,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina fumarato,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina maleato,

- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina succinato,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina L-tartrato,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina metanosulfonato,
- Éster ter-butílico del ácido 1-(6-[4-ciclopropil-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol-5-il]piridin-3-il)-1-etilpropilcarbámico

5 Ejemplos concretos más preferidos de compuesto de la invención pueden incluir los siguientes compuestos y sus sales.

- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina 1 hidrocloreto,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina 2 hidrocloreto,
- 10 • 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina 3 hidrocloreto,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina 1 hidrobromuro,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina 2 hidrobromuro,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina 3 hidrobromuro,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina 1 sulfato,
- 15 • 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina 1 fosfato,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina 0,5 fumarato,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina 1 fumarato,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina 1,5 fumarato,
- 20 • 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina 0,5 maleato,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina 1 maleato,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina 1,5 maleato,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina 0,5 succinato,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina 1 succinato,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina 1,5 succinato,
- 25 • 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina 0,5 L-tartrato,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina 1 L-tartrato,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina 1,5 L-tartrato,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina 1 metanosulfonato,
- 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina 2 metanosulfonato,
- 30 • 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina 3 metanosulfonato,
- Éster ter-butílico del ácido 1-(6-[4-ciclopropil-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol-5-il]piridin-3-il)-1-etilpropilcarbámico

Aunque un método de producción de hormigón del compuesto de la invención se describirá en detalle en el artículo del Ejemplo [ejemplo de Producción] a continuación, como un método de producción representativo, después de producir Compuesto de la invención (2) según el método descrito en WO2007/142323, el compuesto es desprotegido mediante una ruta generalmente usada y/o hecha en una sal de forma simultánea y/o posterior a la desprotección, para producir Compuesto de la invención (1).

Aunque los detalles se describirán en el artículo descrito más adelante de "ensayo farmacológico", el Compuesto de la invención (1) exhibía una acción antioxidante excelente en un sistema de medida de la peroxidación lipídica de microsomas usando un microsoma de hígado de rata. En otras palabras, el Compuesto de la invención (1) es útil como un antioxidante. Según la presente invención, también se proporciona el uso del compuesto representado por la fórmula (1) o una sal del mismo para la producción de un antioxidante.

El uso de aplicaciones del antioxidante de la presente invención incluye no sólo medicamentos, sino también cosméticos, alimentos, productos industriales (tal como pinturas) y así sucesivamente. Es útil preferiblemente como medicamentos, más preferiblemente como medicamentos útiles para la profilaxis o terapia de una enfermedad para la que se considera que un antioxidante es eficaz, de forma particularmente preferible como medicamentos útiles para la profilaxis o terapia de enfermedades cardiovasculares tal como arteriosclerosis, aterosclerosis, infarto de miocardio, arritmia, insuficiencia renal crónica, nefritis, hipertensión e hiperlipidemia; enfermedades del sistema nervioso craneal tal como la hemorragia intracraneal, infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea, lesión por reperfusión isquémica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y demencia; enfermedades del sistema digestivo, tal como úlcera gástrica, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis por reflujo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, diabetes, pancreatitis, hepatitis, cirrosis hepática y esteatohepatitis no alcohólica; enfermedades del sistema respiratorio tal como neumonía, enfisema, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma; enfermedades inflamatorias/autoinmunes tal como la enfermedad del colágeno, el reumatismo, la enfermedad de Behçet y la sepsis; enfermedades de la piel tal como dermatitis atópica, inflamación de la piel, psoriasis y quemaduras; infecciones como la infección por herpes y el SIDA; cánceres; terapias contra el cáncer tal como la toxicidad cardíaca inducida por adriamicina; enfermedades inflamatorias oftálmicas tal como la inflamación de la córnea, conjuntivitis, escleritis y blefaritis; ojo seco; terigiión; cataratas; enfermedades oculares por oxidación estresante tal como la fatiga visual; enfermedades de la retina tal como la degeneración macular debida a la edad, edema macular debido a la edad (de tipo seco, de tipo húmedo) y retinopatía diabética; y glaucoma.

El antioxidante de la presente invención se puede formular en una sola formulación y/o en una formulación mixta utilizando una técnica generalmente usada aunque, si es necesario, se añade otro ingrediente activo y/o aditivo (preferiblemente, otro ingrediente activo y/o aditivo farmacéuticamente aceptable).

El antioxidante de la presente invención puede ser administrado a un paciente por vía oral o parenteral cuando es aplicado en la profilaxis o terapia de una enfermedad para la que se considera que un antioxidante es eficaz, y como forma de administración se mencionan la administración oral, la administración tópica en el ojo (por ejemplo, la administración de colirio, la administración en el saco conjuntival, la administración intravítrea, la administración subconjuntival, y la administración subtenoniana), la administración intravenosa, la administración transdérmica y similares, y el antioxidante se formula en una forma de dosificación adecuada para la administración junto con un aditivo farmacéuticamente aceptable como sea necesario. Como una forma de dosificación adecuada para administración oral se mencionan, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, un gránulo, un gránulo fino, un polvo y similares, y como una forma de dosificación adecuada para la administración parenteral se mencionan, por ejemplo, una inyección, un colirio, un colirio graso, un parche, un gel, un agente intercalante y similares. Estos se pueden preparar mediante el uso de técnicas corrientes que se usan generalmente en este campo de la técnica. El antioxidante de la presente invención también se puede preparar en una formulación empleando DDS (sistema de administración de fármacos), tal como una formulación para un implante intraocular y microesferas además de las formulaciones anteriores.

Por ejemplo, un comprimido se puede preparar seleccionando y utilizando apropiadamente un excipiente tal como lactosa, glucosa, D-manitol, hidrogenofosfato de calcio anhidro, almidón o sacarosa; un disgregante tal como carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospobidona, almidón, almidón parcialmente gelatinizado, o hidroxipropilcelulosa poco sustituida; un ligante tal como hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, goma arábiga, almidón, almidón parcialmente gelatinizado, polivinilpirrolidona, o poli(alcohol vinílico); un lubricante tal como estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, dióxido de silicio hidratado, o aceite endurecido; un agente de revestimiento tal como sacarosa purificada, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, o pirrolidona; y un correctivo tal como ácido cítrico, Aspartamo, ácido ascórbico, o mentol.

Una inyección puede prepararse al seleccionar y utilizar, según se necesite, un agente isotonzante, tal como cloruro de sodio; un tampón tal como fosfato de sodio; un tensioactivo tal como monooleato de polioxietilensorbitán; un espesante tal como metilcelulosa y así sucesivamente.

Un colirio puede prepararse al seleccionar y utilizar, según se necesite, un agente isotonzante, tal como cloruro de sodio o glicerina concentrada; un tampón tal como fosfato de sodio o acetato de sodio; un tensioactivo tal como monooleato de polioxietilensorbitán, estearato de polioxilo 40 o aceite de ricino endurecido con polioxietileno; un estabilizante tal como citrato de sodio o edetato de sodio; y un conservante tal como cloruro de benzalconio o parabeno, y el pH puede estar dentro de un intervalo aceptado para la formulación oftálmica, y por lo general preferiblemente dentro de un intervalo de 4 a 8. Además, un colirio graso se puede preparar utilizando una base generalmente usada tal como vaselina blanca o parafina líquida.

Un agente de intercalación se puede preparar triturando y mezclando un polímero biodegradable tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polímero de carboxivinilo o poli(ácido acrílico), junto con un ingrediente activo, seguido de moldeo por compresión del polvo resultante, y un excipiente, un ligante, un estabilizante y, si es necesario, puede usarse un modificador de pH.

Una formulación para un implante intraocular se puede preparar usando un polímero biodegradable, por ejemplo, un polímero biodegradable tal como poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, o

hidroxipropilcelulosa.

Una dosis del antioxidante de la presente invención se puede variar apropiadamente dependiendo de la forma de dosificación, de la gravedad del estado, de la edad, del peso corporal del paciente al que se administra el agente, de la decisión del médico y así sucesivamente, sin embargo, en el caso de la administración oral, generalmente, de 0,01 a 5.000 mg, preferiblemente de 0,1 a 2.500 mg, y más preferiblemente de 0,5 a 1.000 mg, se pueden administrar al día a un adulto en una sola dosis o en varios lotes. En el caso de una inyección, por lo general, 0,0001 a 2.000 mg, se pueden administrar a un adulto en una sola dosis o en varios lotes. Además, en el caso de un colirio o de un agente de intercalación, uno que tenga una concentración de ingrediente activo de 0,000001 a 10% (peso/volumen), preferiblemente de 0,00001 a 1% (peso/volumen), más preferiblemente de 0,0001 a 0,1% (peso/volumen) se puede administrar una vez o varias veces al día. En el caso de un parche, se puede colocar a un adulto un parche que contenga 0,0001-2.000 mg, y en el caso de una formulación para un implante intraocular, puede implantarse en el ojo de un adulto una formulación para implante intraocular que contenga 0,0001 a 2.000 mg.

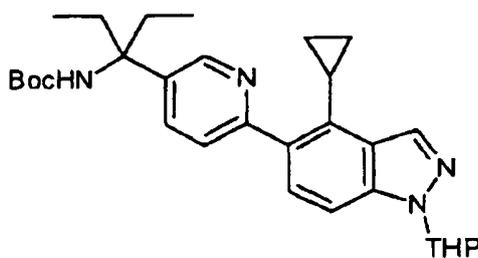
Los ejemplos de fabricación, los ejemplos de ensayo farmacológico y los ejemplos de formulación mostrados a continuación se dan para una mejor comprensión de la presente invención.

### Ejemplos de fabricación

Ejemplo 1: Síntesis de éster ter-butílico del ácido 1-{6-[4-ciclopropil-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol-5-il]piridin-3-il}-1-etilpropilcarbámico

A una solución de 4-ciclopropil-1-(tetrahidropiran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaboranil)-1H-indazol (130 g, 353 mmol, véase WO2007/142323) en tolueno (720 g) se añadieron etanol (140 ml), agua (140 ml), fosfato de potasio dihidratado (230 g, 933 mmol) y 2-bromo-5-(1-ter-butoxicarbonilamino-1-etilpropil)piridina (100 g, 291 mmol, véase WO2005/035506) bajo un flujo de gas argón. La solución de reacción se ventiló durante 10 minutos con gas argón. Después, bajo un flujo de gas argón, se añadieron una solución al 20% en peso de triciclohexilfosfina/tolueno (10 ml, 6,22 mmol) y acetato de paladio (700 mg, 3,11 mmol), y se calentó y agitó a 75 °C durante 6 horas.

Después de finalizar la reacción, a la solución de la reacción se añadió agua (200 ml) y se separó. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada (300 ml) y se hizo pasar a través de Celite (nombre comercial) (20 g), y después se concentró bajo presión reducida. Al residuo obtenido se añadió heptano (1.000 ml), y el sólido generado se recogió por filtración y se lavó con heptano. El sólido obtenido se secó bajo presión reducida a 48 °C, para obtener el éster ter-butílico del ácido 1-{6-[4-ciclopropil-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol-5-il]piridin-3-il}-1-etilpropilcarbámico (compuesto del Ejemplo 1) (104 g) representado por la siguiente fórmula en forma de un polvo de color blanco (rendimiento del 66%).



Espectro de masas (CI, m/z): 505 ([M+H]<sup>+</sup>)

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ 0,50-0,55 (m, 2H), 0,75-0,87 (m, 8H), 1,40 (s ancho, 9H), 1,63-2,37 (m, 10H), 2,53-2,66 (m, 1H), 3,71-3,79 (m, 1H), 4,01-4,07 (m, 1H), 4,81 (s ancho, 1H), 5,72 (dd, J = 9,3, 2,7, 1H), 7,47-7,59 (m, 3H), 7,68 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,69 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H).

Ejemplo 2: Síntesis de 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina hidrocloreto

A éster ter-butílico del ácido 1-{6-[4-ciclopropil-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol-5-il]piridin-3-il}-1-etilpropilcarbámico (compuesto del Ejemplo 1, 100 g, 198 mmol) se añadieron etanol (250 ml), agua (11 ml) y una solución al 38% en peso de cloruro de hidrógeno/etanol (179 ml), y se agitó a una temperatura de 30 °C a 43 °C durante 5 horas bajo un flujo de gas argón.

La solución de reacción se enfrió a 12 °C, y se agitó durante 0,3 horas a la misma temperatura. El sólido precipitado se recogió por filtración y después se lavó con etanol (100 ml). Al sólido obtenido (90 g) se añadió etanol (270 ml), y se calentó a 75 °C. Después, se añadió agua (35 ml) y se calentó y agitó durante 0,5 horas. La reacción se enfrió a 10 °C, y el sólido generado se recogió por filtración, y se lavó con etanol (200 ml), y después se secó a 40 °C durante 10 horas, para obtener un sólido de color blanco (71 g).

Al sólido obtenido (70 g) se añadió una solución mixta (234 ml) de etanol/agua = 2/1 (volumen/volumen), y se calentó y agitó a una temperatura de 70 °C a 75 °C durante 0,5 horas bajo un flujo de gas argón. La reacción se enfrió a 10 °C, y el sólido precipitado se recogió por filtración, y se lavó con 90 ml de etanol. Por secado a 50 °C durante 2 horas, se obtuvo 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina hidrocloreto (compuesto del Ejemplo 2) (46 g) en forma de un polvo de color blanco (rendimiento del 62%).

Temperatura de fusión: >250 °C (degradación).

Espectro de masas (CI, m/z): 321 ([M+H]<sup>+</sup>)

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 0,44-0,50 (m, 2H), 0,97-1,04 (m, 8H), 2,16-2,54 (m, 5H), 7,58-7,69 (m, 2H), 8,38-8,41 (m, 2H), 8,73 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 9,02 (dd, J = 2,4, 0,5 Hz, 1H).

10 Ejemplo 3: Síntesis de 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina hidrobromuro

A éster ter-butílico del ácido 1-[6-[4-ciclopropil-1-(tetrahidropiran-2-il)-1H-indazol-5-il]piridin-3-il]-1-etilpropilcarbámico (compuesto del Ejemplo 1, 2,1 g, 4,2 mmol) se añadieron etanol (20 ml) y una solución de bromuro de hidrógeno al 48% en peso (10 ml), y se calentó y agitó durante 4 horas a 40 °C. El disolvente se separó por destilación a presión reducida, y al residuo se añadieron a 50 °C etanol (10 ml) y agua (2 ml). Después de enfriar en agua helada, el sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con etanol, para obtener un sólido de color blanco (883 mg).

Al sólido de color blanco obtenido (530 mg) se añadieron etanol (5 ml) y agua (200 µl), y se calentó y agitó a 70 °C durante 0,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recogió por filtración, y se lavó con etanol, y después se secó a 60 °C durante 1,25 horas, para obtener 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina hidrobromuro (compuesto del Ejemplo 3) (273 mg) en forma de un polvo de color blanco (rendimiento del 22%).

Temperatura de fusión: >221-223 °C (degradación)

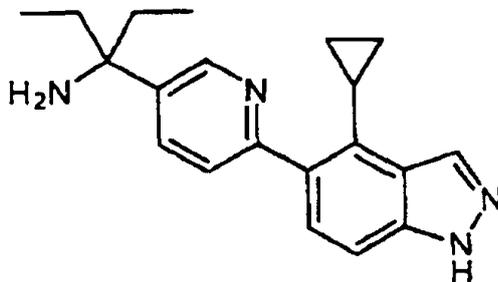
Espectro de masas (CI, m/z): 321 ([M+H]<sup>+</sup>)

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 0,45-0,50 (m, 2H), 0,97-1,04 (m, 8H), 2,17-2,53 (m, 5H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65-7,69 (m, 1H), 8,39-8,42 (m, 2H), 8,72 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 9,02 (dd, J = 2,4, 0,5 Hz, 1H).

25 Ejemplo 4: Síntesis de 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina

A 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina hidrocloreto (compuesto del Ejemplo 2, 30,0 g, 76,3 mmol) se añadieron n-butanol (300 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 4M (370 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La capa orgánica se separó, y se lavó con agua (150 ml), y después la capa orgánica se concentró, para obtener un sólido (22,6 g).

Al sólido obtenido (22,6 g) se añadió metanol (160 ml), y la temperatura se elevó a 60 °C. Se añadió agua (160 ml) a la misma temperatura, y después de agitar durante 0,5 horas, la agitación se llevó a cabo durante 1 hora a una temperatura de 10 °C a 15 °C. Después de filtrar la solución de reacción, el sólido obtenido se lavó con una solución mixta (46 ml) de metanol/agua = 1/1 (v/v) en frío. Por secado durante 11 horas a 80 °C bajo presión reducida, se obtuvo 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina (compuesto del Ejemplo 4) (21,5 g) representado por la siguiente fórmula en forma de un polvo de color blanco (rendimiento del 88%).



Temperatura de fusión: 208 °C

Espectro de masas (CI, m/z): 321 ([M+H]<sup>+</sup>)

40 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 0,41-0,47 (m, 2H), 0,79-0,86 (m, 8H), 1,75-2,04 (m, 4H), 2,28-2,37 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 8,3, 0,7 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,67 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H).

## Ejemplo 5: Síntesis de 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina L-tartrato

A una solución de 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina (compuesto del Ejemplo 4, 4,0 g, 12 mmol) en etanol (160 ml) se añadió gota a gota una solución de ácido L-tartárico (2,8 g, 19 mmol) en etanol (85 ml) a temperatura ambiente durante 0,5 horas, y se agitó a la misma temperatura durante 0,67 horas. La solución de reacción se enfrió a 10 °C, y el sólido precipitado se recogió por filtración. Después de lavar con etanol (40 ml), el sólido se secó bajo presión reducida a 40 °C durante 1 hora, y después se elevó la temperatura a 60 °C y se secó bajo presión reducida durante 11 horas, para obtener 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina L-tartrato (compuesto del Ejemplo 5) (5,4 g) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 92%).

Temperatura de fusión: 215- 216 °C

10 Espectro de masas (CI, m/z): 321 ([M+H]<sup>+</sup>)

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 0,41- 0,46 (m, 2H), 0,83-0,89 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 2,10 (dq, J = 14,8, 7,4 Hz, 2H), 2,26 (dq, J = 14,8, 7,4 Hz, 2H), 2,34-2,42 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,81 (dd, J = 8,3, 0,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,66-8,67 (m, 1H).

## Ejemplo 6: Síntesis de 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina maleato

15 A una solución de ácido maleico (11 mg, 0,095 mmol) en tetrahidrofurano (110 µl) se añadió una solución de 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina (compuesto del Ejemplo 4, 10 mg, 0,031 mmol) en tetrahidrofurano (800 µl), y se dejó reposar durante 6 días a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó bajo presión reducida a 50 °C, para obtener 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina maleato (compuesto del Ejemplo 6) (11 mg) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 71%).

Temperatura de fusión: 174-178 °C

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 0,41-0,46 (m, 2H), 0,83-0,90 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 6H), 2,10 (dq, J = 14,8, 7,5 Hz, 2H), 2,21-2,42 (m, 3H), 6,27 (s, 3H), 7,46- 7,53 (m, 2H), 7,82 (dd, J = 8,5, 0,6 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,65-8,66 (m, 1H).

25 Ejemplo 7: Síntesis de 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina fumarato

A una solución de ácido fumárico (11 mg, 0,095 mmol) en tetrahidrofurano (275 µl) se añadió una solución de 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina (compuesto del Ejemplo 4, 10 mg, 0,031 mmol) en tetrahidrofurano (667 µl), y se dejó reposar durante 3 días a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó bajo presión reducida a 50 °C, para obtener 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina fumarato (compuesto del Ejemplo 7) (8,8 mg) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 75%).

Temperatura de fusión: 257 °C

35 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 0,41-0,46 (m, 2H), 0,82-0,94 (m, 8H), 1,94-2,07 (m, 2H), 2,18 (dq, J = 14,8, 7,3 Hz, 2H), 2,31-2,41 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 8,3, 0,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz, 1H).

## Ejemplo 8: Síntesis de 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina succinato

A una solución de ácido succínico (11 mg, 0,093 mmol) en tetrahidrofurano (275 µl) se añadió una solución de 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina (compuesto del Ejemplo 4, 10 mg, 0,031 mmol) en tetrahidrofurano (667 µl), y se dejó reposar durante 6 días a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración y se secó bajo presión reducida a 50 °C, para obtener 1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilpropilamina succinato ( compuesto del Ejemplo 8) (6,9 mg) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 58%).

Temperatura de fusión: 218 °C

45 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): δ 0,41-0,46 (m, 2H), 0,82-0,90 (m, 8H), 1,94 (dq, J = 14,6, 7,3 Hz, 2H), 2,11 (dq, J = 14,6, 7,3 Hz, 2H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,51 (s, 2H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

**Ejemplos del ensayo farmacológico**

1. Ensayo de la acción antioxidante en microsoma de hígado de rata

50 Usando un sistema de medida de la peroxidación lipídica en microsomas, se evaluó una acción antioxidante de un compuesto de ensayo. Este ensayo cuantifica una sustancia reactiva al ácido tiobarbitúrico (TBARS) que se genera

por una reacción de peroxidación de lípidos causada por la adición a un microsoma de nicotinamida-adenina-dinucleótido en ácido fosfórico y sulfato ferroso. A este sistema, se añade un compuesto de ensayo, y se evalúa como una acción antioxidante la acción supresora de la generación de TBARS por el compuesto de ensayo. Este método es un método general para la medida de una acción antioxidante de un compuesto o similar (documento de referencia: Yakugaku Zasshi 119, 93-99 (1999), Biochimica et Biophysica Acta, 1046, (1990) 207-213, Chemistry & Biology Experiment line 2, lipid peroxidation experimental method (Hirokawa Shoten)).

5

Preparación de reactivo para el ensayo de la acción antioxidante, preparación de la solución de compuesto de ensayo y método de evaluación

Preparaciones de los reactivos

10 1) Preparación de solución tampón

Una solución tampón se preparó combinando (Tris) (pH 7,4) y 150 mM de cloruro de potasio (KCl) para lograr tris-(hidroximetil)aminometano 25 mM.

2) Preparación de solución de sulfato ferroso 5 mM

El sulfato ferroso ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) se disolvió en agua destilada para preparar una solución 5 mM.

15 3) Preparación de solución de nicotinamida-adenina-dinucleótido 50 mM en ácido fosfórico

Nicotinamida-adenina-dinucleótido en ácido fosfórico (NADPH) se disolvió en agua destilada para preparar una solución 50 mM.

4) Preparación de solución de ácido etilendiaminotetraacético 200 mM.

Ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) se disolvió en agua destilada para preparar una solución 200 mM.

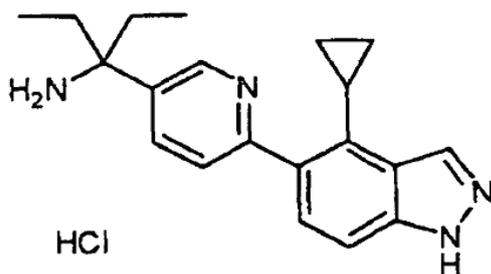
20 5) Microsoma de hígado de rata

Se utilizaron cinco  $\mu\text{l}$  de microsoma de hígado de rata comercialmente disponible [XENOTECH, n° de catálogo R1000 (20 mg de proteína/ml)]

Preparación de solución de compuesto de ensayo

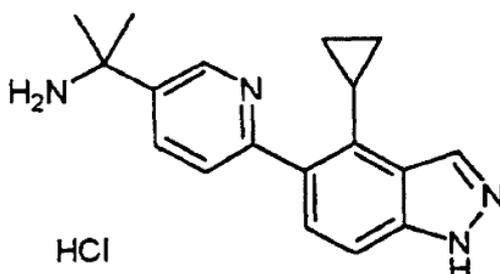
25

Como un compuesto de ensayo, se utilizaron Compuesto A que es un compuesto de la invención, [1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-etilenpropilamina hidrocioruro (compuesto del Ejemplo 2)], y Compuesto B que tiene una estructura de compuesto similar, [1-[6-(4-ciclopropil-1H-indazol-5-il)piridin-3-il]-1-metiletilamina hidrocioruro (sintetizado según un método descrito en la publicación de patente europea n° 1.679.308). Soluciones 10 mM de compuesto de ensayo se prepararon disolviendo 1,3 mg de Compuesto A en 0,315 ml de dimetilsulfóxido (DMSO), y disolviendo 2,15 mg de Compuesto B en 0,554 ml de dimetilsulfóxido (DMSO).



Compuesto A

30



Compuesto B

**Método de evaluación**

- 1) Una solución de compuesto de ensayo (5 µl) se puso en un tubo de reacción.
- 2) Una solución tampón (480 µl) se puso en el tubo de reacción.
- 3) A continuación, a cada tubo de reacción se añadieron 5 µl de microsoma de hígado de rata, se mezclaron e incubaron previamente durante 5 minutos en una incubadora (37 °C).
- 4) Una solución en ácido fosfórico de nicotinamida-adenina-dinucleótido 50 mM (5 µl) se añadió a cada tubo de reacción de modo que la concentración final fue de 500 µM.
- 5) Una solución de sulfato ferroso 5 mM (5 µl) se añadió a cada tubo de reacción de modo que la concentración final fue de 50 µM, y se inició la reacción.
- 6) Después de reacción durante 20 minutos, se añadió una solución de ácido etilendiaminotetraacético 200 mM (25 µl) a cada tubo de reacción de modo que la concentración final fue de 10 mM para detener la reacción, y se dejó reposar en agua helada.
- 7) Un valor de la generación de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) en la solución de la reacción terminada se midió utilizando un kit de medida de TBARS comercialmente disponible [Cayman, nº de catalogo 10009055].

Como grupo de reacción de la peroxidación no lipídica, un ensayo se llevó a cabo mediante la adición de agua destilada en lugar de nicotinamida-adenina- dinucleótido en ácido fosfórico y sulfato ferroso, y se midió un valor de la generación de TBARS. El número de ejemplos de cada grupo es n = 2, y se calculó la velocidad de supresión de la generación de TBARS (%) a partir de un valor medio de n = 2 según la siguiente fórmula 1, y se midió el IC<sub>50</sub> de compuesto de ensayo por regresión no lineal de software de análisis estadístico (EXSAS).

**[Fórmula 1]**

$$\text{Velocidad de supresión de la generación de TBARS (\%)} = [1 - (T_x - T_0)/(T_n - T_0)] \times 100$$

T<sub>0</sub> : valor de la generación de TBARS del grupo de reacción de la peroxidación no lipídica (µM)

T<sub>n</sub> : valor de la generación de TBARS del grupo añadido a la solución de control (µM)

T<sub>x</sub> : valor de la generación de TBARS del grupo añadido al compuesto de ensayo (µM)

**Método de adición de compuesto**

- Grupo añadido al compuesto de ensayo: Se añadió una solución de compuesto disuelto en solución de dimetilsulfóxido (DMSO).
- Grupo añadido a la solución de control y Grupo de reacción de la peroxidación no lipídica: Se añadió una solución de dimetilsulfóxido (DMSO).

Tabla 1

	IC <sub>50</sub>
Compuesto A	3,8 µ
Compuesto B	>100 µM

**Debate**

A partir de estos resultados, el Compuesto A exhibió una fuerte acción antioxidante. Por otra parte, el Compuesto B no exhibió una fuerte acción antioxidante a pesar de tener una estructura similar al Compuesto A.

**Ejemplos de formulación**

El fármaco de la presente invención se describirá más específicamente por medio de ejemplos de formulación, sin embargo, debe señalarse que la presente invención no se limitará sólo a estos ejemplos de formulación.

## ES 2 526 323 T3

Ejemplo de formulación 1: comprimido

En 100 mg,

	Compuesto A	1 mg
	Lactosa	66,4 mg
5	Almidón de maíz	20 mg
	Carboximetilcelulosa de calcio	6 mg
	Hidroxipropilcelulosa	6 mg
	Estearato de magnesio	0,6 mg

10 En una máquina mezcladora se mezclan Compuesto A y lactosa, y a la mezcla se añaden carboximetilcelulosa de calcio e hidroxipropilcelulosa, y se granulan, y los gránulos obtenidos tienen un tamaño de partícula regulado después del secado, y a los gránulos de tamaño de partícula regulado se añade estearato de magnesio y se mezclan, seguido de la formación de comprimidos en una máquina de formación de comprimidos. Además, variando la cantidad añadida del Compuesto A, es posible preparar un comprimido que contiene 0,1 mg, 10 mg ó 50 mg en 100 mg.

15 Ejemplo de Formulación 2: colirio graso

En 100 g,

	Compuesto A	0,3 g
	Parafina líquida	10,0 g
	Vaselina Blanca	q.s.

20 A vaselina blanca y parafina líquida fundidas de manera uniforme se añade Compuesto A, y esto se mezcla bien y después se enfría gradualmente para preparar un colirio graso. Variando la cantidad añadida de Compuesto A, es posible preparar un colirio con una concentración de 0,05% (peso/peso), 0,1% (peso/peso), 0,5% (peso/peso) ó 1% (peso/peso).

Ejemplo de formulación 3: inyección

25 En 10 ml,

	Compuesto A	10 mg
	Cloruro de sodio	90 mg
	Polysolvate 80	q.s.
	Agua purificada estéril	q.s.

30 Compuesto A y cloruro de sodio se añaden a agua purificada estéril para preparar una inyección. Variando la cantidad añadida de Compuesto A, es posible preparar una inyección que contiene 0,1 mg, 10 mg ó 50 mg en 10 ml.

Ejemplo de formulación 4: colirio

En 100 ml,

	Compuesto A	10 mg
35	Cloruro de sodio	900 mg
	Polysolvate 80	q.s.
	Hidrogenofosfato disódico	q.s.
	Dihidrogenofosfato de sodio	q.s.
	Agua purificada estéril	q.s.

40 A agua purificada estéril se añaden Compuesto A y otros ingredientes como se ha descrito anteriormente, y éstos se mezclan bien para preparar un colirio. Variando la cantidad añadida de Compuesto A, es posible preparar un colirio

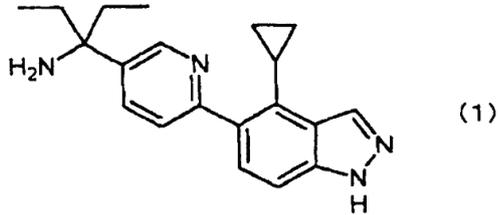
con una concentración de 0,05% (peso/volumen), 0,1% (peso/volumen), 0,5% (peso/volumen) ó 1% (peso/volumen).

**Aplicabilidad industrial**

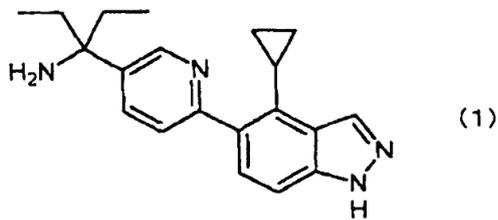
5 El Compuesto de la invención (1) exhibía una excelente acción antioxidante en un sistema de medida de la peroxidación lipídica de microsoma usando un microsoma de hígado de rata. Por lo tanto, el Compuesto de la invención (1) es útil como antioxidante.

REIVINDICACIONES

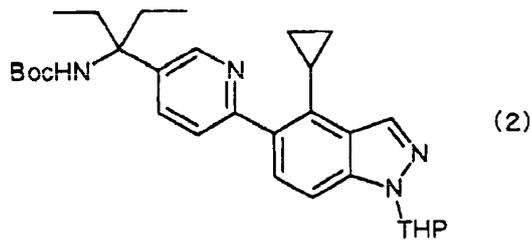
1. Un antioxidante que contiene al menos un compuesto representado por la siguiente fórmula (1) o una sal del mismo como un ingrediente activo:



5 2. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (1) o una sal del mismo:



3. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (2) o una sal del mismo:



(en donde Boc representa un grupo ter-butoxicarbonilo, y THP representa un grupo tetrahidropiranilo).

10 4. Uso de un compuesto representado por al menos una de las fórmulas (1) siguientes o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para la producción de un antioxidante:

