

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 195**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/416** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.06.2007 E 07726050 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2015 EP 2040701**

54 Título: **Derivados de aminoindazol urea**

30 Prioridad:

**18.07.2006 DE 102006033140**

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

**03.06.2015**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
FRANKFURTER STRASSE 250  
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 537 195 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 aminoindazol urea

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

10 La presente invención hace referencia a compuestos en los cuales la inhibición, regulación y/o modulación de la transducción de la señalización 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.

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 la señalización de la SGK, a composiciones que contienen esos compuestos, así como procedimientos 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 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, formación de cicatrices y enfermedad de Alzheimer).

20 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 de tumores.

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, falta del complejo de protrombina, coagulopatía por consumo, hiperfibrinolisis, inmunocoagulopatía o coagulopatías complejas, como también en el caso de excitabilidad neuronal, como por ejemplo epilepsia. Los compuestos acordes a la invención también pueden utilizarse terapéuticamente en el tratamiento de un glaucoma o de cataratas.

35 Los compuestos acordes a la invención pueden utilizarse además en el tratamiento de infecciones bacteriales, 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. 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 en el tratamiento de tinnitus.

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

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, DYRK3, CHK2 o GSK3-beta.

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, así como también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas, el cual comprende la administración de uno o varios compuestos acordes a la 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.

Para identificar una vía de transmisión de señalización y para comprobar las interacciones entre diferentes vías de transmisión de señalización, diferentes científicos desarrollaron modelos o sistemas de modelos adecuados, 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 transmisión de señales pueden utilizarse compuestos de interacción para modular la señal (por ejemplo Stephens y otros, Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos acordes a la invención pueden utilizarse también como reactivos para probar vías de transmisión de señales dependientes de la quinasa 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 la bibliografía se describen sistemas genéricos de prueba para determinar la actividad de la quinasa con sustratos, por ejemplo 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 YATP. Al presentarse un compuesto inhibitorio no se detecta ninguna señal radiactiva o una señal 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).

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).

#### ESTADO DEL ARTE

En la solicitud WO 00/62781 se describe la utilización de medicamentos que contienen inhibidores de la quinasa humana H-SGK regulada por el volumen celular.

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

En Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 3059-3062, J. Witherington y otros describen la producción de otros derivados de indazol. En la solicitud WO 2003097610 se describen otros derivados de indazol como inhibidores de quinasa.

En la solicitud WO 2003051847 se revelan otros derivados de indazol como inhibidores de la GSK-3.

Por la solicitud WO 2005035506 se conoce la producción de compuestos de indazol que actúan como inhibidores de la Rho-quinasa.

La producción de aminoindazoles que actúan como inhibidores de la fosforilación de la proteína tau se revela en las solicitudes WO 2004062662, FR 2848554, WO 2004022544 y FR 2844267.

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.

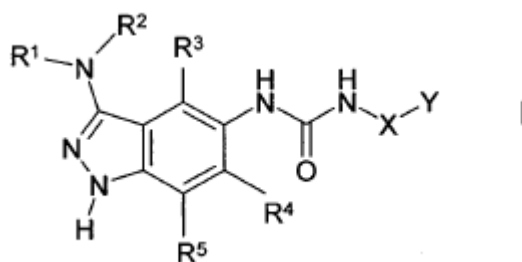
La utilización de inhibidores de quinasa en casos de obesidad es descrita por N.Perrotti en J. Biol. Chem. 2001, marzo 23; 276(12):9406-9412.

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

- 1: Chung EJ, Sung YK, Farooq M, Kim Y, Im S, Tak WY, Hwang YJ, Kim YI, Han HS, Kim JC, Kim MK. Gene expression profile analysis in human hepatocellular carcinoma by cDNA microarray. *Mol Cells*. 2002;14:382-7.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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 INVENCION

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



en donde

$R^1, R^2$ , respectivamente de forma independiente uno del otro, representan H, A,  $-[C(R^7)_2]_nAr$ ,  $-[C(R^7)_2]_nHet$ ,  $-COHet$  o  $-COAr$ ,

30  $R^3, R^4, R^5$ , respectivamente de forma independiente uno del otro, representan H, A, Hal, OH, OA,  $-[C(R^7)_2]_nAr$ ,  $-[C(R^7)_2]_nHet$ , OAr, OHet, SH, SA, SAr, SHet,  $NH_2$ , NHA, NAA', NHar,  $N(Ar)_2$ , NHHet,  $N(Het)_2$ , NAAr, NAHet, SOA, SOAr, SOHet,  $SO_2A$ ,  $SO_2Ar$ ,  $SO_2Het$ ,  $NO_2$ , CN, COOH, COOA,  $CONH_2$ , CONHA,  $CONA_2$ , NHCOA, NACOA,  $NHCONH_2$ ,  $NHCONHA$ ,  $NHCONA_2$ ,  $NHSO_2A$ ,  $NASO_2A$ , CHO, COA, COAr, COHet,  $SO_3H$ ,  $SO_2NH_2$ ,  $SO_2NHar$ ,  $SO_2N(Ar)_2$ ,  $SO_2NHHet$  o  $SO_2N(Het)_2$ ,

35 X representa  $-CR^7R^8-$ ,  $-CR^7R^8CR^9R^{10}-$  o  $-CR^7R^8C(OR^9)R^{10}-$

Y representa Ar o Het,

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 alquilo con 1-6 átomos de C, en donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F,

5 A, A', respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan alquilo no sustituido o mono-, di- o tri-sustituido por R<sup>3</sup>, =S, =NR<sup>7</sup> y/o =O (oxígeno de carbonilo) con 1-10 átomos de C, en donde uno, dos o tres grupos 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,

10 Ar representa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido 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>,

15 Het representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mononuclear o binuclear con 1 a 4 átomos de N-, O- y/o de 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/o =O (oxígeno de carbonilo),

20 Ar' representa fenilo no sustituido 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(fenilo)<sub>2</sub>,

25 Het' representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mononuclear o binuclear con 1 a 4 átomos de N-, O- y/o de 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/o =O (oxígeno de carbonilo),

Hal representa F, Cl, Br o I,

n representa 0, 1 ó 2,

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

El objeto de la solicitud hace referencia a la definición de las reivindicaciones; cualquier descripción que exceda el alcance de las reivindicaciones sirve sólo a fines informativos.

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

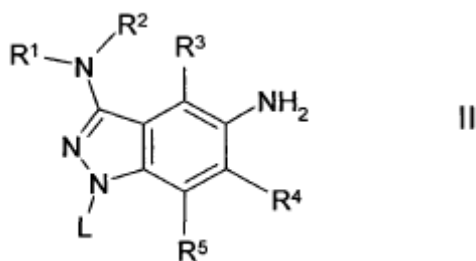
a) se los libera de uno de sus derivados funcionales a través del tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante,

40 reemplazando un grupo de protección amino convencional por hidrógeno a través del tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante o

liberando un grupo amino protegido por un grupo de protección convencional,

o

b) un compuesto de la fórmula II



en donde

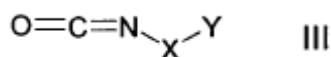
R<sup>1</sup>, L, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o un grupo protector de amino,

R<sup>2</sup> representa H,

5 y

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> representan lo indicado en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



en donde X e Y representan lo indicado en la reivindicación 1,

10 disociando a continuación el(los) grupos(s) protector(es) de amino,

b) en un compuesto de la fórmula I, en donde el nitrógeno está protegido igualmente en la posición 1, uno o varios radical(es) R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y/o Y se convierten en uno o en varios radical(es) R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y/o Y,

por ejemplo,

i) hidrolizando un grupo éster para producir un grupo carboxi,

15 ii) reduciendo un grupo nitro,

iii) acilando un grupo amino, y a continuación eventualmente disociando el grupo protector en la posición 1,

iv) separando un grupo éter,

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

20 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.

Como derivados que pueden utilizarse farmacéuticamente se entienden por ejemplo las sales de los compuestos según la invención, así como también los así llamados compuestos profármacos.

25 Como derivados profármacos se entienden compuestos de la fórmula I modificados por ejemplo con grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, los cuales en el organismo se descomponen rápidamente en los compuestos activos según la invención.

Entre éstos figuran también derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, tal como se describe por ejemplo en J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

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

5 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:

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.

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

Son además objeto de la invención las mezclas de los compuestos acordes a la invención, como por ejemplo 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 1:1000. De forma especialmente preferente se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros, donde en particular los compuestos acordes a la invención se presentan como racemato.

15 Para todos los radicales que se presentan de forma múltiple aplica que sus representaciones son independientes unas de otras.

En cuanto a lo mencionado anteriormente y a lo subsiguiente, los radicales o parámetros  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , X e Y representan lo indicado en la fórmula I, a menos que se indique otra cosa de forma explícita.

20 A representa alquilo, es no ramificado (lineal) o ramificado, y posee 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A, de forma preferente, representa metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo sec. o terc., 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.

25 A, de forma especialmente preferente, representa alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoretilo ó 1,1,1-trifluoretilo.

Cicloalquilo, de forma preferente, representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

30 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 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-difluorfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-dibromofenilo, 2,4- ó 2,5-dinitrofenilo, 2,5- ó 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4- clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- ó 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- ó 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidrox-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 2-fluor-4-bromofenilo, 2,5-difluor-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluor-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo ó 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

45 Ar, de manera preferente, representa fenilo no sustituido 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-clorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-difluorfenilo ó 3-cloro-4-fluor-fenilo.

50 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 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-difluorfenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 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- ó 2-amino-6-clorofenilo, 2- nitro-4-N,N-dimetilamino-ó 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- ó 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluor-3-clorofenilo, 2-fluor-4-bromofenilo, 2,5-difluor-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluor-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo ó 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-u 8-isoquinolilo, 3-, 4-,5-,6-,7- u 8-quinolinilo, 2-, 4-,5-,6-,7- u 8-quinazolinilo, 5- ó 6-quinoxalinilo 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 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- ó -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- ó 5-furilo, tetrahidro- 2- ó -3-furilo, 1,3-dioxo-lan-4-il, tetrahidro-2- ó -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 2,5-dihidro- 1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirrolilo, 1-, 2- ó 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- ó -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- ó -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- ó -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3-ó -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ó -6-piridilo, 1-, 2-, 3- ó 4-piperidinilo, 2-, 3- ó 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- ó -4-piranoilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- ó -5-il, hexahidro-1-, -3-ó -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- ó -5-pirimidinilo, 1-, 2- ó 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ó -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ó -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8- 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, de forma aún más preferente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluormetilendioxo) fenilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5- ó 6-il, 2,3-(2-oxo-metilendioxo)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H- 1,5-benzodioxepin-6- ó -7-il, de forma más preferente 2,3-dihidro-benzofuranilo ó 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.

Het, de manera preferente, representa un heterociclo mono- o bi- nuclear aromático con 1 a 4 átomos de N-, O y/o de S, el cual puede estar mono-, di- o tri-sustituido por A, Hal, OH y/o OA.

En otra forma de ejecución Het representa preferentemente 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, de forma aún más preferente 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- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8- quinazolinilo, 5- ó 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, de forma aún más preferente 1,3-benzodioxol- 5-il, 1,4-benzodioxan-6-il, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ó -5-il ó 2,1,3-benz-oxadiazol-5-il no sustituido o mono-, di- o tri- sustituido por A, Hal, OH y/o OA.

Het', preferentemente, representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mononuclear con 1 a 2 átomos de N, y/u O, no sustituido o mono-, di-, o tri- sustituido por A, Hal, OH y/u OA.

En otra forma de ejecución, de forma especialmente preferente, Het' representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo no sustituido o mono-, di- o tri sustituido por A, Hal, OH y/u OA .

R<sup>1</sup>, de forma preferente, representa H.

R<sup>2</sup>, de manera preferente, representa H o -COAr, como por ejemplo 3-cloro- ó 3-bromo-benzoilo.

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, de manera preferente, respectivamente de forma independiente unos de otros, representan H, Hal, OH u OA.



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

5 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, de la editorial 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.

10 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 acordes a 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. De manera preferente, los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 pueden obtenerse liberando compuestos de la fórmula I de uno de sus derivados funcionales a través del tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante.

15 Las sustancias iniciales consideradas como preferentes para la solvólisis, así como para la hidrogenólisis, son aquellas que, correspondiendo por lo demás a la fórmula I, en lugar de uno o varios grupos amino y/o hidroxil libres contienen sin embargo grupos amino y/o hidroxil protegidos correspondientes, preferentemente aquellas que en lugar de un átomo de H que se encuentra unido a un átomo de N portan un grupo protector de amino, en particular aquellas que portan un grupo R'-N en lugar de un grupo HN, en donde R' representa un grupo protector de amino y/o  
20 aquellas que en lugar de un átomo de H de un grupo hidroxil portan un grupo protector de hidroxil, por ejemplo aquellas que corresponden a la fórmula I pero que en lugar de un grupo -COOH portan un grupo -COOR", en donde R" representa un grupo protector de hidroxil.

25 En la molécula de la sustancia inicial pueden encontrarse presentes también varios grupos amino y/o hidroxil protegidos - iguales o diferentes. En caso de que los grupos protectores existentes sean diferentes entre sí, en muchos casos, pueden ser disociados de forma selectiva.

30 El término "grupo protector de amino" por lo general es conocido y hace referencia a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero los cuales pueden separarse con facilidad después de que haya tenido lugar la reacción química deseada en otros lugares de la molécula. Se consideran como grupos típicos de esta clase los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan después de la reacción deseada (o secuencia de reacción), su tipo y tamaño no son críticos; no obstante se consideran preferentes aquellos con 1-20, en especial con 1-8 átomos de carbono. El término "grupo acilo", dentro del contexto del presente procedimiento, debe entenderse en el sentido más amplio. Dicha expresión comprende grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como en particular grupos alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo y, ante todo, aralcoxicarbonilo. Son ejemplos de grupos acilo de esta clase alcanilo, como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanoilo, como fenilacetilo; aroilo, como benzoilo o toluilo; ariloxicanoilo, como POA; alcóxicarbonilo, como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC (terc-butil oxicarbonilo), 2-yodoetoxicarbonilo; aralquiloxicarbonilo, como CBZ ("carbobenzoxi"), 4-metoxibenciloxicarbonilo, FMOC; arilsulfonilo, como Mtr. Los grupos protectores de amino considerados como preferentes son BOC y Mtr, además  
40 CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

45 El término "grupo protector de hidroxil" por lo general es igualmente conocido y hace referencia a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxil frente a reacciones químicas, pero los cuales pueden separarse con facilidad después de que haya tenido lugar la reacción química deseada en otros lugares de la molécula. Se consideran como grupos típicos de esta clase los grupos arriba mencionados arilo, aralquilo o acilo, así como también los grupos alquilo, no sustituidos o sustituidos. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxil no son críticos puesto que son separados nuevamente después de la reacción química o secuencia de reacción deseadas; se consideran preferentes los grupos con 1-20, en especial con 1-10 átomos de carbono. Como ejemplos de grupos protectores de hidroxil pueden mencionarse, entre otros, bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, terc-butilo y acetilo, donde bencilo y terc-butilo se consideran especialmente preferentes.

50 La liberación de los compuestos de la fórmula I de sus derivados funcionales se logra - según el grupo protector utilizado- por ejemplo con ácidos fuertes, de forma conveniente con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes como ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos como benceno o ácido p-toluenosulfónico. Es posible que se encuentre presente un disolvente inerte adicional, pero no siempre es necesario. Como disolventes inertes son adecuados,  
55 preferentemente, ácidos carboxílicos orgánicos como el ácido acético, éteres como tetrahydrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. Se consideran además las mezclas de los disolventes arriba mencionados.

Preferentemente el TFA se utiliza de modo que exceda la cantidad necesaria para la reacción sin agregar otro disolvente, el ácido perclórico se utiliza en forma de una mezcla de ácido acético y 70 % en peso de ácido perclórico en una proporción de 9:1. Las temperaturas de reacción para la disociación, de manera conveniente, se ubican entre 0 y unos 50°, preferentemente se trabaja a una temperatura de entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

- 5 Los grupos BOC, OBut y Mtr, preferentemente, pueden ser disociados por ejemplo con TFA en diclorometano o con unos 3 a 5n de HCl en dioxano a 15-30°, y el grupo FMOC con una solución del 5 al 50 % en peso de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°.

10 Los grupos protectores que pueden separarse hidrogenolíticamente (por ejemplo CBZ, bencilo o la liberación del grupo amidino desde su derivado de oxadiazol), pueden disociarse por ejemplo a través del 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 arriba mencionados, 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. Una hidrogenólisis del grupo CBZ se logra por ejemplo de forma adecuada en 5 a 10 % en peso de Pd/C en metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) en Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

15 De forma preferente, los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 se obtienen además al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III, disociando a continuación el(los) grupo(s) protector(es) de amino. En los compuestos de la fórmula II, de manera preferente, "grupo protector de amino" representa BOC. Los compuestos iniciales de las fórmulas II y III por lo general son conocidos. Si se trata de compuestos nuevos, sin embargo, éstos pueden ser producidos de acuerdo con métodos conocidos.

20 De este modo, la síntesis de 3,5-diamino-indazol-1-ácido carboxílico-terc-butil éster se efectúa tal como se describe en la solicitud WO2003064397.

25 Éste se hace reaccionar con bencilo o heteroarilo metilisocianatos. La síntesis de esos isocinatos tiene lugar según métodos conocidos por el experto en base a aminas y fosgeno o análogos de fosgeno correspondientes, tal como se describe por ejemplo en Org Lett. 5, 2005, 823-826.

La reacción del compuesto de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III se efectúa de acuerdo con métodos que son conocidos por el experto.

30 Por lo general la reacción tiene lugar en un disolvente inerte. Como disolventes inertes son adecuados por ejemplo los 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 eter o monoetil eter (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.

35 Como disolvente se considera como especialmente preferente el diclorometano.

40 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 -10° y 90° y en especial entre unos 0° y unos 70°.

Además, los compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 pueden obtenerse convirtiendo un radical R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y/o Y en uno o varios radical(es) R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y/o Y, por ejemplo reduciendo grupos nitro (por ejemplo a través de hidrogenación en níquel Raney o carbono Pd en un disolvente inerte como metanol o etanol) para formar grupos amino.

45 Es posible además, de forma convencional, alquilar grupos aminos libres con un cloruro o un anhídrido de ácido o con un halogenuro de alquilo no sustituido o sustituido, de forma adecuada en un disolvente inerte como diclorometano o THF y/o en presencia de una base como trietilamina o piridina a temperaturas de entre -60 y +30°C.

50 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. Los grupos que pueden separarse hidrogenolíticamente, por ejemplo la disociación de un bencil éter, pueden disociarse por ejemplo a través del 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 arriba

mencionados, 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 presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferentemente a 20-30° y 1-10 bar.

5 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

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 la 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 ácida 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, galactato (del ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, 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 arriba, 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 butilo terciario; 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 este tipo pueden producirse 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, trifluoracetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

5 Las sales de adición ácida 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.

10 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'-dibenziletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

15 Las sales de adición básica de compuestos ácidos acordes a la invención se producen debido a que la forma del ácido libre se pone 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.

20 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 restrictiva.

25 Con respecto a lo mencionado anteriormente, puede observarse que, dentro de este contexto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" debe entenderse como un componente activo que contiene un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 en forma de una de sus sales, en particular cuando esta forma de sal, en comparación con la forma libre del componente activo o de otra forma de sal del componente activo utilizada anteriormente, proporciona al componente activo propiedades farmacocinéticas mejoradas. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del componente activo puede también otorgar a este componente activo primero una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influenciar positivamente la farmacodinámica de este componente activo con respecto a su efectividad terapéutica en el organismo.

30 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 forma activa racémica u óptica.

35 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.

40 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-protegidos (por ejemplo 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/acetronitrilo, por ejemplo en una proporción de 82:15:3.

50 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 vehículo o con un adyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, eventualmente, en combinación con uno o con otros varios componentes activos 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, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente vehículos y/o adyuvantes.

5 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad determinada de componente activo 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, el peso y estado del paciente; o las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de 10 dosis que contengan una cantidad predeterminada de componente activo por unidad de dosis. Se considera como preferentes a aquellas formulaciones de unidades de dosis que, tal como se indicó anteriormente, contienen una dosis diaria o una dosis fraccionada, o una fracción correspondiente, de un componente activo. Las formulaciones farmacéuticas de este tipo, asimismo, pueden ser producidas mediante un procedimiento conocido de forma general en el área farmacéutica.

15 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser administradas por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (inclusive bucal o sublingual), rectal, nasal, local (inclusive bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (inclusive subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Las formulaciones de esta clase pueden producirse mediante todos los procedimientos conocidos en el área farmacéutica, por ejemplo reuniendo el componente activo con el o los vehículos o adyuvantes.

20 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.

25 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 vehículo 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 farmacéutico triturado 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.

30 Las cápsulas se preparan realizando una mezcla en polvo tal como se describió más arriba y llenando con ella cápsulas de gelatina moldeada. Antes del proceso de llenado, a la mezcla en polvo se 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. Además, en caso de que sea necesario o si se considera deseable, pueden incorporarse a la 35 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, 40 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 45 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 gránulos pueden ser lubricados agregando ácido esteárico, una sal de estearato, talco o 50 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 vehículo 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.

- 5 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 isoestearílicos etoxilados y sorbitoléter de polioxietileno, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales.
- 10 Las formulaciones de las unidades de dosis para administración por vía oral, eventualmente, pueden incluirse en microcápsulas. La formulación puede 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.
- 15 Los compuestos acordes a la invención, así como las sales y solvatos de éstos pueden ser administrados también en forma de sistemas de suministro 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.
- 20 Los compuestos acordes a la invención, así como las sales y solvatos de los mismos pueden suministrarse 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 vehículos dirigidos a una diana determinada. Los polímeros de este tipo 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.
- 25 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 modo, por ejemplo, puede administrarse el componente activo desde el emplasto mediante iontoforesis, tal como se describe de modo general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).
- 30 Los compuestos farmacéuticos adaptados para ser administrados por vía tópica pueden ser formulados como pomadas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, esprays, aerosoles o aceites.
- 35 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, el componente activo puede ser empleado con una base de crema parafínica o que pueda mezclarse con agua. De forma alternativa, el componente activo puede ser formulado para formar una crema con una base de crema de agua en aceite o una base de aceite en agua.
- 40 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en el ojo figuran las gotas oftálmicas, donde el componente activo se encuentra disuelto o suspendido en un vehículo 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 lavativas.
- 45 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, a través de una inhalación rápida mediante 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 spray nasal o gotas para la nariz, con un líquido como sustancia portadora, comprenden soluciones de componente activo en agua o aceite.
- 50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas a través de inhalación comprenden polvos de partículas finas o niebla que pueden ser producidos mediante diferentes clases de dosificadores que se encuentran bajo presión, con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

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

5 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 producirse en base a polvos estériles, granulados y comprimidos.

10 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.

15 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 (del mamífero) 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 se ubicaría por lo general 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.

#### UTILIZACIÓN

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

35 La presente invención hace referencia a la utilización de los compuestos acordes a la invención según la reivindicación 1 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, formación de cicatrices 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 de tumores.

45 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, falta del complejo de protrombina, coagulopatía por consumo, hiperfibrinolisis, inmunocoagulopatía o coagulopatías complejas, como también en el caso de excitabilidad neuronal, como por ejemplo epilepsia. Los compuestos acordes a la invención también pueden utilizarse terapéuticamente en el tratamiento de un glaucoma o de cataratas.

50 Los compuestos acordes a la invención pueden utilizarse además en el tratamiento de infecciones bacteriales, 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 de sus derivados, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción para preparar un medicamento para el tratamiento o la prevención de diabetes, obesidad, síndrome

5 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.

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

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

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, formación de cicatrices y enfermedad de Alzheimer.

## 15 ENSAYOS

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 proteinquinasa SGK1 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 acetato de etilo o diclorometano, se separa, la fase orgánica se seca 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 gel de sílice; eluyente:

Acetato de etilo/metanol 9:1.

Espectrometría de masas (MS):

30 EI (choque de electrones- ionización) M<sup>+</sup>

FAB (bombardeo con átomos rápidos) (M+H)<sup>+</sup>

ESI (ionización por electroespray) (M+H)<sup>+</sup> (si no se indica otra cosa)

### Método HPLC A:

Columna: Chromolith Speed ROD

35 RP-18e 50-4,6 mm

Fluidificante:

A: agua + 0,1 %TFA

B: acetonitrilo + 0,1%TFA

Gradiente:

40 0,0 min 4%B



# ES 2 537 195 T3

2,6 min 100%B

3,3 min 100%B

Longitud de onda: 220nm

## Método HPLC B:

5 Sistema Hewlett Packard de la serie HP 1100 con las siguientes características: Fuente de iones: electrospray (modo positivo); exploración con escáner 100-1000 m/z; tensión de fragmentación: 60 V; temperatura del gas: 300°C, DAD: 220 nm.

Tasa de flujo: 2,4 ml/min. El fragmento utilizado, después del DAD, reduce la tasa de flujo para MS a 0,75 ml/min.

10 Columna:

Chromolith Speed ROD

RP-18e 50-4,6 mm

Disolvente: LiChrosoly-Qualität de la empresa Merck KGaA

Disolvente A: H<sub>2</sub>O (0,01% TFA)

15 Disolvente B: acetonitrilo (0,008% TFA)

Gradiente:

20% B →100% B: 0 min. a 2,8 min.

100% B: 2,8 min. a 3,3 min.

100% B →20% B: 3,3 min. a 4 min.

20 Gradiente para condición "polar":

5% B →100% B: 0 min. a 3 min.

100% B: 3 min. a 3,5 min.

100% B →5% B: 3,5 min. a 3,6 min.

## Método HPLC C:

25 Chromolith SpeedROD

RP-18e 50-4,6 mm

Método HPLC SiRod25\_4p (para compuestos polares)

Tiempo / min	% H <sub>2</sub> O + 0,1 % TFA	% acetonitrilo + 0,1 % TFA	Flujo / (ml/Min)
0,0	99	1	3,00
1,0	99	1	3,00
3,5	0	100	3,00

Tiempo / min	% H <sub>2</sub> O + 0,1 % TFA	% acetonitrilo + 0,1 % TFA	Flujo / (ml/Min)
5,0	0	100	3,00
5,1	99	1	3,00
6,0	99	1	3,00

Abreviaturas:

DCM = diclorometano

EE = etanoato de etilo

5 PE = petroleter

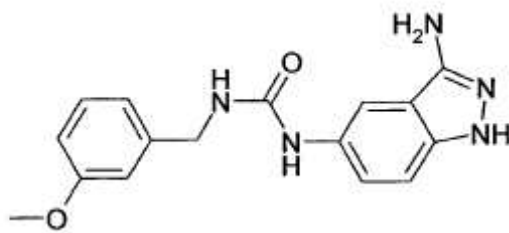
RT = temperatura ambiente

### Ejemplo 1

Producción de 1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(3-metoxi-bencil)-urea ("A1")

10 1.1 3,3 g de 3,5-diamino-indazol-1-ácido carboxílico-terc-butil éster (13,3 mMol) y 2,0 g de 1-isocianatometil-3-metoxibenzol (12,3 mMol) se agitan en 40 ml de diclorometano 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava con agua, la fase orgánica se separa, se seca y se concentra. La depuración del residuo a través de cromatografía de columnas (eluyente ácido acético etil éster) da como resultado 3,5 g de 3-amino-5-[3-(3-metoxi-bencil)-ureido]-indazol-1-ácido carboxílico-terc-butil éster (64%); MS-FAB (M+H<sup>+</sup>) = 412.

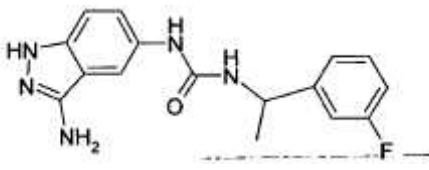
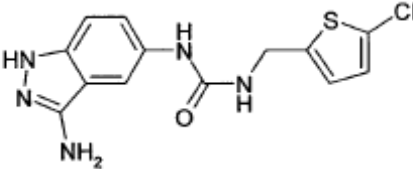
15 1.2 3,5 g de 3-amino-5-[3-(3-metoxi-bencil)-ureido]-indazol-1-ácido carboxílico-terc-butil éster (8,5 mMol) se agitan 16 horas con 40 ml de HCl/Dioxan (4 M). La mezcla se concentra y se separa tres veces con un evaporador rotativo, cada vez con 20 ml de tolueno. El residuo se purifica mediante cromatografía de columnas en gel de sílice (eluyente: diclorometano: metanol 9:1). Después del secado se obtienen 2,3 g de "A1" (87%); MS-FAB (M+H<sup>+</sup>) = 312;



20 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,14 (1H, s), 8,33 (1 H, s), 7,67 (1 H, s), 7,25 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,17-7,20 (1H, m), 7,11-7,13 (1H, m), 6,89-6,91 (2H, m), 6,81-6,83 (1H, m), 6,52 (1H, t, 5,9 Hz), 5,14, (2H, s), 4,28 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,18 (3H, s).

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

Nº	Fórmula estructural Nombre	M+H <sup>+</sup>	Tiempo de retención Rf [min] Método HPLC
"A3"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(3-fluorbencil)-urea	300	1,485 (A)
"A4"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(3-clorobencil)-urea	316	1,508 (A)

Nº	Fórmula estructural Nombre	M+H <sup>+</sup>	Tiempo de retención Rf [min] Método HPLC
"A5"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-[(R,S)-1-(3-fluorfenil)-etil]-urea 	314	1,625 (A)
"A5a"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-[(R)-1-(3-fluorfenil)-etil]-urea	314	1,625 (A)
"A5b"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-[(S)-1-(3-fluorfenil)-etil]-urea	314	1,625 (A)
"A7"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-[(R)-1-(3-metoxifenil)-etil]-urea	326	2,14 (C)
"A8"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(2,5-di-fluorbencil)-urea	318	1,435 (B)
"A9"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(3,4-di-fluorbencil)-urea	318	1,567 (B)
"A10"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(3,5-di-metoxi-bencil)-urea	342	1,416 (A)
"A11"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(3-bromobencil)-urea	361	1,678 (B)
"A12"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-[(R,S)-1-(3-cloro-4-fluorfenil)-etil]-urea	348	1,681 (A)
"A13"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-urea 	359	1,529 (A)
"A24"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxi-bencil)-urea		
"A25"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(3-cloro-4-metoxibencil)-urea		

## Ejemplo 2

Producción de 1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(3-hidroxi-bencil)-urea ("A2")

- 5 500 mg de 1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(3-metoxi-bencil)-urea se suspenden en 10 ml de DCM y se mezclan con 916  $\mu$ l de BBr<sub>3</sub>. Después de dos días a temperatura ambiente se apaga cuidadosamente con 1 ml de metanol y se concentra formando un residuo. Después de depurar a través de cromatografía en gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 4:1) se obtienen 400 mg de 1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(3-hidroxi-bencil)-urea ("A2") como sustancia sólida casi incolora (84%); MS-FAB (M+H<sup>+</sup>) = 298.

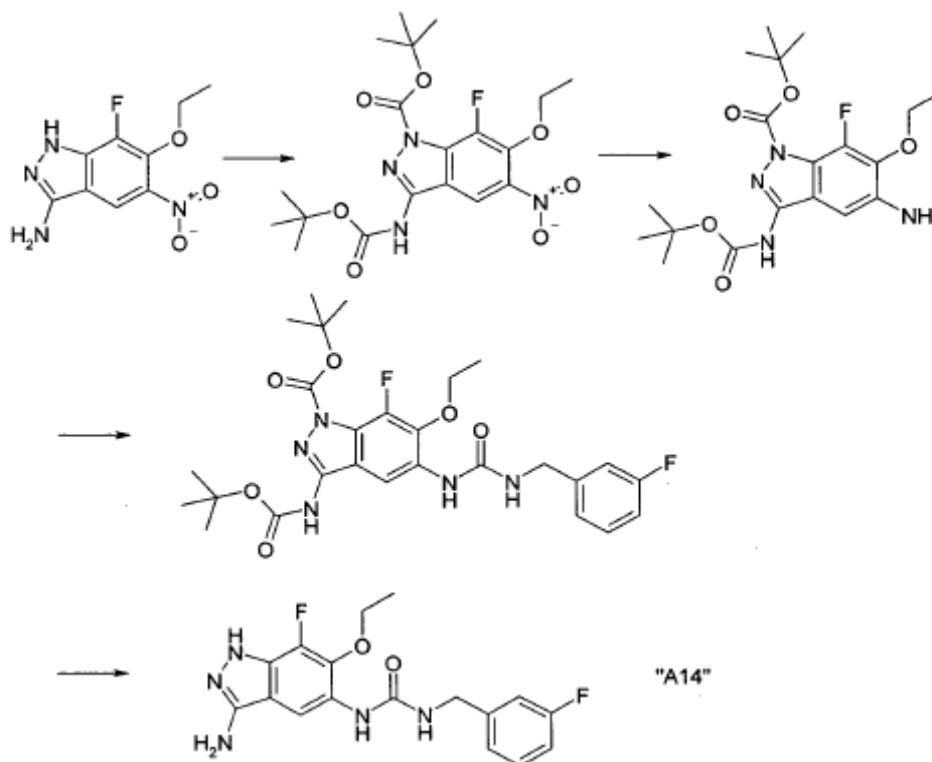
## 10 Ejemplo 3

De forma análoga al ejemplo 1 se obtiene el compuesto 1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-[(R,S)-1-(3-nitro-fenil)-etil]-urea.

5 40 mg de 1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-[1-(3-nitro-fenil)-etil]-urea racémica (0,12 mMol) se disuelven en 5 ml de metanol y se hidrogena a temperatura ambiente (catalizador, 50 mg Pd/C). La mezcla de reacción se filtra, se concentra formando un residuo y éste se depura a través de HPLC preparativo (SiRod25\_4p, agua/acetonitrilo/0,1% TFA). Se obtienen 22 mg de 1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-[(R,S)-1-(3-amino-fenil)-etil]-urea ("A6") (60%); MS-FAB ( $M+H^+$ ) = 311.

#### Ejemplo 4

La producción de 1-(3-amino-6-etoxi-7-fluor-1H-indazol-5-il)-3-(3-fluor-bencil)-urea ("A14") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema:



10 4.1 5,00 g de 6-etoxi-7-fluor-5-nitro-1H-indazol-3-ilamina (20,8 mMol), 10,45 g de di-terc-butil-dicarbonato, 5,06 g de trietilamina y 1,52 g de 4-(dimetilamino)piridina se disuelven en 300 ml de THF y se agita 24 horas a temperatura ambiente. Después de concentrar la carga se mezcla con éster acético, se lava con solución de cloruro de amonio y agua, la fase orgánica se separa, se seca y se concentra. La depuración del residuo a través de cromatografía de  
15 columnas en gel de sílice (eluyente: 100% heptano -> EE:heptano 9:1) da como resultado 940 mg de (40%) 3-terc-butoxicarbonilamino-6-etoxi-7-fluor-5-nitro-indazol-1-ácido carboxílico-terc-butil éster; MS-FAB ( $M+H^+$ ) = 411.

4.2 2,50 g de 3-terc-butoxicarbonilamino-6-etoxi-7-fluor-5-nitro-indazol-1-ácido carboxílico-terc-butil éster se hidrogenan en 20 ml de metanol a temperatura ambiente (catalizador: níquel Raney 0,5 g, absorción de agua: 300 ml). La mezcla de reacción se separa mediante filtración y se concentra. La depuración del residuo a través de  
20 cromatografía de columnas en gel de sílice (eluyente: petroléter: éster acético 7:3) da como resultado 3,30 g de (36%) 5-amino-3-terc-butoxi-carbonilamino-6-etoxi-7-fluor-indazol-1-ácido carboxílico-terc-butil éster, MS-FAB ( $M+H^+$ ) = 441.

4.3 270 mg de 5-amino-3-terc-butoxicarbonilamino-6-etoxi-7-fluor-indazol-1-ácido carboxílico-terc-butil éster (0,66 mMol), disueltos en 10 ml de diclorometano, se mezclan con 120 mg de 1-fluor-3-isocianatometil-benceno (0,79 mMol) y se agita 24 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentra y el residuo se depura a  
25 través de cromatografía de columnas en gel de sílice (eluyente: 100% heptano -> 60% heptano / 40% éster acético). Se obtienen 250 mg de 3-terc-butoxicarbonilamino-6-etoxi-7-fluor-5-[3-(3-fluor-bencil)-ureido]-indazol-1-ácido carboxílico-terc-butil éster (68%), MS-FAB ( $M+H^+$ ) = 562.

4.4 250 mg de 3-terc-butoxicarbonilamino-6-etoxi-7-fluor-5-[3-(3-fluorbencil)-ureido]-indazol-1-ácido carboxílico terc-butil éster (4,5 mMol) se agitan 16 horas con 5 ml de HCl/dioxano (4 M). La mezcla se concentra y se separa tres  
30 veces con un evaporador rotativo, cada vez con 20 ml de tolueno. El residuo se purifica mediante cromatografía de

columnas en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo : metanol 9:1). A través de la concentración de las fracciones correspondientes se obtienen 50 mg de 1-(3-amino-6-etoxi-7-fluor-1H-indazol-5-il)-3-(3-fluor-bencil)-urea ("A14") (31%), MS-FAB (M+H<sup>+</sup>) = 362.

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

Nº	Fórmula estructural Nombre	M+H <sup>+</sup>	Tiempo de retención Rf [min] Método HPLC
"A16"	1-(3-amino-6-etoxi-7-fluor-1H-indazol-5-il)-3-(3-clorobencil)- urea	379	1,817 (B)
"A17"	1-(3-amino-6-etoxi-7-fluor-1H-indazol-5-il)-3-(3-cloro-4-fluorbencil)- urea	396	1,836 (B)
"A18"	1-(3-amino-6-etoxi-7-fluor-1H-indazol-5-il)-3-(3-metoxibencil)- urea	374	1,720 (B)
"A19"	1-(3-amino-6-etoxi-7-fluor-1H-indazol-5-il)-3-[(S)-1-(3- metoxi-fenil)-etil]-urea	388	1,772 (B)

5

### Ejemplo 5

70 mg de 1-(3-amino-6-etoxi-7-fluor-1H-indazol-5-il)-3-(3-fluor-bencil)-urea se suspenden en 2 ml de diclorometano y se mezclan con 105 µl de BBr<sub>3</sub>. Después de 24 horas a temperatura ambiente se apaga cuidadosamente con 1 ml de metanol y se concentra formando un residuo. Después de purificar a través de cromatografía en gel de sílice RP-18 (eluyente: acetonitrilo / agua) se obtienen 15 mg de 1-(3-amino-7-fluor-6-hidroxi-1H-indazol-5-il)-3-(3-fluor-bencil)-urea ("A15") como sustancia sólida casi incolora (22%), MS-FAB (M+H<sup>+</sup>) = 334;

10

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ9,95 (1 H, s), 7,93 (1 H, s), 7,76 (1 H, s), 7,25-7,36 (1 H, m), 7,20 (1 H, t, J = 6,3), 6,94-7,31 (4H, m), 5,10 (2H, s, br), 4,25 (2H, d, J = 5,9 Hz).

### Ejemplo 6

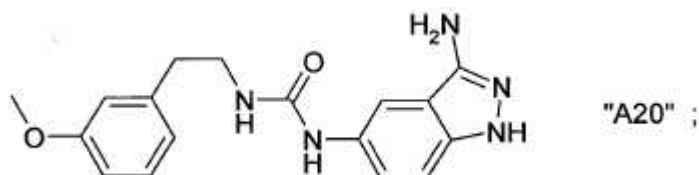
15 Producción de 1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-urea ("A20")

6.1 700 mg de 3,5-diamino-indazol-1-ácido carboxílico-terc-butil éster (3,1 mMol) y 532 mg de 1-(2-isocianato-etil)-3-metoxi-benceno (3,0 mMol) se agitan en 10 ml de diclorometano 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lava con agua, la fase orgánica se separa, se seca y se concentra. La depuración del residuo a través de cromatografía de columnas (eluyente: ácido acético etil éster) da como resultado 700 mg de 3-amino-5-{3-[2-(3-metoxifenil)-etil]-ureido}-indazol-1-ácido carboxílico-terc-butil éster (53%), MS-FAB (M+H<sup>+</sup>) = 426.

20

6.2 700 mg de 3-amino-5-{3-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-ureido}-indazol-1-ácido carboxílico-terc-butil éster (1,6 mMol) se agitan 16 horas con 10 ml de HCl/dioxano (4 M). La mezcla se concentra y se separa tres veces con un evaporador rotativo, cada vez con 10 ml de tolueno. El residuo se purifica mediante cromatografía de columnas en gel de sílice (eluyente: diclorometano: metanol 9:1). Después del secado se obtienen 120 mg de "A20" (22%); MS-FAB (M+H<sup>+</sup>) = 326;

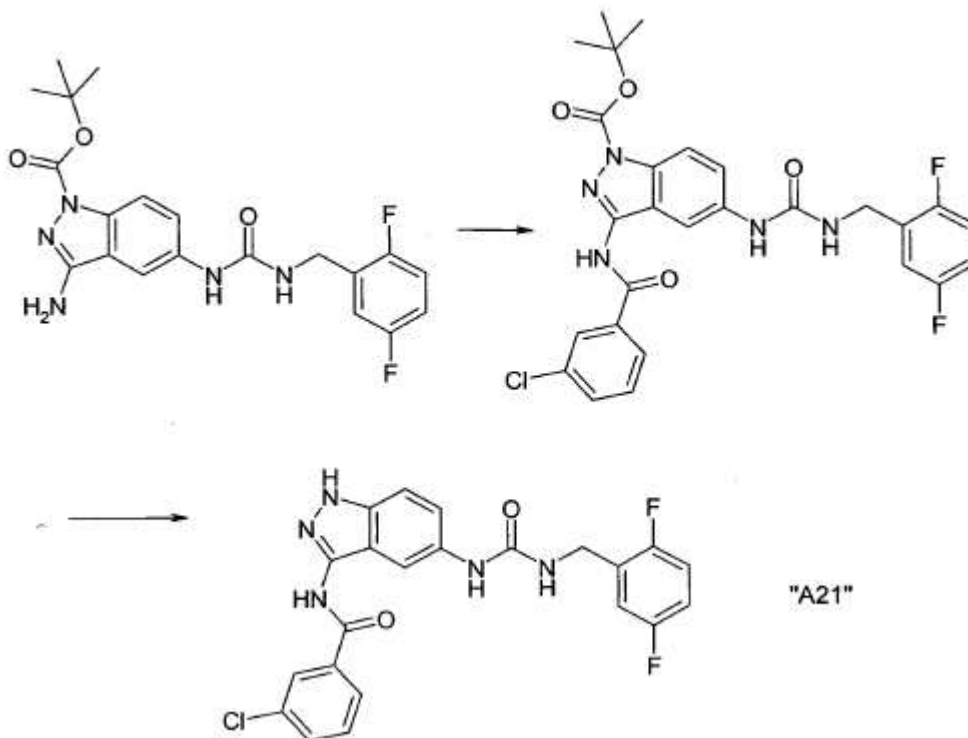
25



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ 8,59 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,10-7,33 (4H, m), 6,75-6,83 (4H, m), 7,11-7,13 (1H, m), 3,00-3,80 (2H, s, br), 3,75 (3H, s), 3,34 (2H, q,  $J = 5,8$  Hz), 2,73, (2H, t,  $J = 7,2$  Hz).

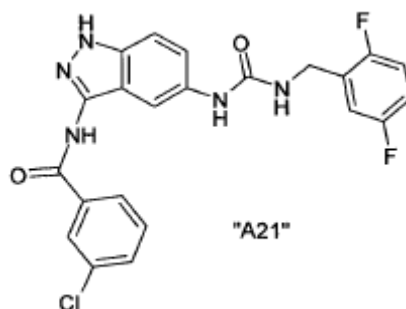
### Ejemplo 7

5 La producción de 1-[3-(3-cloro-benzoil-amino)-1H-indazol-5-il]-3-(2,5-difluor-bencil)-urea ("A21") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema:



7.1 Una mezcla de 200 mg de 3-amino-5-[3-(2,5-difluor-bencil)-ureido]-indazol-1-ácido carboxílico-terc-butil éster (0,48 mMol, producción análoga al ejemplo 1.1), 2,0 ml de piridina, 8 mg de 4-(dimetilamino)piridina y 100  $\mu\text{l}$  de dioxano se mezclan con 93 mg de 3-clorobenzoilcloruro y se agita 24 horas a  $90^\circ\text{C}$ . Después de enfriarse, la mezcla se concentra y el residuo se depura a través de cromatografía de columnas en gel de sílice (eluyente: heptano/EE 3:2). Se obtienen 90 mg de 3-(3-cloro-benzoil-amino)-5-[3-(2,5-difluor-bencil)-ureido]-indazol-1-ácido carboxílico-terc-butil éster (34%), MS-FAB ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) = 556.

7.2 90 mg de 3-(3-cloro-benzoil-amino)-5-[3-(2,5-difluor-bencil)-ureido]-indazol-1-ácido carboxílico-terc-butil éster se agitan 16 horas con 3 ml de HCl/dioxano (4 M). La mezcla se concentra y se seca bien. La depuración del residuo a través de cromatografía de columnas en gel de sílice (eluyente: heptano/EE 9:1) da como resultado 23 mg de 1-[3-(3-cloro-benzoil-amino)-1H-indazol-5-il]-3-(2,5-difluor-bencil)-urea ("A21") como polvo incoloro (31%), MS-FAB ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) = 456;



$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 12,66 (1 H, s), 10,80 (1 H, s), 8,63 (1 H, s), 8,10 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,7 (1H, s), 7,69 (1H, J = 7,5 Hz), 7,58 (1 H, t, J = 7,8 Hz), 7,33-7,40 (2H, m), 7,19-7,26 (1 H, m), 7,09-7,17 (2H, m), 6,58 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz).

Los siguientes compuestos se obtienen de forma análoga

Nº	Fórmula estructural Nombre	M+H <sup>+</sup>	Tiempo de retención Rf [min] Método HPLC
"A22"	1-[3-(3-cloro-benzoil-amino)-1H-indazol-5-il]-3-(3-metoxibencil)-urea	451	1,544 (B)
"A23"	1-[3-(3-bromo-benzoil-amino)-6-etoxi-7-fluor-1H-indazol-5-il]- 3-(3-fluor-bencil)-urea	545	2,214 (B)

5

Los siguientes ejemplos hacen referencia a preparaciones farmacéuticas:

#### Ejemplo A: Viales para inyección

Una solución de 100 g de un componente activo 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 para inyección, liofilizada bajo condiciones estériles, donde dichos recipientes se cierran de forma estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de componente activo.

10

#### Ejemplo B: Supositorios

Una mezcla de 20 g de un componente activo acorde 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 componente activo.

15

#### Ejemplo C: Solución

Se prepara una solución a partir de 1 g de un componente activo acorde a la invención, 9,38 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  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 hasta alcanzar 1 l y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

20

#### Ejemplo D: Pomada

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

#### Ejemplo E: Comprimidos

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

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.

30

#### Ejemplo G: Cápsulas

2 kg de componente activo son llenados del modo habitual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 20 mg del componente activo.

#### Ejemplo H: Ampollas

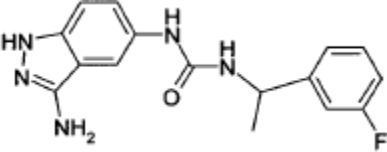
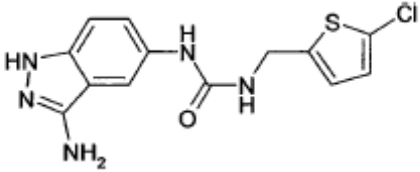
## ES 2 537 195 T3

Una solución de 1 kg de un componente activo acorde 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 componente activo.



## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos seleccionados del grupo

Nº	Nombre/ Fórmula estructural
"A1"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(3-metoxi-bencil)-urea
"A2"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(3-hidroxi-bencil)-urea
"A3"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(3-fluor-bencil)-urea
"A4"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(3-cloro-bencil)-urea
"A5"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-[(R,S)-1-(3-fluorfenil)-etil]-urea 
"A5a"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-[(R)-1-(3-fluorfenil)-etil]-urea
"A5b"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-[(S)-1-(3-fluorfenil)-etil]-urea
"A6"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-[(R,S)-1-(3-aminofenil)-etil]-urea
"A7"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-[(R)-1-(3-metoxifenil)-etil]-urea
"A8"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(2,5-di-fluor-bencil)-urea
"A9"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(3,4-di-fluor-bencil)-urea
"A10"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(3,5-di-metoxibencil)-urea
"A11"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(3-bromo-bencil)-urea
"A12"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-[(R,S)-1-(3-cloro-4-fluor-fenil)-etil]-urea
"A13"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(5-bromo-tiofen-2-ilmetil)-urea 
"A14"	1-(3-amino-6-etoxi-7-fluor-1H-indazol-5-il)-3-(3-fluor-bencil)-urea
"A15"	1-(3-amino-7-fluor-6-hidroxi-1H-indazol-5-il)-3-(3-fluor-bencil)-urea
"A16"	1-(3-amino-6-etoxi-7-fluor-1H-indazol-5-il)-3-(3-cloro-bencil)-urea
"A17"	1-(3-amino-6-etoxi-7-fluor-1H-indazol-5-il)-3-(3-cloro-4-fluor-bencil)-urea
"A18"	1-(3-amino-6-etoxi-7-fluor-1H-indazol-5-il)-3-(3-metoxi-bencil)-urea

Nº	Nombre/ Fórmula estructural
"A19"	1-(3-amino-6-etoxi-7-fluor-1H-indazol-5-il)-3-[(S)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-urea
"A20"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-[2-(3-metoxifenil)-etil]-urea
"A21"	1-[3-(3-cloro-benzoil-amino)-1H-indazol-5-il]-3-(2,5-difluor-bencil)-urea
"A22"	1-[3-(3-cloro-benzoil-amino)-1H-indazol-5-il]-3-(3-metoxi-bencil)-urea
"A23"	1-[3-(3-bromo-benzoil-amino)-6-etoxi-7-fluor-1H-indazol-5-il]-3-(3-fluor-bencil)-urea
"A24"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(3,4,5-trimetoxibencil)-urea
"A25"	1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-3-(3-cloro-4-metoxibencil)-urea

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

- 5 2. Medicamentos que contienen al menos 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, así como eventualmente vehículos y/o adyuvantes.
- 10 3. Utilización de compuestos según la reivindicación 1, así como de sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier 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, y para el tratamiento de tinnitus.
- 15 4. Utilización según la reivindicación 3, donde la diabetes consiste en diabetes mellitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, angiopatía diabética y microangiopatía.
5. Utilización según la reivindicación 3, donde las enfermedades cardiovasculares consisten en fibrosis cardíacas después de un infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca y arterioesclerosis.
- 20 6. Utilización según la reivindicación 3, donde las enfermedades renales consisten en esclerosis glomerular, nefrosclerosis, nefropatía y alteración en la excreción de electrolitos.
7. Utilización según la reivindicación 3, 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, formación de cicatrices y enfermedad de Alzheimer.