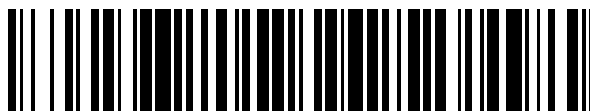


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 444**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/12** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**A61K 31/4245** (2006.01)

**A61K 31/4196** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2008 E 08748994 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2155728**

54 Título: **Derivados de indazol heterocíclicos**

30 Prioridad:

**14.05.2007 DE 102007022565**

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

**16.10.2015**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KLEIN, MARKUS y  
BEIER, NORBERT**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 548 444 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 indazol heterocíclicos

**Antecedentes de la invención**

5 La invención se basó en el objetivo de encontrar compuestos nuevos con propiedades valiosas, en particular aquellos que pueden utilizarse para la obtención de fármacos.

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

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

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

15 En detalle la presente invención se refiere a compuestos que inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales de SGK, a composiciones que contienen estos compuestos, así como a procedimientos para su uso para el tratamiento de enfermedades y afecciones debidas a SGK como 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 tras infarto de miocardio, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca, arteriosclerosis) y enfermedades renales (por ejemplo glomeruloesclerosis, nefroesclerosis, nefritis, nefropatía, alteración de la excreción de electrolitos), en general en cualquier tipo de fibrosis y procesos inflamatorios (por ejemplo cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, pancreatitis fibrosante, reumatismo y artrosis, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis actínica, esclerodermatitis, fibrosis quística, cicatrización, enfermedad de Alzheimer).

20 Los compuestos según la invención también pueden inhibir el crecimiento de células tumorales y metástasis tumorales y por ello son adecuados para la terapia antitumoral.

Los compuestos según la invención también se usan en el tratamiento de la úlcera péptica, en particular en formas, que se desencadenan por estrés.

30 Los compuestos según la invención se usan además para el tratamiento de coagulopatías, como por ejemplo disfibrinogenemia, hipoproconvertinemia, hemofilia B, deficiencia de Stuart-Prower, déficit de complejo de protrombina, coagulopatía de consumo, hiperfibrinólisis, inmunocoagulopatía o coagulopatías complejas, como también en caso de excitabilidad neuronal, por ejemplo epilepsia. Los compuestos según la invención también pueden utilizarse de manera terapéutica en el tratamiento de un glaucoma o catarata.

35 Los compuestos según la invención se usan además en el tratamiento de infecciones bacterianas así como en una terapia antiinfecciosa. Los compuestos según la invención también pueden utilizarse de manera terapéutica para aumentar la capacidad de aprendizaje y la concentración. Además los compuestos según la invención actúan en contra del envejecimiento celular y del estrés y aumentan por tanto la esperanza de vida y la buena forma física en la vejez.

Los compuestos según la invención se usan además en el tratamiento de acúfenos.

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

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

En particular presentan propiedades inhibitoras de SGK.

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

El objeto de la presente invención son por ello compuestos según la invención como fármacos y/o principios activos de fármacos en el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas y el uso de compuestos según la invención para la obtención de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas como también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas que comprende la administración de uno o más compuestos según la invención a un paciente que necesita una administración de este tipo.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, especialmente seres humanos; animales roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, ganado vacuno, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son de interés para los ensayos experimentales, poniendo a disposición un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

Para la identificación de una ruta de transmisión de señales y para comprobar las interacciones entre diferentes rutas de transmisión de señales, diferentes científicos desarrollaron modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo modelos de cultivos celulares (por ejemplo Khwaja *et al.*, EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo White *et al.*, Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Para la determinación de determinadas etapas en la cascada de transmisión de señales pueden utilizarse compuestos que interaccionan entre sí para modular la señal (por ejemplo Stephens *et al.*, Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos según la invención también pueden utilizarse como reactivos para someter a prueba las rutas de transmisión de señales dependientes de cinasa en animales y/o modelos de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

La medición de la actividad cinasa es una técnica muy conocida para el experto. En la bibliografía se describen sistemas de prueba genéricos para la determinación de la actividad de cinasa con sustratos, por ejemplo histona (por ejemplo Alessi *et al.*, FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o la proteína básica de la mielina (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Para la identificación de inhibidores de cinasa están a disposición diferentes sistemas de ensayo. En el ensayo de proximidad de centelleo (Sorg *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y el ensayo Flashplate se mide la fosforilación radiactiva de una proteína o péptido como sustrato con  $\gamma$ ATP. En caso de existir una unión inhibidora no puede comprobarse una señal radiactiva o puede comprobarse una señal radiactiva reducida. Además, como procedimientos de ensayo son útiles las tecnologías de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia con resolución en el tiempo homogénea (HTR-FRET) y de polarización de fluorescencia (FP) (Sills *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros procedimientos de ensayo ELISA no radiactivos utilizan fosfo-anticuerpos (fosfo-Ac) específicos. El fosfo-Ac se une sólo al sustrato fosforilado. Esta unión puede comprobarse con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa mediante quimioluminiscencia (Ross *et al.*, Biochem. J., 2002, 366, 977-981).

#### Estado de la técnica

En el documento WO 00/62781 se describe el uso de fármacos que contienen inhibidores de cinasa humana H-SGK regulada por el volumen celular.

Por los documentos WO 2006/044860 y WO 2005056550 se conocen otros derivados de indazol heterocíclicos para el tratamiento de diabetes y/o carcinosis.

En el documento US 2005090529 se dan a conocer otros derivados de indazol para el tratamiento de retinopatía diabética.

En el documento WO2005023761 se describen otros derivados de indazol como inhibidores de citocina.

En los documentos US 2006004043 y US 2005107386 se describen a su vez otros derivados de indazol entre otros para luchar contra el cáncer.

En el documento WO 2005000813 se dan a conocer otros derivados de indazol para el tratamiento de tumores, en el documento WO 2004060318 para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Por el documento WO2004052280 se conocen otros compuestos heterocíclicos para el tratamiento de tumores.

Además, en el documento EP 328200 se dan a conocer otros heterociclos para el tratamiento de enfermedades psicóticas.

En el documento WO 03/064397 se describen otros derivados de indazol como inhibidores de proteína cinasa.

En *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 13 (2003) 3059-3062 J. Witherington *et al.* describen la obtención de otros derivados de indazol. En el documento WO 2003097610 se describen otros derivados de indazol como inhibidores de cinasa.

- 5 En el documento WO 2003051847 se dan a conocer otros derivados de indazol como inhibidores de GSK-3.

La obtención de compuestos de indazol, que actúan como inhibidores de Rho-cinasa se conoce por el documento WO 2005035506.

La obtención de aminoindazoles, que actúan como inhibidores de la fosforilación de la proteína tau, se da a conocer en los documentos WO 2004062662, FR 2848554, WO 2004022544 y FR 2844267.

- 10 El uso de inhibidores de cinasa en la terapia antiinfecciosa se describe por C. Doerig en *Cell. Mol. Biol. Lett.* vol. 8, n.º 2A, 2003, 524-525.

El uso de inhibidores de cinasa en caso de obesidad se describe por N. Perrotti en *J. Biol. Chem.* 23 de marzo de 2001; 276(12):9406-9412.

- 15 En las siguientes referencias bibliográficas se sugiere y/o describe el uso de inhibidores de SGK en el tratamiento de enfermedades:

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

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

- 20 3: Fillon S, Klingel K, Warntges S, Sauter M, Gabrysch S, Pestel S, Tanneur V, Waldegger S, Zipfel A, Viebahn R, Haussinger D, Broer S, Kandolf R, Lang F. Expression of the serine/threonine kinase hSGK1 in chronic viral hepatitis. *Cell Physiol Biochem.* 2002; 12:47-54.

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

- 25 5: Mikosz CA, Brickley DR, Sharkey MS, Moran TW, Conzen SD. Glucocorticoid receptor-mediated protection from apoptosis is associated with induction of the serine/threonine survival kinase gene, sgk-1. *J Biol Chem.* 2001; 276:16649-54.

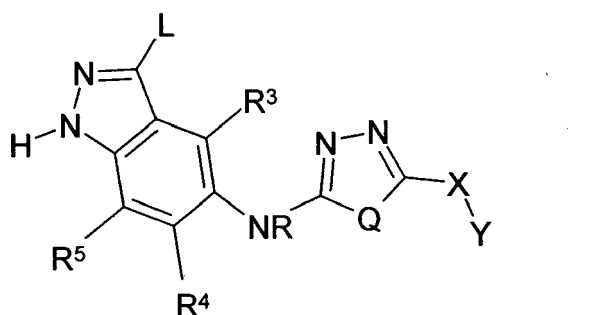
6: Zuo Z, Urban G, Scammell JG, Dean NM, McLean TK, Aragon I, Honkanen RE. Ser/Thr protein phosphatase type 5 (PP5) is a negative regulator of glucocorticoid receptor-mediated growth arrest. *Biochemistry.* 1999; 38:8849-57.

- 30 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.

- 35 8: M. Hertweck, C. Göbel, R. Baumeister: *C.elegans* SGK-1 is the critical component in the Akt/PKB cinasa complex to control stress response and life span. *Developmental Cell*, Vol. 6, 577-588, abril de 2004.

### Sumario de la invención

La invención se refiere a compuestos individuales según la reivindicación 1 abarcados por la fórmula I



en la que

L puede ser R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> o -(X)<sub>m</sub>R<sup>3</sup>,

Q O, NH o N-NH<sub>2</sub>,

5 R H o A,

X CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>C(OR<sup>9</sup>)R<sup>10</sup>, NR<sup>7</sup>, O, NR<sup>6</sup>CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CR<sup>7</sup>R<sup>9</sup>NR<sup>9</sup>, OCR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, OCR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>O, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, NR<sup>6</sup>CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>SO<sub>2</sub>, NR<sup>7</sup>CONR<sup>8</sup>, NR<sup>7</sup>CONR<sup>8</sup>CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, COCR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CONR<sup>7</sup>, CONR<sup>7</sup>CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, CONH<sub>2</sub>, NR<sup>7</sup>CR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>CONR<sup>10</sup>, NR<sup>7</sup>CO o NR<sup>7</sup>COCR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,

10 Y H, A, Ar o Het,

R<sup>1</sup> CR<sup>9</sup>=CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> o CR<sup>12</sup>=CR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>,

R<sup>2</sup> C≡CR<sup>12</sup> o C=C-Het,

15 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> en cada caso independientemente entre sí H, A, Hal, OH, OA, -[C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Ar, -[C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>]<sub>n</sub>Het, OAr, 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>,

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> en cada caso independientemente entre sí H o A,

R<sup>11</sup> alquilo con 1-6 átomos de C, en el que 1-5 átomos de H pueden estar sustituidos por F,

20 R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> en cada caso independientemente entre sí H o Ar,

A, A' en cada caso independientemente entre sí alquilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con R<sup>3</sup>, =S, =NR<sup>7</sup> y/o =O (oxígeno carbonílico) con 1-10 átomos de C, en el que uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden estar sustituidos con O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, NR<sup>11</sup> y/o con grupos -CH=CH y/o también 1-7 átomos de H por F y/o Cl, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

25 Ar fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido una, dos, tres o cuatro veces con 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>,

30 Het puede ser un heterociclo con uno o dos núcleos saturado, insaturado o aromático con de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede estar sustituido una, dos o tres veces con 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 carbonílico),

35 Ar' puede ser fenilo no sustituido o sustituido una, dos, tres o cuatro veces con A, Hal, OH, OA, O-

fenilo, SH, SA, NH<sub>2</sub>, NHA, NAA', NH-fenilo, SOA, SO-fenilo, 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, CO-fenilo, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH-fenilo y/o SO<sub>2</sub>N(fenilo)<sub>2</sub>,

- 5 Het' un heterociclo con uno o dos núcleos saturado, insaturado o aromático con de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede estar sustituido una, dos o tres veces con 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 carbonílico),
- 10 m 0, 1, 2 ó 3,
- n 0, 1 ó 2,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

- 15 Son objeto de la invención los compuestos reivindicados de fórmula I y sus sales así como un procedimiento para la obtención de compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 así como sus solvatos, sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, caracterizados porque se liberan a partir de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante, sustituyendo un grupo protector de amino convencional mediante tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante por hidrógeno o liberando un grupo de amino protegido por un grupo protector convencional, y/o convirtiendo una base o ácido de fórmula I en una de sus sales.

- 20 Son objeto de la invención también los estereoisómeros (isómeros E, Z) así como los hidratos y solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden fijaciones de moléculas de disolvente inertes a los compuestos, que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Solvatos son por ejemplo mono o dihidratos o alcoholatos.

Por derivados farmacéuticamente útiles se entienden, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención.

- 25 La expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano, que busca o pretende, por ejemplo, un investigador o médico.

Además la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente, que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente:

- 30 tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado patológico, de una afección, de una alteración o de efectos secundarios o también la disminución en la progresión de una enfermedad, de una afección o de una alteración.

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

- 35 Son objeto de la invención también mezclas de los compuestos según la invención, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros o enantiómeros por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. A este respecto se trata de manera especialmente preferible de mezclas de compuestos estereoisoméricos, en particular los compuestos según la invención están presentes como racemato.

Para todos los restos, que aparecen repetidas veces, se aplica que sus significados son independientes entre sí.

- 40 Anteriormente y a continuación los restos o parámetros L, Q, R, X, Y, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados indicados en fórmula I, en caso de que no se indique expresamente otra cosa.

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

- 45

A significa de manera muy especialmente preferible alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

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

- 5 Ar significa por ejemplo fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-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-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metil-sulfonamido)-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-fenilo, o-, m- o p-carboximetoxi-fenilo, además preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilamino-fenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-tri-clorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.
- 10
- 15
- 20 Ar significa preferiblemente fenilo no sustituido o sustituido una, dos, tres o cuatro veces con A, Hal, OH, y/u OA, como por ejemplo o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-difluorofenilo o 3-cloro-4-fluoro-fenilo.

- Ar' significa preferiblemente 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-fluorofenilo, 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-fenilo, o-, m- o p-carboximetoxifenilo, además preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.
- 25
- 30
- 35

- Het significa, a pesar de sustituciones adicionales, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.
- 40
- 45

- Los restos heterocíclicos también pueden estar parcial o completamente hidrogenados. Por tanto, Het puede significar por ejemplo también 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidino, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidino, 2-, 3- o 4-morfolino, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazino, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluormetilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-
- 50
- 55

dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.

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

5 Het significa de manera especialmente preferible 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo o pirazinilo.

Het significa de manera muy especialmente preferible 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo.

10 Het' significa preferiblemente un heterociclo con un núcleo saturado, insaturado o aromático con de 1 a 2 átomos de N y/u O, que puede no estar sustituido o estar sustituido una, dos o tres veces con A, Hal, OH y/u OA.

En una forma de realización adicional Het' significa de manera especialmente preferible furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces con A, Hal, OH y/u OA.

15 L significa preferiblemente  $R^1$  o  $-(X)_mR^3$ , de manera especialmente preferible  $R^1$ , H, Hal, A,  $-[C(R^7)_2]_n$ Het o  $NR^7R^8$ , de manera muy especialmente preferible H, Cl, F o  $NH_2$ .

X significa preferiblemente  $CR^7R^8$ ,  $CR^7R^8CR^9R^{10}$ ,  $CR^7R^8C(OR^9)R^{10}$ ,  $NR^7$ , O,  $NR^6CR^7R^8$ ,  $CR^7R^8NR^9$ ,  $OCR^7R^8$ ,  $OCR^7R^8CR^9R^{10}$ ,  $CR^7R^8O$ ,  $CR^7R^8CR^9R^{10}$ ,  $NR^6CR^7R^8CR^9R^{10}$ ,  $CR^7R^8SO_2$ , CONHNH o  $NR^7COCR^8R^9$ .

20 X significa de manera especialmente preferible  $CH_2$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2$ ,  $CH_2CH(CH_3)$ ,  $CH_2CH(OH)$ , NH, O,  $NHCH_2$ ,  $NHCH(CH_3)$ ,  $CH(CH_3)NH$ ,  $CH_2NH$ ,  $OCH_2$ ,  $OCH_2CH_2$ ,  $CH(CH_3)O$ ,  $CH_2O$ ,  $CH_2CH_2O$ ,  $NHCH_2CH_2$ ,  $NHCH(CH_3)CH_2$ ,  $CH_2SO_2$  o CONHNH.

R significa preferiblemente H.

Q significa O, NH o N- $NH_2$ , de manera especialmente preferible O.

$R^1$  significa preferiblemente  $CH=CH_2$ ,  $CH=CHCH_3$  o  $CH=CH$ -fenilo.

$R^2$  significa preferiblemente  $C=CH$  o  $C=C$ -Het.

25  $R^3$  significa preferiblemente H, Hal, A o SAR.

$R^4$ ,  $R^5$  significan preferiblemente H.

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  significan preferiblemente, en cada caso independientemente entre sí H o  $R''$ .

$R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  significan de manera especialmente preferible, en cada caso independientemente entre sí H o  $CH_3$ .

30 m significa preferiblemente 0 ó 1, de manera especialmente preferible 0.

Los compuestos de fórmula I pueden tener uno o varios centros quirales y por tanto estar presentes en diferentes formas estereoisoméricas. La fórmula I abarca todas estas formas.

35 Los compuestos según la invención y también las sustancias de partida para su obtención se obtienen por lo demás según métodos en sí conocidos, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en textos convencionales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, edición Georg-Thieme, Stuttgart), concretamente en condiciones de reacción, que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. A este respecto también pueden emplearse variantes en sí conocidas, no mencionadas en este caso en más detalle.

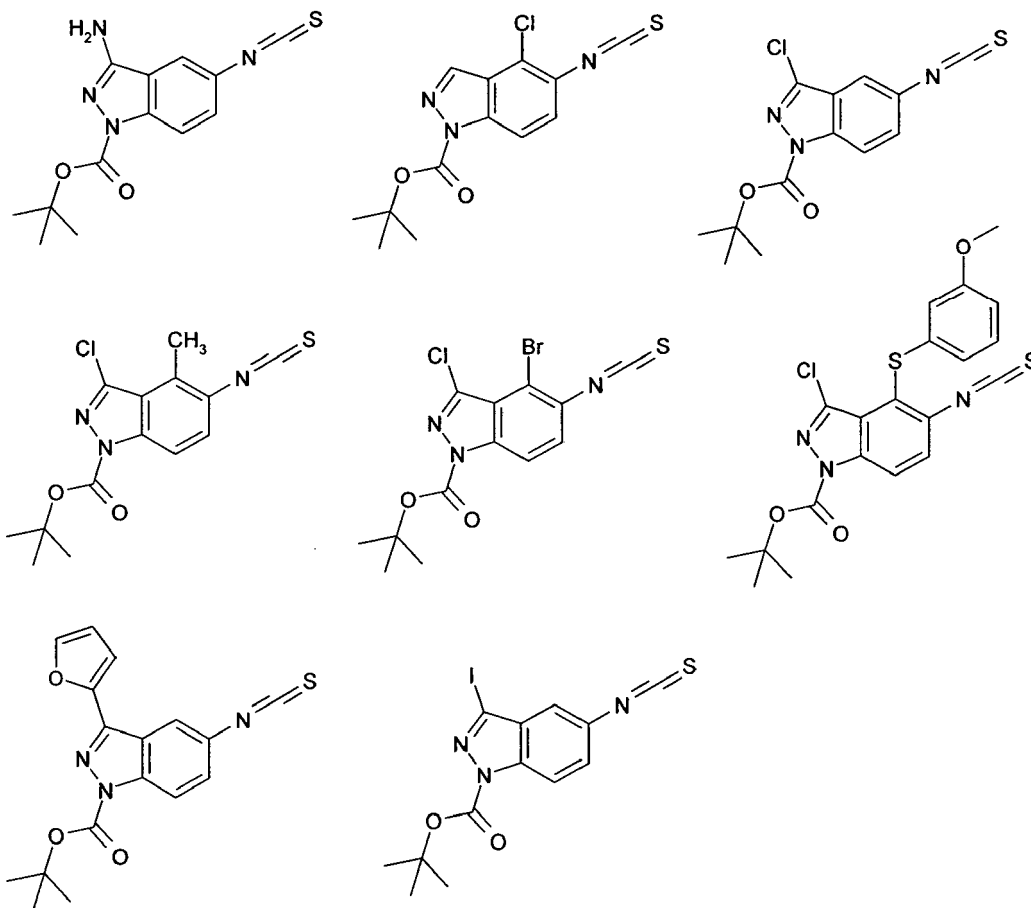
En caso deseado, las sustancias de partida pueden formarse también *in situ*, de modo que no se aíslan a partir de la mezcla de reacción, sino que inmediatamente se hacen reaccionar para dar los compuestos según la invención.

40 Los compuestos de partida son por regla general conocidos. En caso de que sean nuevos, podrán obtenerse sin embargo según métodos en sí conocidos.



Los isotiocyanatos utilizados (por ejemplo, ejemplo 1, método 1, etapa 1) pueden obtenerse según los métodos convencionales a partir de las aminas protegidas con BOC correspondientes, por ejemplo mediante reacción con tiofosgeno.

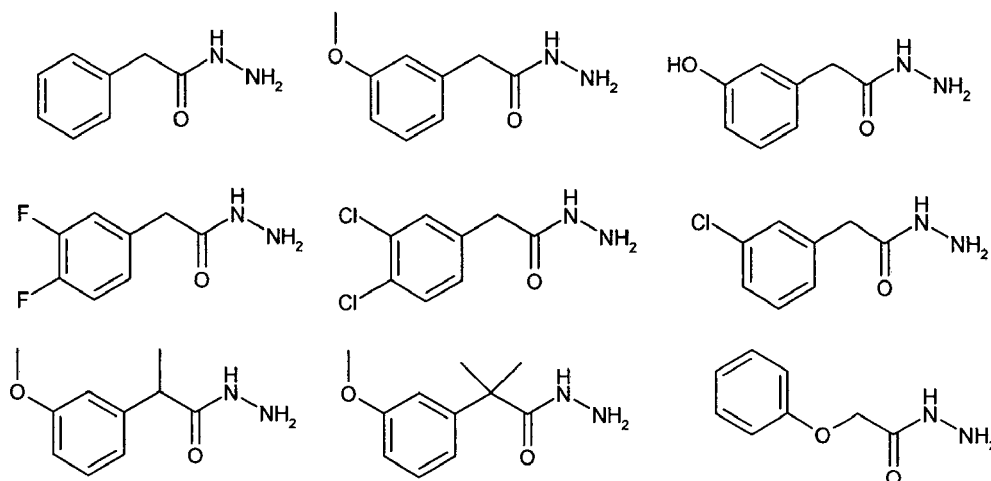
Ejemplos de isotiocyanatos, que se utilizan como eductos para los compuestos según la invención:

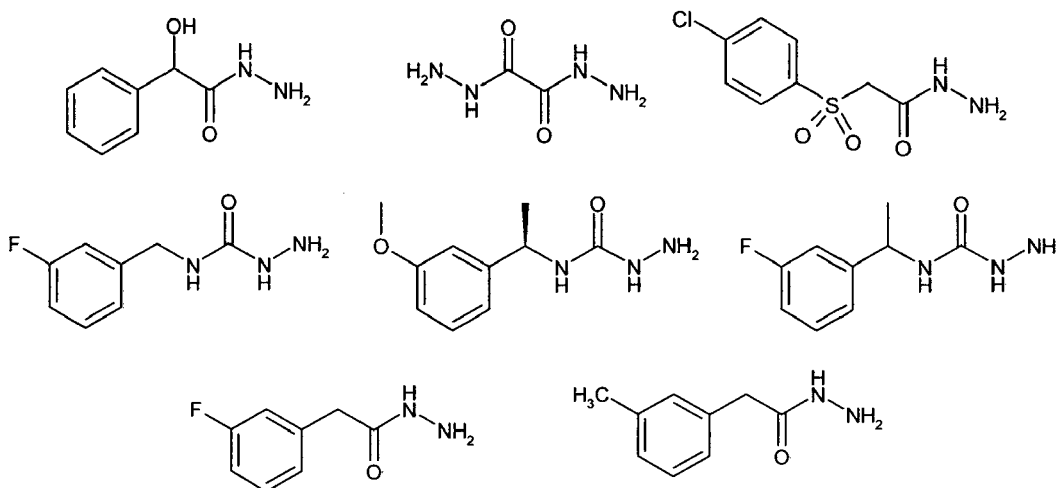


5

Las hidrazidas utilizadas (por ejemplo, ejemplo 1, método 1, etapa 1) pueden obtenerse según los métodos convencionales a partir de los ésteres correspondientes mediante reacción con hidrazina.

10 Ejemplos de hidrazidas, que se utilizan como eductos para los compuestos según la invención:





- 5 Los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 pueden obtenerse preferiblemente liberando compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 a partir de uno de sus derivados funcionales mediante tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante.

- 10 Sustancias de partida preferidas para la solvolisis o hidrogenólisis son aquellas que por lo demás corresponden a la fórmula I según la reivindicación 1, pero que en lugar de contener uno o varios grupos amino y/o hidroxilo libres, contienen grupos amino y/o hidroxilo protegidos correspondientes, preferiblemente aquellos que en lugar de un átomo de H, que está unido con un átomo N, llevan un grupo protector de amino, en particular aquellos que en lugar de un grupo HN llevan un grupo R'-N, en el que R' significa un grupo protector de amino, y/o aquellos que en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo llevan un grupo protector de hidroxilo, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I según la reivindicación 1, aunque en lugar de un grupo -COOH llevan un grupo -COOR", en la que R" significa un grupo protector de hidroxilo.
- 15 También pueden estar presentes varios grupos amino y/o hidroxilo, iguales o diferentes, en la molécula de la sustancia de partida. En caso de que los grupos protectores existentes sean diferentes entre sí, pueden separarse en muchos casos de manera selectiva.

- 20 La expresión "grupo protector de amino" es en general conocida y se refiere a grupos, que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero que pueden eliminarse fácilmente, después de que se haya realizado la reacción química deseada en otras partes de la molécula. Para este tipo de grupos son típicos en particular grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no sustituidos o sustituidos. Como los grupos protectores de amino se eliminan tras la reacción (o serie de reacciones) deseada, su tipo y tamaño por lo demás no es crítico; sin embargo se prefieren aquellos con 1-20, en particular 1-8 átomos de C. La expresión "grupo acilo" deberá entenderse en relación con el presente procedimiento en el sentido más amplio. Abarca grupos acilo derivados de ácidos sulfónicos o ácidos carboxílicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos así como en particular grupos alcóxicarbonilo, ariloxicarbonilo y sobre todo aralcoxicarbonilo. Ejemplos de este tipo de grupos acilo son alcanooilo como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanooilo como fenilacetilo; aroilo como benzoilo o toluilo; ariloxialcanooilo como POA; alcóxicarbonilo como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, BOC (terc-butiloxicarbonilo), 2-yodoetoxicarbonilo; aralquiloxicarbonilo como CBZ ("carbобензоило"), 4-metoxibenciloxicarbonilo, FMOC; arilsulfonilo como Mtr. Grupos protectores de amino preferidos son BOC y Mtr, además CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

- 35 La expresión "grupo protector de hidroxilo" también se conoce en general y se refiere a grupos, que son adecuados, para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, que sin embargo pueden eliminarse fácilmente, después de que se haya realizado la reacción química deseada en otras partes de la molécula. Para este tipo de grupos son típicos los grupos arilo, aralquilo o acilo no sustituidos o sustituidos, mencionados anteriormente, además también los grupos alquilo. La naturaleza y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no es crítico, porque vuelven a eliminarse después de la reacción o serie de reacciones químicas deseadas; se prefieren grupos con 1-20, en particular 1-10 átomos de C. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son entre otros bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, terc-butilo y acetilo, prefiriéndose especialmente bencilo y terc-butilo.

- 40 La liberación de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 a partir de sus derivados funcionales se consigue, según el grupo protector utilizado, por ejemplo con ácidos fuertes, convenientemente con TFA o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos inorgánicos fuertes como ácido tricloroacético o ácidos sulfónicos como ácido benceno o p-toluenosulfónico. La presencia de un disolvente inerte adicional es posible, pero no siempre necesaria. Como

disolvente inerte son adecuados preferiblemente los orgánicos, por ejemplo ácidos carboxílicos como ácido acético, éteres como tetrahidrofurano o dioxano, amidas como DMF, hidrocarburos halogenados como diclorometano, además también alcoholes como metanol, etanol o isopropanol, así como agua. Además se tienen en cuenta mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. TFA se utiliza preferiblemente en exceso sin adición de un disolvente adicional, ácido perclórico en forma de mezcla de ácido acético y ácido perclórico al 70% en la proporción 9:1. Las temperaturas de reacción para la separación se encuentran convenientemente entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°, preferiblemente se trabaja entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OBut y Mtr pueden separarse por ejemplo preferiblemente con TFA en diclorometano o con HCl de aproximadamente 3 a 5 N en dioxano a 15-30°, el grupo FMOC con una disolución de aproximadamente el 5 al 50% de dimetilamina, dietilamina o piperidina en DMF a 15-30°.

Grupos protectores que pueden eliminarse de manera hidrogenolítica (por ejemplo CBZ, bencilo o la liberación del grupo amidino a partir de su derivado de oxadiazol) pueden separarse por ejemplo mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo de un catalizador de metal noble como paladio, convenientemente sobre un vehículo como carbón). Como disolvente son adecuados, a este respecto, los indicados anteriormente, en particular por ejemplo alcoholes como metanol o etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis se realiza por regla general a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100° y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a 20-30° y 1-10 bar. Una hidrogenólisis del grupo CBZ se consigue, por ejemplo, con Pd/C a del 5 al 10% en metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) con Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

La separación de un éter se produce con métodos tales como los conocidos por el experto.

Un método estándar para la separación de éter, por ejemplo de un metil éter, es el uso de tribromuro de boro.

Grupos que pueden eliminarse de manera hidrogenolítica, por ejemplo la separación de un bencil éter, pueden separarse por ejemplo mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo de un catalizador de metal noble como paladio, convenientemente sobre un vehículo como carbón). Como disolvente son adecuados a este respecto los mencionados anteriormente, en particular por ejemplo alcoholes como metanol o etanol o amidas como DMF. La hidrogenólisis se realiza por regla general a temperaturas de entre aproximadamente 0 y 100° y presiones de entre aproximadamente 1 y 200 bar, preferiblemente a 20-30° y 1-10 bar.

Los ésteres pueden saponificarse 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 según la invención mencionados pueden utilizarse en su forma definitiva distinta a la de sal. Por otro lado la presente invención comprende también el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente inocuas, que pueden derivarse de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según las maneras de proceder conocidas en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 se obtienen en su mayor parte de manera convencional. Siempre que el compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 contenga un grupo ácido carboxílico, puede formarse una de sus sales adecuadas porque se hace reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos 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. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 también se encuentran entre ellos. Con determinados compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 pueden formarse sales de adición de ácido porque se tratan estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente inocuos, por ejemplo halógenuros de hidrógeno como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes como sulfato, nitrato o fosfato y similares así como sulfonatos de alquilo y monoarilo como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De manera correspondiente se encuentran entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo que sin

embargo no representa ninguna limitación.

Además, se cuentan entre las sales básicas de los compuestos según la invención sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, lo que sin embargo no representa ninguna limitación. Entre las sales mencionadas anteriormente se prefiere amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1, que derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente inocuas, se encuentran las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas evidentemente también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, 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 que sin embargo no representa ninguna limitación.

Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con contenido en nitrógeno, con agentes tales como halogenuros de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos dialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; halogenuros de alquilo (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como halogenuros de aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con sales de este tipo pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite.

Entre las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren se encuentran acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo que sin embargo no representa ninguna limitación.

Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula I según la reivindicación 1 se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, obteniéndose la sal de manera habitual. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de manera habitual. Las formas de bases libres se distinguen en cierto sentido de sus correspondientes formas de sal en cuanto a determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de bases libres.

Como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente inocuas de los compuestos de fórmula I según la reivindicación 1 se forman con metales o aminas tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, obteniéndose la sal de manera habitual. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de manera habitual. Las formas de ácidos libres se distinguen en cierto sentido de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas de ácidos libres.

Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente inocuas de este tipo, la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas de sal múltiples típicas se encuentran, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo que sin embargo no representa ninguna limitación.

En cuanto a lo indicado anteriormente se observa que por la expresión "sal farmacéuticamente inocua" en el presente contexto se entenderá un principio activo que contiene un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1 en forma de una de sus sales, particularmente cuando esta forma de sal le confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo u otra forma de sal del principio activo que se utilizó con anterioridad. La forma de sal farmacéuticamente inocua del principio activo también puede otorgarle a este principio activo sólo una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influir positivamente en la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Los compuestos según la invención de fórmula I según la reivindicación 1, debido a su estructura molecular, pueden ser quirales y de manera correspondiente pueden aparecer en diferentes formas enantioméricas. Por tanto, pueden estar presentes en forma racémica o en forma ópticamente activa.

Puesto que puede distinguirse la eficacia farmacéutica de los racematos o de los estereoisómeros de los compuestos según la invención, puede ser deseable utilizar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o bien ya los productos intermedios pueden dividirse en compuestos enantioméricos, con medidas químicas o físicas conocidas para el experto, o ya utilizarse como tales en la síntesis.

- 5 En el caso de aminas racémicas a partir de la mezcla mediante reacción con un agente de separación ópticamente activo, se forman diastereómeros. Como agentes de separación son adecuados, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, como las formas R y S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos N-protectados de manera adecuada (por ejemplo N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina) o los diferentes ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa una
- 10 separación de enantiómeros por cromatografía con ayuda de un agente de separación ópticamente activo (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato derivatizados quirales fijados sobre gel de sílice). Como eluyente son adecuados para ello mezclas de disolventes acuosas o alcohólicas como por ejemplo hexano/isopropanol/acetonitrilo por ejemplo en la proporción 82:15:3.
- 15 Es objeto de la invención además el uso de los compuestos y/o sus sales fisiológicamente inocuas para la obtención de un fármaco (preparación farmacéutica), en particular de manera no química. A este respecto pueden llevarse a una forma de dosificación adecuada junto con al menos un vehículo o excipiente sólido, líquido y/o semilíquido y dado el caso en combinación con uno o varios principios activos adicionales.

- 20 Son objeto de la invención además fármacos que contienen al menos un compuesto según la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como dado el caso vehículos y/o excipientes.

- 25 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Una unidad de este tipo puede contener por ejemplo de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, de manera especialmente preferible de 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, según el estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además tales formulaciones farmacéuticas pueden obtenerse
- 30 con un procedimiento conocido en general en el sector farmacéutico.

- 35 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral (incluyendo la vía bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Las formulaciones de este tipo pueden obtenerse con todos los procedimientos conocidos en el sector farmacéutico, juntando por ejemplo el principio activo con el o los vehículos o excipientes.

- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden administrarse como unidades separadas como, por ejemplo cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; disoluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

- 40 De esta manera, puede combinarse, por ejemplo, en la administración oral en forma de comprimido o cápsula el componente de principio activo con un vehículo inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente inocuo como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, etc. Se preparan polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico triturado de manera similar como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo puede estar presente un saborizante, un conservante,
- 45 un dispersante y un colorante.

- Las cápsulas se obtienen preparando una mezcla en polvo tal como se describió anteriormente y llenando con ella cubiertas de gelatina moldeadas. Pueden añadirse agentes de deslizamiento y lubricantes tales como, por ejemplo ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Asimismo puede añadirse un adyuvante de disolución o un solubilizante como, por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingesta de la cápsula.
- 50

- Además, en caso deseado o necesario, pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y adyuvantes de disolución adecuados así como colorantes a la mezcla. Entre los aglutinantes apropiados se encuentran almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, goma natural y sintética,
- 55 como por ejemplo goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, etc.

Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación se encuentran oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, etc. Entre los adyuvantes de disolución se encuentran, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana, etc. Los comprimidos se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla de polvo, granulándola o comprimiéndola en seco, añadiendo un lubricante y un adyuvante de disolución y comprimiendo todo para dar comprimidos. Se prepara una mezcla de polvo mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la disolución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla de polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o disoluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación la mezcla de polvo puede hacerse pasar por una máquina de preparación de comprimidos, formándose grumos de forma no homogénea que se rompen en granulados. Los granulados pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, para evitar que se peguen a los moldes de vertido de comprimidos. La mezcla lubricada se comprime entonces para dar comprimidos. Los compuestos según la invención pueden combinarse también con un vehículo inerte de flujo libre y a continuación comprimirse directamente para dar comprimidos sin realizar las etapas de granulación o compresión en seco. También puede haber una capa de protección transparente o no transparente compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes para poder diferenciar entre las diferentes unidades de dosificación.

Los líquidos orales, como por ejemplo una disolución, jarabes y elixires, pueden obtenerse en forma de unidades de dosificación, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden obtenerse disolviendo el compuesto en una disolución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se obtienen utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulgentes, como por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados y éter de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo esencia de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, etc.

Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral pueden incorporarse dado el caso en microcápsulas. La formulación también puede obtenerse de modo que se alargue o retarde la liberación, como por ejemplo mediante recubrimiento o inserción de material particulado en polímeros, cera, etc.

Los compuestos según la invención así como sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas, como por ejemplo vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos según la invención así como sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales también pueden suministrarse utilizando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales, a los que se acoplan las moléculas de unión. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de productos farmacéuticos específicos. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con restos palmitoilo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un producto farmacéutico, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(epsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto más prolongado, estrecho con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el principio activo puede suministrarse desde el parche por medio de iontoforésis, como se describe en general en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

Para tratamientos del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como ungüento o crema tópica. En caso de formulación para dar un ungüento, el principio activo puede utilizarse con una base de crema o bien de parafina o bien miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en el ojo pertenecen las gotas oftálmicas, estando el principio activo disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso.

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

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

- 5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las que la sustancia portadora es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspira el rapé, es decir mediante inhalación rápida por las vías nasales desde un recipiente con el polvo, que se sujeta muy cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora comprenden disoluciones de principio activo en agua o aceite.
- 10

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración mediante inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas, que pueden generarse por medio de diferentes tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

- 15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden administrarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización.

- A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral pertenecen las disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos, a través de las cuales la formulación pasa a ser isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis individual o múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado), de modo que sólo es necesario añadir el líquido portador estéril, por ejemplo agua con fines de inyección, directamente antes de su uso. Las disoluciones inyectables y las soluciones preparadas según la receta pueden obtenerse a partir de polvos, granulados y comprimidos estériles.
- 20

- 25 Se entiende que las formulaciones además de los componentes mencionados en particular anteriormente pueden contener otros agentes habituales en el sector con respecto al tipo respectivo de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

- Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención depende de una serie de factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del ser humano o animal, el estado patológico exacto, que requiere el tratamiento, así como de su grado de gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en última instancia la determina el médico o veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo una cantidad eficaz de un compuesto según la invención para el tratamiento se encuentra en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y de manera especialmente típica en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, para un mamífero adulto de 70 kg de peso la cantidad real por día se encontraría habitualmente entre 70 y 700 mg, pudiendo administrar esta cantidad como dosis individual por día o de manera más habitual en una serie de dosis parciales (como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o de un solvato de la misma puede determinarse como porcentaje de la cantidad eficaz del compuesto según la invención en sí misma. Puede suponerse que dosificaciones similares son adecuadas para el tratamiento de los demás estados de enfermedad mencionados anteriormente.
- 30
- 35
- 40

Son objeto de la invención además fármacos que contienen al menos un compuesto según la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos un principio activo de producto farmacéutico adicional.

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

- 45 (a) una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y
- (b) una cantidad eficaz de un principio activo de producto farmacéutico adicional.

- El conjunto contiene recipientes adecuados, tales como cajas o cartones, frascos individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede contener por ejemplo ampollas separadas, en las que en cada caso hay una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un principio activo de producto farmacéutico adicional disuelta o en forma liofilizada.
- 50

## USO

Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, en particular para el ser humano, en el tratamiento de enfermedades debidas a SGK.

5 La presente invención comprende el uso de los compuestos según la invención según la reivindicación 1 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la obtención de un fármaco para el tratamiento o la prevención de 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 tras infarto de miocardio, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca, arteriosclerosis) y enfermedades renales (por ejemplo glomeruloesclerosis, nefroesclerosis, nefritis, nefropatía, alteración de la excreción de electrolitos), en general en cualquier tipo de fibrosis y procesos inflamatorios (por ejemplo cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, pancreatitis fibrosante, reumatismo y artrosis, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis actínica, esclerodermatitis, fibrosis quística, cicatrización, enfermedad de Alzheimer).

Los compuestos según la invención también pueden inhibir el crecimiento de cáncer, células tumorales y metástasis tumorales y por ello son adecuados para la terapia antitumoral.

15 Los compuestos según la invención se usan además para el tratamiento de coagulopatías, como por ejemplo disfibrinogenemia, hipoproconvertinemia, hemofilia B, deficiencia de Stuart-Prower, déficit de complejo de protrombina, coagulopatía de consumo, hiperfibrinólisis, inmunocoagulopatía o coagulopatías complejas, como también en caso de excitabilidad neuronal, por ejemplo epilepsia. Los compuestos según la invención también pueden utilizarse de manera terapéutica en el tratamiento de un glaucoma o catarata.

20 Los compuestos según la invención se usan además en el tratamiento de infecciones bacterianas así como en una terapia antiinfecciosa. Los compuestos según la invención también pueden utilizarse de manera terapéutica para aumentar la capacidad de aprendizaje y la concentración.

25 Se prefiere el uso de compuestos según la reivindicación 1, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un fármaco para el tratamiento o la prevención de diabetes, obesidad, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedades cardiovasculares y enfermedades renales, en general en cualquier tipo de fibrosis y procesos inflamatorios, cáncer, células tumorales, metástasis tumorales, coagulopatías, excitabilidad neuronal, glaucoma, catarata, infecciones bacterianas así como en una terapia antiinfecciosa, para aumentar la capacidad de aprendizaje y la concentración, así como para el tratamiento y la profilaxis del envejecimiento celular y estrés.

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

En el caso de enfermedades cardiovasculares se trata preferiblemente de fibrosis cardíacas tras infarto de miocardio, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca y arteriosclerosis.

35 En el caso de enfermedades renales se trata preferiblemente de glomeruloesclerosis, nefroesclerosis, nefritis, nefropatía y alteración de la excreción de electrolitos.

En el caso de fibrosis y procesos inflamatorios se trata preferiblemente de cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, pancreatitis fibrosante, reumatismo y artrosis, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis actínica, esclerodermatitis, fibrosis quística, cicatrización, enfermedad de Alzheimer.

## ENSAYOS

40 Los compuestos según la invención descritos en los ejemplos se comprobaron en los ensayos descritos más abajo, y se encontró que presentan una acción inhibitoria de la cinasa. Por la bibliografía se conocen ensayos adicionales y podrían realizarse fácilmente por el experto (véase por ejemplo Dhanabal *et al.*, Cancer Res. 59:189-197; Xin *et al.*, J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu *et al.*, Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk *et al.*, Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone *et al.*, J. Natl. Cancer Inst. 52:413-427; Nicosia *et al.*, In Vitro 18:538-549).

45 La inhibición de la proteína cinasa SGK1 puede determinarse con el procedimiento de unión al filtro.

50 Anteriormente y a continuación todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos "procesamiento habitual" significa: En caso necesario se añade agua, en caso necesario, según la constitución del producto final, se ajustan valores de pH entre 2 y 10, se realiza una extracción con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se secan las fases orgánicas sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores de R<sub>f</sub> en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.



## ES 2 548 444 T3

Espectrometría de masas (EM): EI (ionización por bombardeo electrónico) M<sup>+</sup>  
FAB (*Fast Atom Bombardment*, bombardeo con átomos rápidos) (M+H)<sup>+</sup>  
ESI (*Electrospray Ionization*, ionización por Electrospray) (M+H)<sup>+</sup> (cuando no se indica otra cosa)

### Método de HPLC

A (polar): Sistema de Hewlett Packard serie HP 1100 con las siguientes características: fuente de iones: ES (*positive mode*, modo positivo), barrido 100-1000 m/z, tensión de fragmentación: 60 V, temperatura del gas: 300°C, DAD 220 nm, columna: Chromolith SpeedROD RP-18e, 50-4.6

5 Velocidad de flujo 2,4 ml/min

El fragmentador utilizado redujo tras DAD la velocidad de flujo para la EM a 0,75 ml/min

Disolvente A: agua + TFA al 0,1%

Disolvente B: acetonitrilo + TFA al 0,08%

Gradiente:

10 0,0 min el 5% de B

2,8 min el 100% de B

3,3 min el 100% de B

B:

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

15 Velocidad de flujo 2,4 ml/min

Disolvente A: agua + TFA al 0,1%

Disolvente B: acetonitrilo + TFA al 0,1%

Gradiente:

0,0 min el 4% de B

20 2,6 min el 100% de B

3,3 min el 100% de B

Abreviaturas:

DCM = diclorometano,

EE = éster etílico del ácido acético

25 PE = éter de petróleo

TA = temperatura ambiente

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

DMF = dimetilformamida

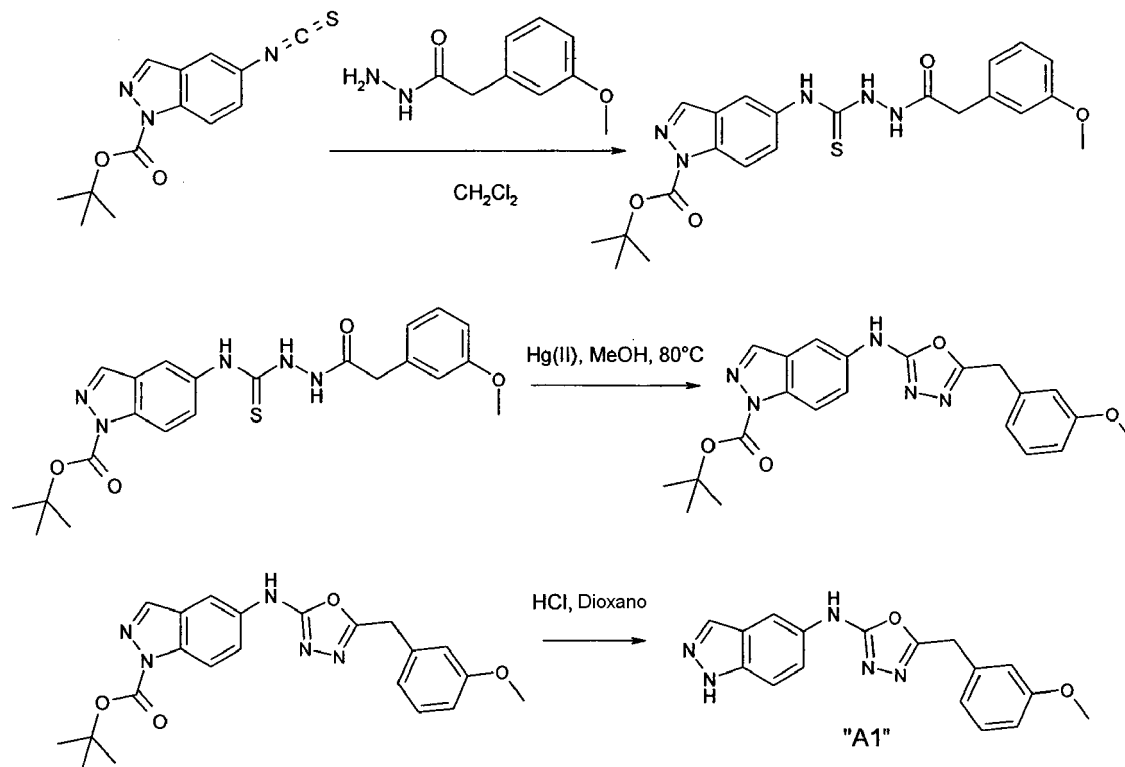
HOBT = 1-hidroxibenzotriazol

NCS = N-clorosuccinimida

TFA = ácido trifluoroacético

### Ejemplo 1

- 5 La obtención de 5-[5-(3-metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino]-1*H*-indazol ("A1") se produce de manera análoga al siguiente esquema (método 1)



#### 10 Etapa 1:

En un frasco con tapa de rosca cerrado se agitan 200 mg de éster terc-butílico del ácido 5-isotiocianato-indazol-1-carboxílico y 140 mg de hidrazida del ácido (3-metoxi-fenil)-acético en 10 ml de diclorometano a 50° de temperatura exterior durante 2 horas. Se concentra la disolución de reacción y se utiliza el producto de acoplamiento obtenido sin purificación adicional para la siguiente etapa. Se obtienen 330 mg de producto de acoplamiento (cuant.); EM-FAB (M+H<sup>+</sup>) = 456,7; R<sub>f</sub> (método polar): 1,99 min.

15

#### Etapa 2: Ciclación

En un frasco con tapa de rosca se agita una mezcla de 319 mg del producto de acoplamiento de la etapa 1 con 286 mg de acetato de mercurio (II) en 10 ml de metanol durante 1 hora a 80°. Tras el enfriamiento se filtra la mezcla de reacción sobre gel de sílice, se limpia posteriormente con metanol y se concentra el filtrado obtenido. Tras la purificación mediante cromatografía en columna (heptano/EE) se obtienen 250 mg de éster terc-butílico del ácido 5-[5-(3-metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino]-indazol-1-carboxílico (85%); EM-FAB (M+H<sup>+</sup>) = 422,7; R<sub>f</sub> (método polar): 2,21 min.

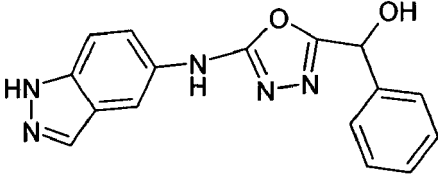
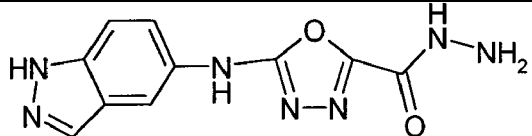
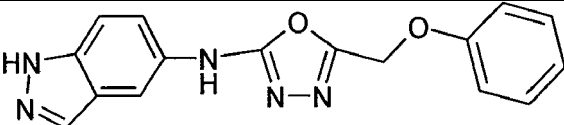
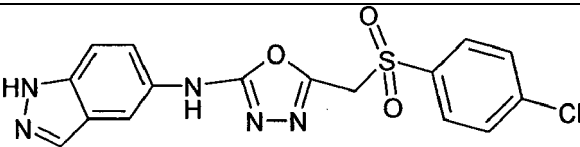
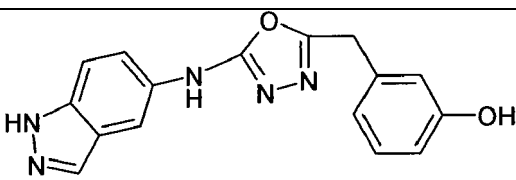
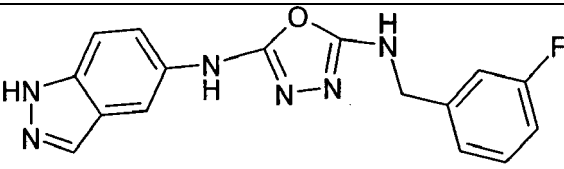
20

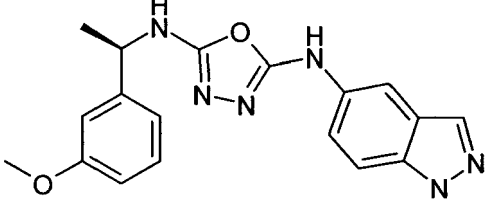
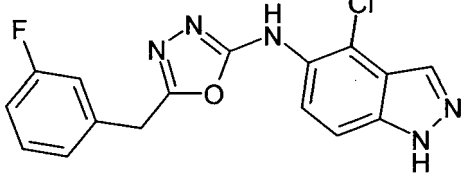
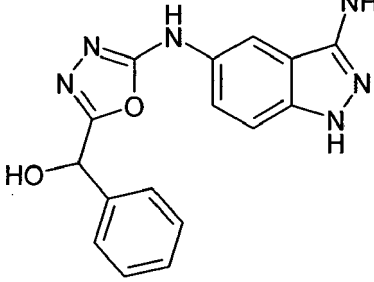
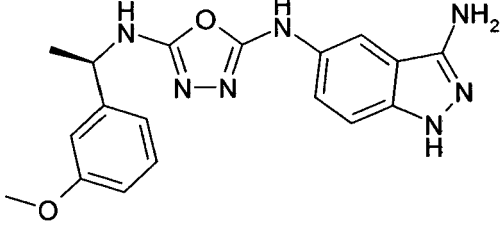
#### Etapa 3: Separación de Boc

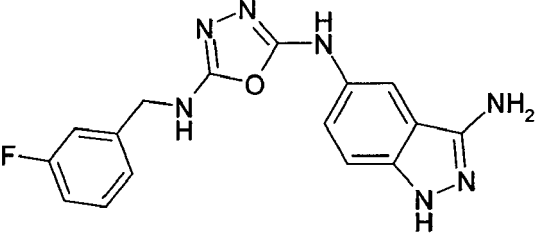
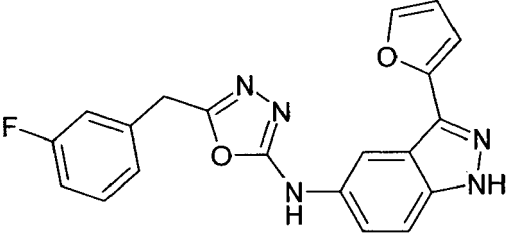
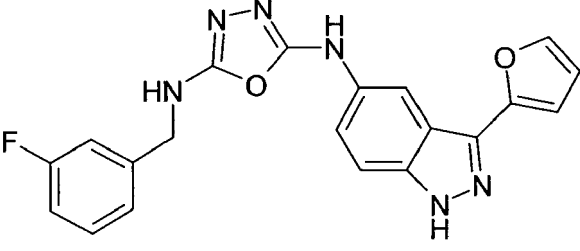
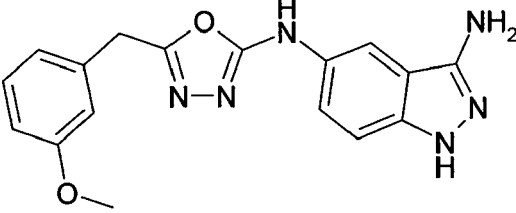
En un frasco con tapa de rosca se agitan 250 mg de éster terc-butílico del ácido 5-[5-(3-metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino]-indazol-1-carboxílico en 10 ml de HCl de 4 N en dioxano, hasta que el material de partida ha reaccionado por completo. Se concentra la disolución de reacción y se mezcla y aspira el residuo con acetato de etilo. Se obtienen 200 mg de clorhidrato de 5-[5-(3-metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino]-1*H*-indazol (94%); EM-FAB (M+H<sup>+</sup>) = 322,34; R<sub>f</sub> (método polar): 1,687 min.

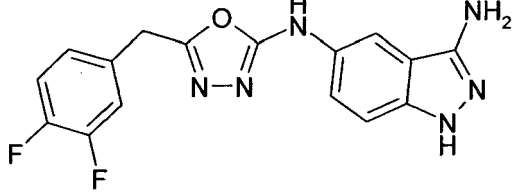
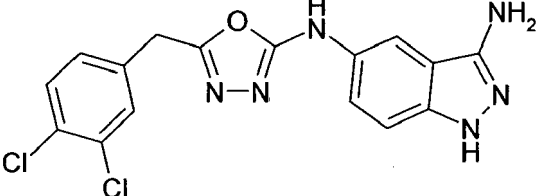
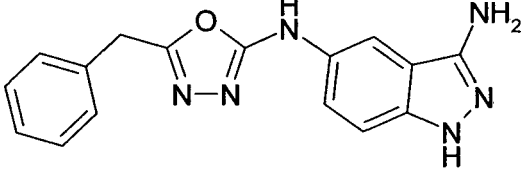
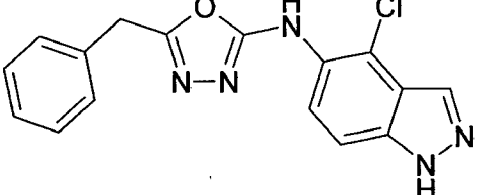
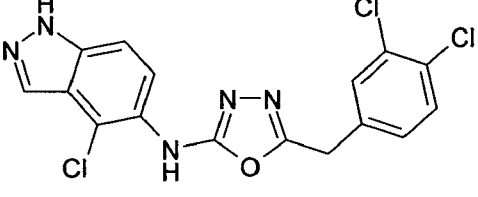
25

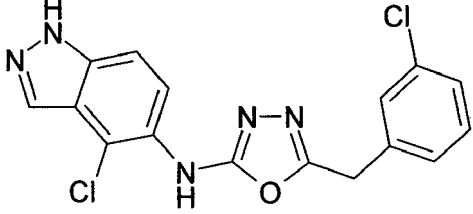
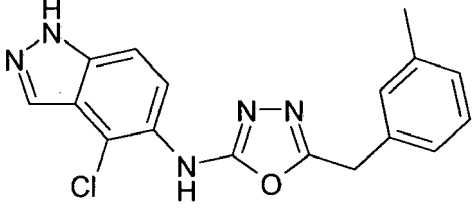
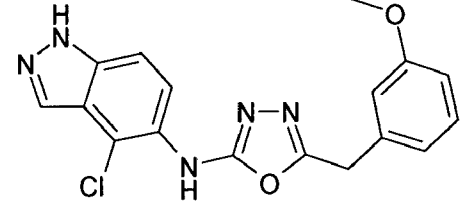
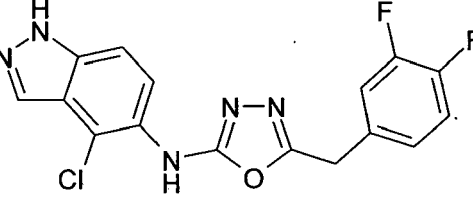
De manera análoga al método 1 se obtienen los siguientes compuestos

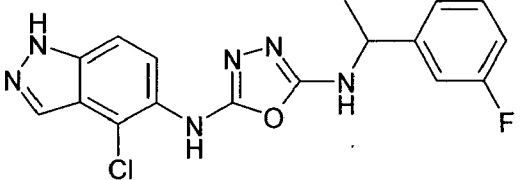
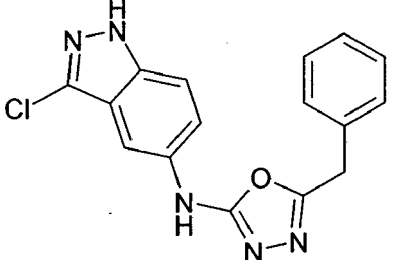
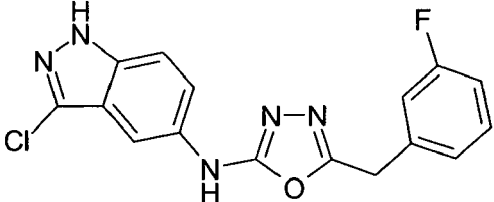
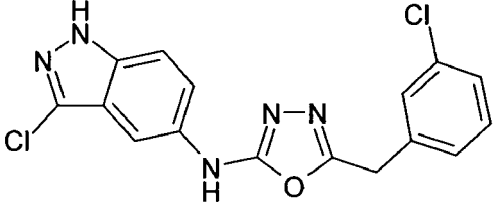
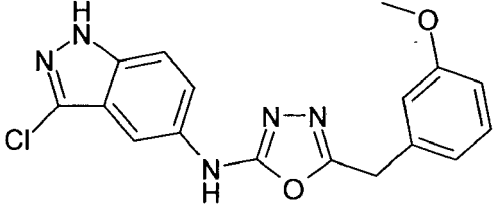
N.º	Fórmula estructural y/o nombre	M+H <sup>+</sup>	Rf [min] - HPLC, método polar
"A2"	 <p>[5-(1<i>H</i>-Indazol-5-ilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil-metanol</p>	308,31	1,423
"A3"	 <p>Hidrazida del ácido 5-(1<i>H</i>-indazol-5-ilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico</p>	260,23	1,255
"A4"	 <p>(1<i>H</i>-Indazol-5-il)-(5-fenoximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>	308,31	1,709
"A5"	 <p>[5-(4-Cloro-bencenosulfonilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]- (1<i>H</i>-indazol-5-il)-amina</p>	390,82	1,681
"A6"	 <p>3-[5-(1<i>H</i>-Indazol-5-ilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-fenol</p>	308,31	1,392
"A7"	 <p>Clorhidrato de N-(3-fluoro-bencil)-N'-(1<i>H</i>-indazol-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2,5-diamina</p>	325,32	1,53

N.º	Fórmula estructural y/o nombre	M+H+	Rf [min] - HPLC, método polar
"A8"	 <p data-bbox="400 589 916 645">N-(1<i>H</i>-indazol-5-il)-N'-[(R)-1-(3-metoxifenil)-etil]-[1,3,4]oxadiazol-2,5-diamina</p>	351,38	1,563
"A9"	<p data-bbox="368 678 948 734">Clorhidrato de N-(4-cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-N'-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-[1,3,4]oxadiazol-2,5-diamina</p>	385,83	1,698
"A10"	 <p data-bbox="384 981 932 1037">Clorhidrato de (4-cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[5-(3-fluorobencil)-1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>	344,75	1,816
"A11"	 <p data-bbox="392 1384 924 1440">Clorhidrato de [5-(3-amino-1<i>H</i>-indazol-5-ilamino)-1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil-metanol</p>	323,33	2,009
"A12"	 <p data-bbox="368 1731 951 1787">Clorhidrato de N5-[5-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etilamino]-1,3,4]oxadiazol-2-il]-1<i>H</i>-indazol-3,5-diamina</p>	366,40	2,146

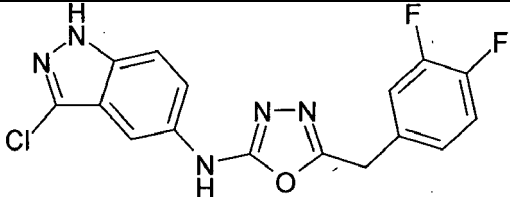
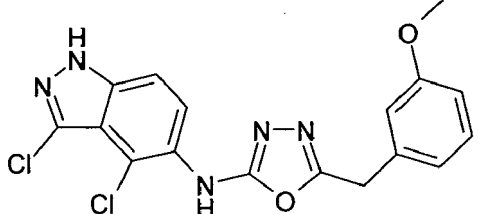
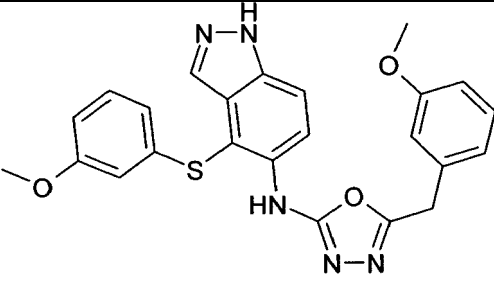
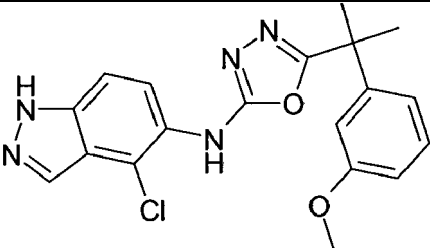
N.º	Fórmula estructural y/o nombre	M+H+	Rf [min] - HPLC, método polar
"A13"	 <p>Clorhidrato de N5-[5-(3-fluoro-bencilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol-3,5-diamina</p>	340,33	2,101
"A14"	 <p>Clorhidrato de [5-(3-fluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-(3-furan-2-il-1H-indazol-5-il)-amina</p>	376,36	2,115
"A15"	 <p>Clorhidrato de N-(3-fluoro-bencil)-N'-(3-furan-2-il-1H-indazol-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2,5-diamina</p>	391,38	2,009
"A16"	 <p>N5-[5-(3-Metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol-3,5-diamina</p>	337,35	1,735
<sup>1</sup> H-RMN (250 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] 11,26 (1H, s, a), 10,04 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,23-7,32 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,82-6,93 (3H, m), 5,17 (2H, s, a), 4,13 (2H, s), 3,75 (3H, s).			

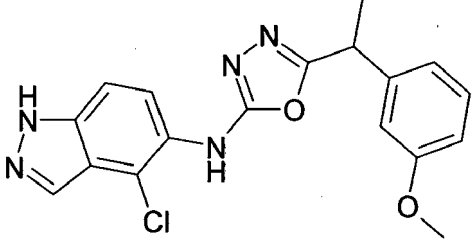
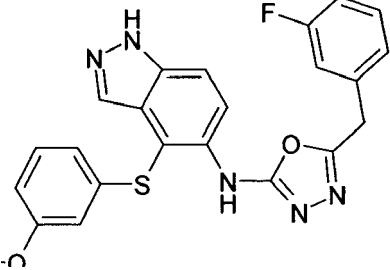
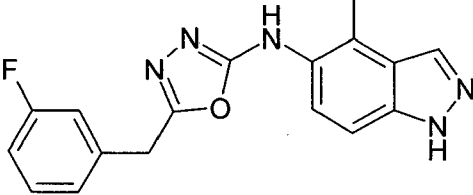
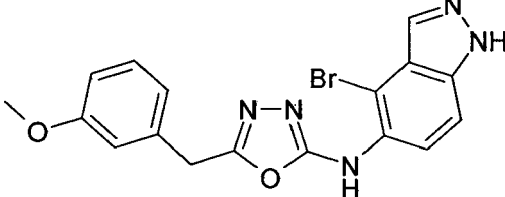
N.º	Fórmula estructural y/o nombre	M+H+	Rf [min] - HPLC, método polar
"A17"	 <p data-bbox="395 616 946 678">N5-[5-(3,4-Difluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol-3,5-diamina</p>	343,31	1,811
"A18"	 <p data-bbox="395 943 946 1005">N5-[5-(3,4-Dicloro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1H-indazol-3,5-diamina</p>	376,22	1,959
"A19"	 <p data-bbox="400 1234 938 1296">N5-(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-indazol-3,5-diamina</p>	307,33	1,69
"A20"	 <p data-bbox="371 1570 967 1632">(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(4-cloro-1H-indazol-5-il)-amina</p>	326,76	2,089
"A21"	 <p data-bbox="416 1883 927 1946">(4-Cloro-1H-indazol-5-il)-[5-(3,4-dicloro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>	395,65	2,372

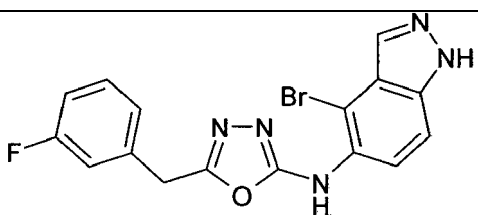
N.º	Fórmula estructural y/o nombre	M+H+	Rf [min] - HPLC, método polar
"A22"	 <p data-bbox="389 633 948 689">[5-(3-Cloro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-4-cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-amina</p>	361,20	2,217
"A23"	 <p data-bbox="437 958 901 1014">(4-Cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[5-(3-metil-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>	340,78	2,185
<sup>1</sup> H-RMN (250 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + TFA-d <sub>1</sub> ): δ [ppm] 8,13 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 8,9), 7,59 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,09-7,19 (3H, m), 4,14 (2H, s), 2,32 (3H, s).			
"A24"	 <p data-bbox="432 1373 908 1429">(4-Cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[5-(3-metoxibencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>	356,78	2,091
<sup>1</sup> H-RMN (250 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ [ppm] 13,38 (1 H, s, a), 9,69 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 8,9), 7,53 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,81-6,92 (3H, m), 4,11 (2H, s), 3,74 (3H, s).			
"A25"	 <p data-bbox="413 1787 927 1843">(4-Cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[5-(3,4-difluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>	362,74	2,144

N.º	Fórmula estructural y/o nombre	M+H+	Rf [min] - HPLC, método polar
"A26"	 <p data-bbox="391 600 949 660">N-(4-Cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-N'-[1-(3-fluoro-fenil)-etil]-[1,3,4]oxadiazol-2,5-diamina</p>	373,79	1,9
"A27"	 <p data-bbox="375 985 965 1041">(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(3-cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-amina</p>	326,76	1,899
"A28"	 <p data-bbox="430 1310 909 1366">(3-Cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[5-(3-fluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>	344,75	1,951
"A29"	 <p data-bbox="391 1635 949 1691">[5-(3-Cloro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-(3-cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-amina</p>	361,20	2,068
"A30"	 <p data-bbox="422 1960 917 2016">(3-Cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[5-(3-metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>	356,78	1,91



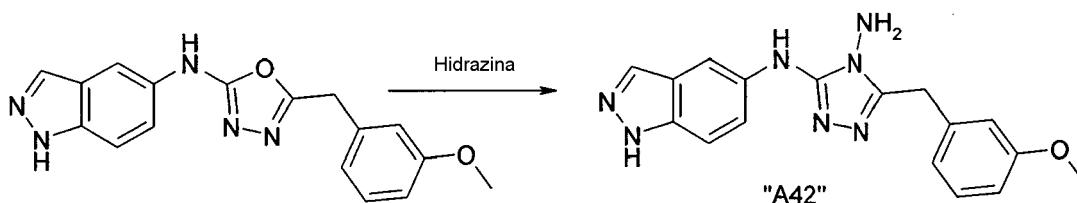
N.º	Fórmula estructural y/o nombre	M+H+	Rf [min] - HPLC, método polar
"A31"	 <p data-bbox="414 571 925 638">(3-Cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[5-(3,4-difluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>	362,74	1,988
"A32"	 <p data-bbox="414 907 925 974">(3,4-Dicloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[5-(3-metoxibencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>	391,23	2,02
"A34"	 <p data-bbox="375 1310 965 1377">[5-(3-Metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-[4-(3-metoxi-fenilsulfanil)-1<i>H</i>-indazol-5-il]-amina</p>	460,53	2,176
"A35"	 <p data-bbox="375 1668 965 1736">(4-Cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[5-[1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>	384,84	1,985

N.º	Fórmula estructural y/o nombre	M+H+	Rf [min] - HPLC, método polar
"A36"	 <p data-bbox="400 667 938 723">(4-Cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[5-[1-(3-metoxi-fenil)-etil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>	370,81	1,899
"A37"	 <p data-bbox="379 1070 959 1126">[5-(3-Fluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-[4-(3-metoxi-fenilsulfanil)-1<i>H</i>-indazol-5-il]-amina</p>	448,49	2,202
"A38"	 <p data-bbox="373 1395 963 1451">Clorhidrato de [5-(3-fluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-[4-(4-metil-1<i>H</i>-indazol-5-il)-amina</p>	360,79	1,698
"A39"	 <p data-bbox="379 1715 959 1771">Clorhidrato de (4-bromo-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[5-(3-metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>	401,23	1,843

N.º	Fórmula estructural y/o nombre	M+H <sup>+</sup>	R <sub>f</sub> [min] - HPLC, método polar
"A40"	 <p>Clorhidrato de (4-bromo-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[5-(3-fluorobencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>	389,20	1,87

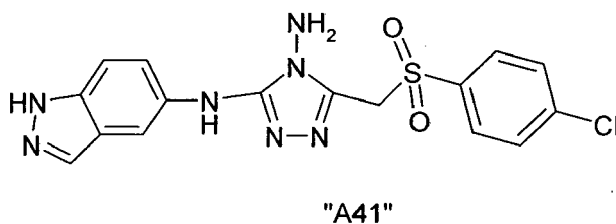
### Ejemplo 2

5 La obtención de N3-(1*H*-indazol-5-il)-5-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]triazol-3,4-diamina ("A42") se produce de manera análoga al siguiente esquema (**método 2**)



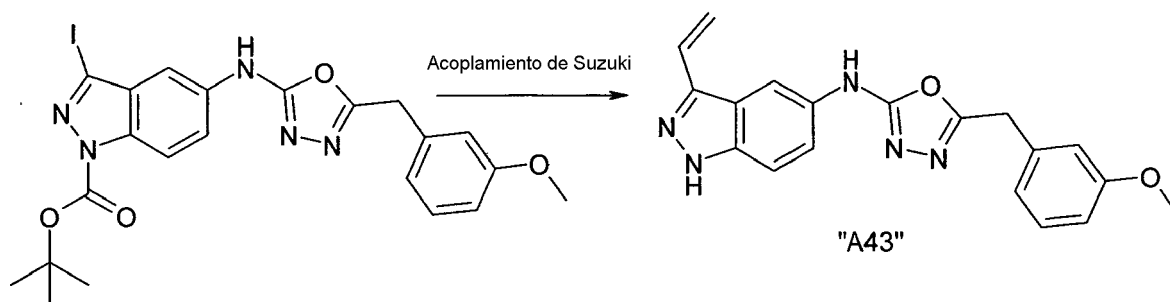
10 Se hace reaccionar una mezcla de 250 mg de éster terc-butílico del ácido 5-[5-(3-metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino]-indazol-1-carboxílico (obtenido según el método 1) y 90 mg de hidrazina en 4 ml de 1-butanol a 150° durante 30 min en el microondas. Se concentra la mezcla de reacción y se purifica mediante cromatografía en columna. Se obtienen 25 mg de "A42" (13%); EM-FAB (M+H<sup>+</sup>) = 336,37; R<sub>f</sub> (método polar): 1,211 min.

De manera análoga se obtiene el compuesto 5-(4-cloro-bencenosulfonilmetil)-N3-(1*H*-indazol-5-il)-[1,2,4]triazol-3,4-diamina ("A41"); EM-FAB (M+H<sup>+</sup>) = 404,85; R<sub>f</sub> (método polar): 1,45 min.

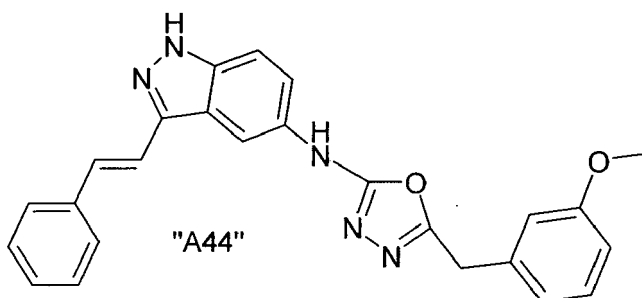


### Ejemplo 3

15 La obtención de [5-(3-metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(3-vinil-1*H*-indazol-5-il)-amina ("A43") se produce de manera análoga al siguiente esquema (**método 3**)

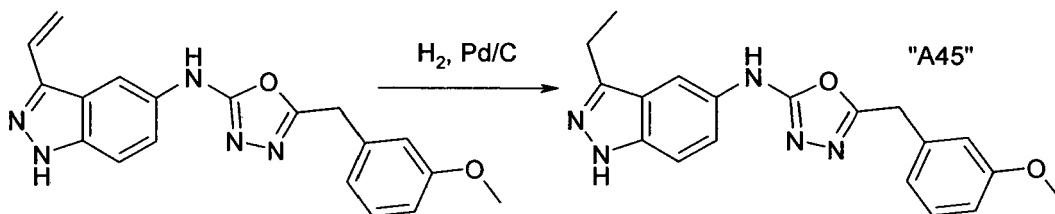


- 5 Se desgasifica repetidas veces una mezcla de 800 mg de éster terc-butílico del ácido 3-yodo-5-[5-(3-metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino]-indazol-1-carboxílico ("A33", obtenido según el método 1), 173 mg de éster dibutílico del ácido vinilborónico, 386 mg de hidróxido de bario (monohidratado), 173 mg de tetrakis(trifenil-fosfin)-paladio (0), 40 ml de dimetil éter de etilenglicol y 10 ml de agua y se inertiza con nitrógeno. Se agita la mezcla de reacción intensamente con nitrógeno a 100° de temperatura del baño durante 24 horas, tras el enfriamiento se vierte sobre agua y se extrae tres veces con éster del ácido acético. Se concentra la fase orgánica, se lava con agua, se seca y se concentra dando un residuo. En la reacción se separa ya el grupo protector. Tras la purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: heptano/EE) se obtiene "A43" (51%); EM-FAB (M+H<sup>+</sup>) = 348,38; R<sub>f</sub> (método polar): 1,854 min.
- 10 De manera análoga se obtiene el compuesto [5-(3-metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-[3-((E)-estiril)-1H-indazol-5-yl]-amina ("A44"); EM-FAB (M+H<sup>+</sup>) = 424,47; R<sub>f</sub> (método polar): 2,227 min.



#### Ejemplo 4

- 15 La obtención de (3-etil-1H-indazol-5-il)-[5-(3-metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina ("A45") se produce de manera análoga al siguiente esquema (**método 4**)



- 20 Se hidrogenan 150 mg de [5-(3-metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-[3-(3-vinil-1H-indazol-5-il)-1H-indazol-5-yl]-amina (como sal del ácido trifluoroacético, obtenida a partir de "A43") en 10 ml de metanol en presencia de 150 mg de Pd/C a temperatura ambiente. Se filtra y concentra la mezcla de reacción. Tras la purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: heptano/EE) se obtienen 50 mg de (3-etil-1H-indazol-5-il)-[5-(3-metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina (44%); EM-FAB (M+H<sup>+</sup>) = 350,39; R<sub>f</sub> (método polar): 1,836 min;

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 12,49 (1H, s, a), 10,21 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,41 (1H, d, J = 8,8), 7,32 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,28 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,88-6,92 (3H, m), 4,14 (2H, s), 3,75 (3H, s), 2,88 (2H, q, J = 7,7 Hz), 1,31 (3H, t, J = 7,7 Hz).

- 25 Los siguientes ejemplos se refieren a preparaciones farmacéuticas:

#### Ejemplo A: Viales para inyección

- 30 Se ajusta una disolución de 100 g de un principio activo según la invención y 5 g de hidrogenofosfato de disodio en 3 l de agua destilada dos veces con ácido clorhídrico 2 n a pH 6,5, se filtra de manera estéril, se introduce en viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se cierra de manera estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

#### Ejemplo B: Supositorios

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

#### Ejemplo C: Disolución

Se prepara una disolución a partir de 1 g de un principio activo según 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 destilada dos veces. Se ajusta a pH 6,8, se llena hasta 1 l y se esteriliza mediante radiación. Esta disolución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

5 **Ejemplo D: Ungüento**

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

**Ejemplo E: Comprimidos**

10 Se comprime una mezcla de 1 kg de principio activo, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de la manera habitual para dar comprimidos, de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

**Ejemplo F: Grageas**

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

**Ejemplo G: Cápsulas**

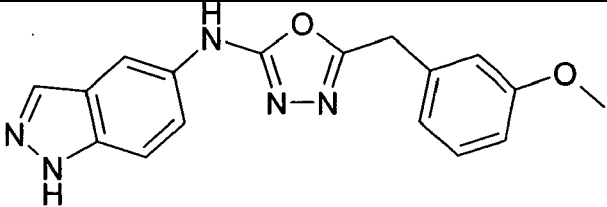
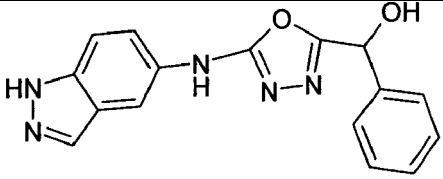
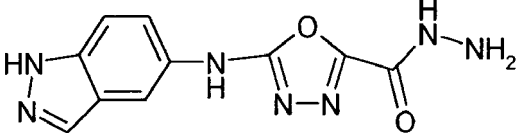
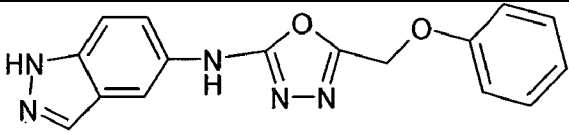
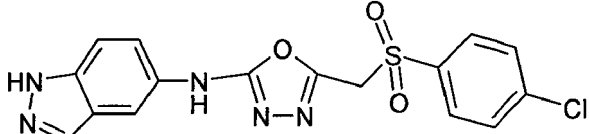
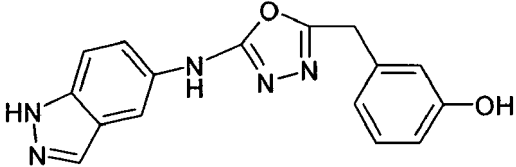
15 Se introducen 2 kg de principio activo de la manera habitual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

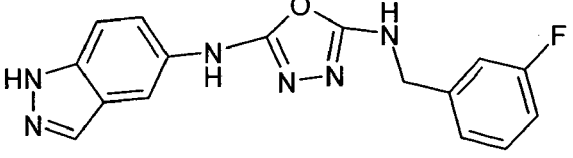
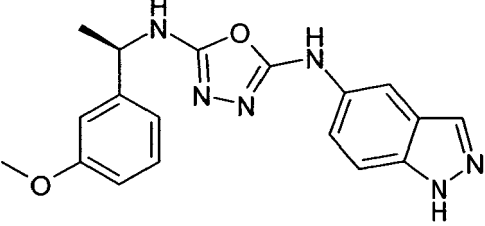
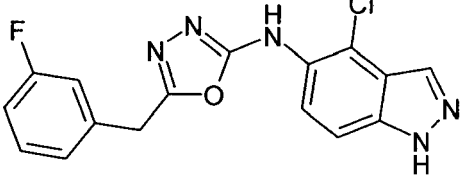
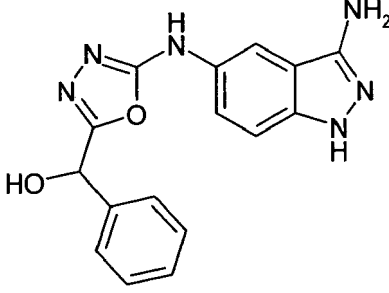
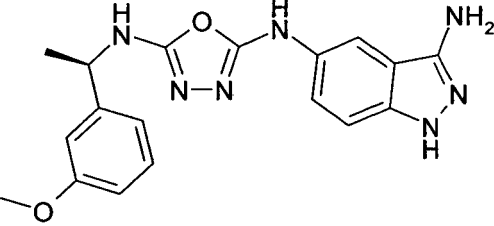
**Ejemplo H: Ampollas**

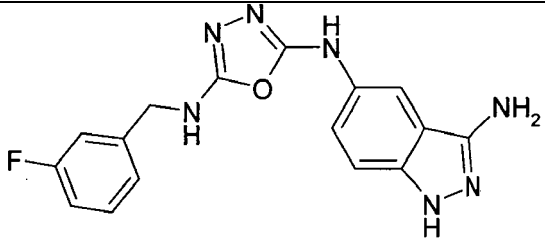
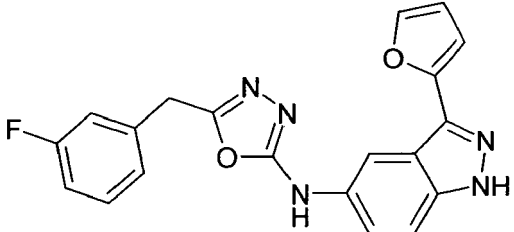
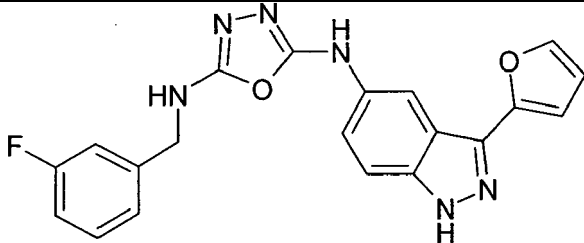
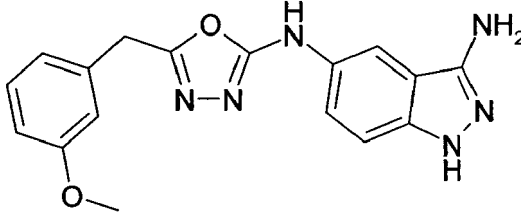
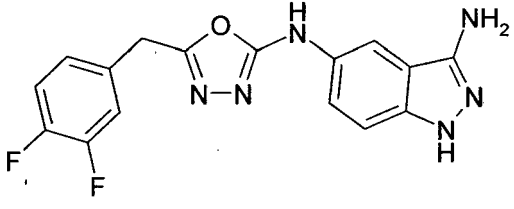
20 Se filtra de manera estéril una disolución de 1 kg de un principio activo según la invención en 60 l de agua destilada dos veces, se introduce en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se cierra de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

## REIVINDICACIONES

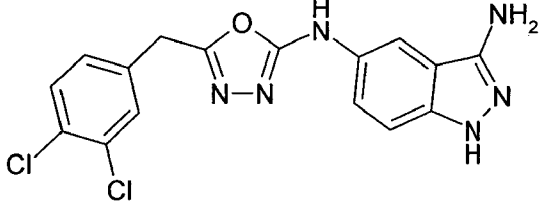
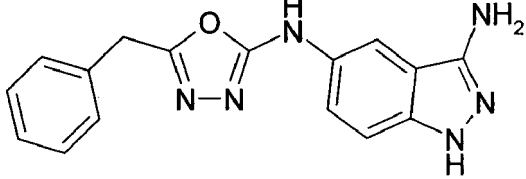
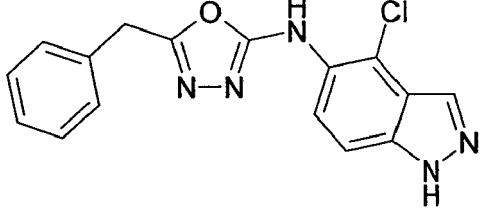
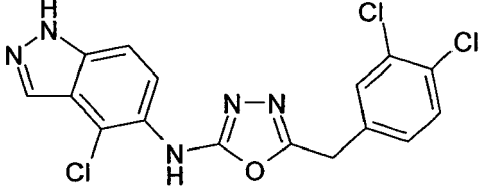
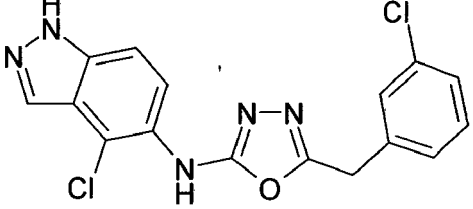
## 1. Compuestos seleccionados del grupo

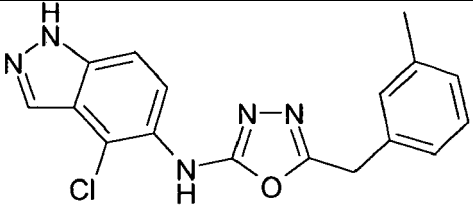
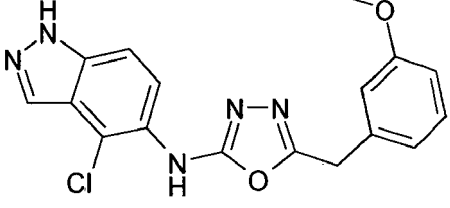
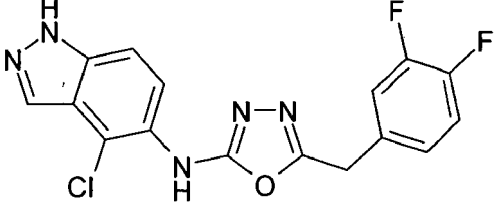
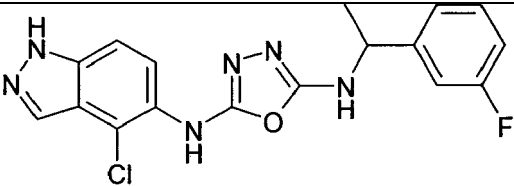
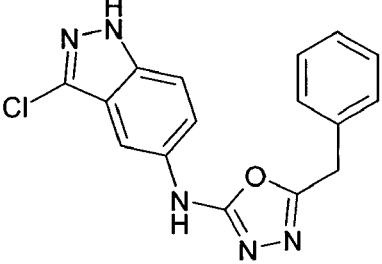
N.º	Fórmula estructural y/o nombre
"A1"	 <p data-bbox="539 680 1182 707">5-[5-(3-Metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino]-1<i>H</i>-indazol</p>
"A2"	 <p data-bbox="539 949 1182 976">[5-(1<i>H</i>-Indazol-5-ilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil-metanol</p>
"A3"	 <p data-bbox="464 1173 1257 1200">Hidrazida del ácido 5-(1<i>H</i>-indazol-5-ilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico</p>
"A4"	 <p data-bbox="549 1397 1171 1424">(1<i>H</i>-Indazol-5-il)-(5-fenoximetil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amina</p>
"A5"	 <p data-bbox="443 1630 1276 1657">[5-(4-Cloro-bencenosulfonilmetil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(1<i>H</i>-indazol-5-il)-amina</p>
"A6"	 <p data-bbox="549 1890 1171 1917">3-[5-(1<i>H</i>-Indazol-5-ilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilmetil]-fenol</p>

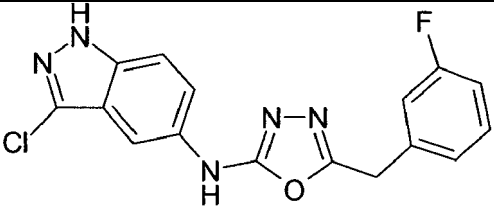
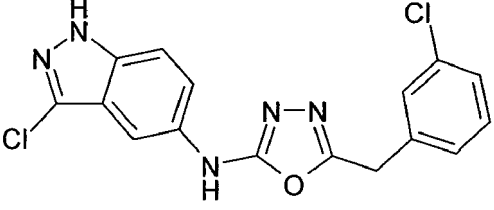
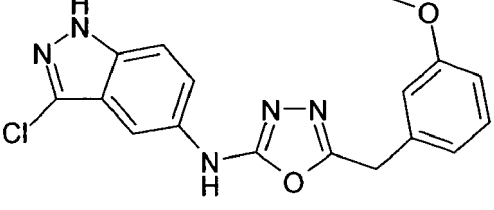
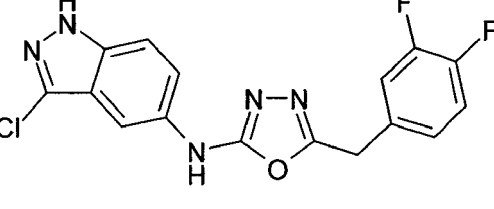
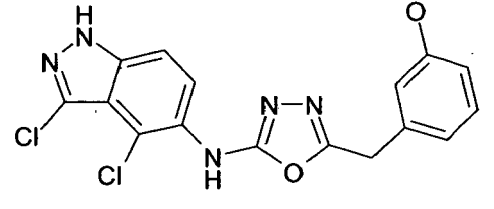
N.º	Fórmula estructural y/o nombre
"A7"	 <p data-bbox="422 577 1300 616">Clorhidrato de N-(3-fluoro-bencil)-N'-(1<i>H</i>-indazol-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2,5-diamina</p>
"A8"	 <p data-bbox="446 896 1276 929">N-(1<i>H</i>-Indazol-5-il)-N'-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-[1,3,4]oxadiazol-2,5-diamina</p>
"A9"	<p data-bbox="406 958 1316 992">N-(4-Cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-N'-[(R)-1-(3-metoxi-fenil)-etil]-[1,3,4]oxadiazol-2,5-diamina</p>
"A10"	 <p data-bbox="478 1232 1244 1265">(4-Cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[5-(3-fluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>
"A11"	 <p data-bbox="486 1612 1236 1646">[5-(3-Amino-1<i>H</i>-indazol-5-il-amino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-fenil-metanol</p>
"A12"	 <p data-bbox="406 1926 1316 1960">N5-{5-[(R)-1-(3-Metoxi-fenil)-etil-amino]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-1<i>H</i>-indazol-3,5-diamina</p>

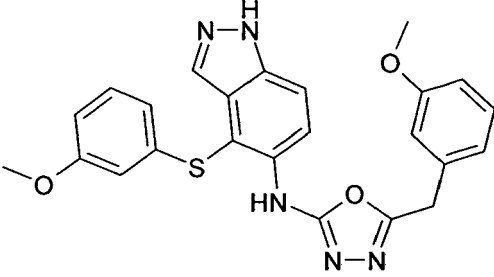
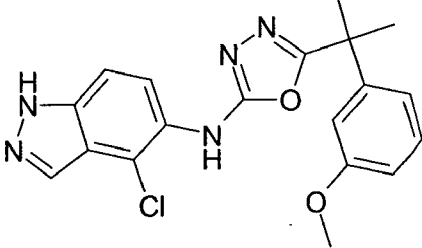
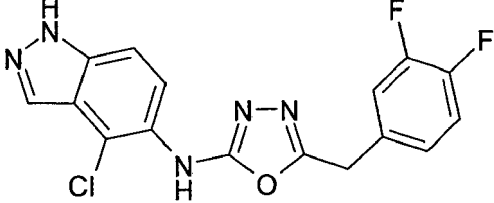
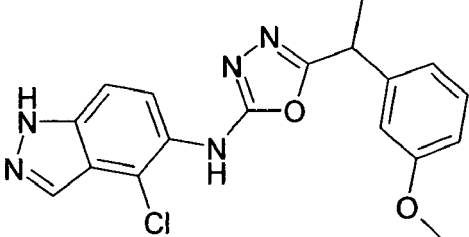
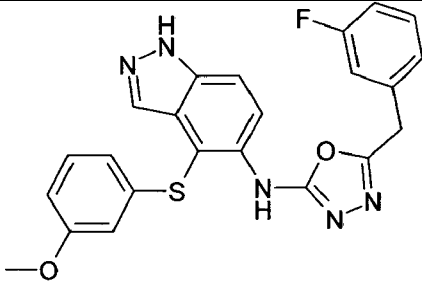
N.º	Fórmula estructural y/o nombre
"A13"	 <p data-bbox="459 622 1262 656">N5-[5-(3-Fluoro-bencilamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1<i>H</i>-indazol-3,5-diamina</p>
"A14"	 <p data-bbox="459 947 1262 981">[5-(3-Fluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-(3-furan-2-il-1<i>H</i>-indazol-5-il)-amina</p>
"A15"	 <p data-bbox="432 1283 1289 1317">N-(3-Fluoro-bencil)-N'-(3-furan-2-il-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[1,3,4]oxadiazol-2,5-diamina</p>
"A16"	 <p data-bbox="491 1592 1230 1626">N5-[5-(3-Metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1<i>H</i>-indazol-3,5-diamina</p>
"A17"	 <p data-bbox="480 1883 1246 1917">N5-[5-(3,4-Difluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1<i>H</i>-indazol-3,5-diamina</p>

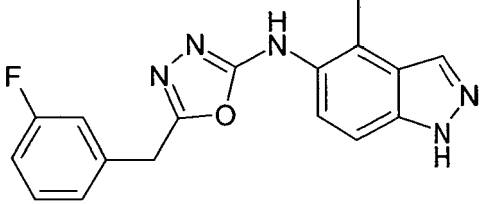
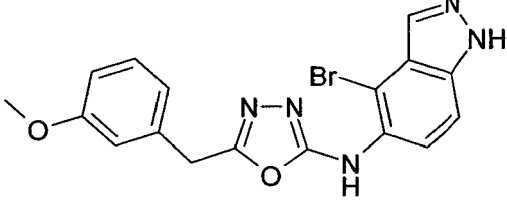
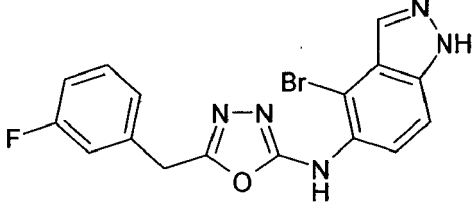
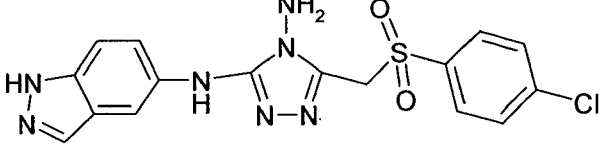
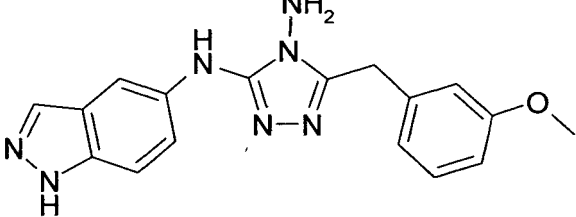


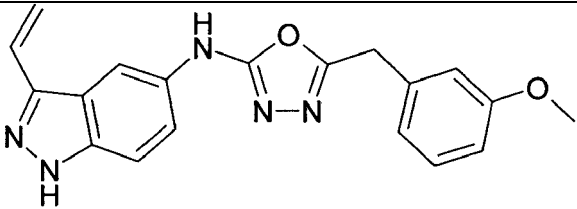
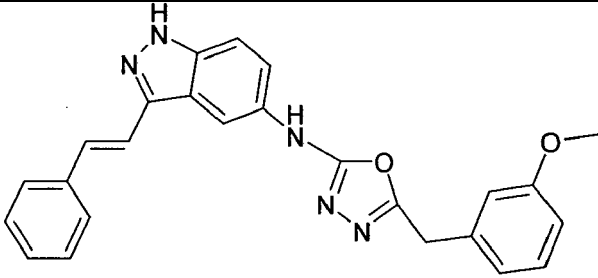
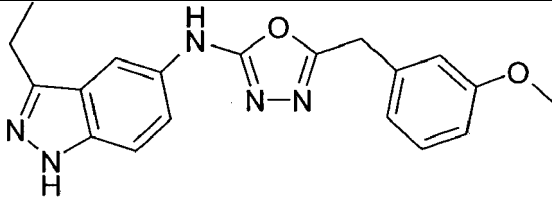
N.º	Fórmula estructural y/o nombre
"A18"	 <p data-bbox="483 600 1238 629">N5-[5-(3,4-Dicloro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-1<i>H</i>-indazol-3,5-diamina</p>
"A19"	 <p data-bbox="549 873 1171 902">N5-(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1<i>H</i>-indazol-3,5-diamina</p>
"A20"	 <p data-bbox="531 1176 1190 1205">(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(4-cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-amina</p>
"A21"	 <p data-bbox="464 1460 1259 1489">(4-Cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[5-(3,4-dicloro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>
"A22"	 <p data-bbox="480 1765 1243 1794">[5-(3-Cloro-bencil)-[1',3,4]oxadiazol-2-il]-(4-cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-amina</p>

N.º	Fórmula estructural y/o nombre
"A23"	 <p data-bbox="483 611 1238 640">(4-Cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[5-(3-metil-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>
"A24"	 <p data-bbox="472 909 1249 938">(4-Cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[5-(3-metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>
"A25"	 <p data-bbox="459 1205 1262 1234">(4-Cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[5-(3,4-difluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>
"A26"	 <p data-bbox="429 1473 1292 1503">N-(4-Cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-N'-[1-(3-fluoro-fenil)-etil]-[1,3,4]oxadiazol-2,5-diamina</p>
"A27"	 <p data-bbox="531 1832 1190 1861">(5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-(3-cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-amina</p>

N.º	Fórmula estructural y/o nombre
"A28"	 <p>(3-Cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[5-(3-fluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>
"A29"	 <p>[5-(3-Cloro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-[3-cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il]-amina</p>
"A30"	 <p>(3-Cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[5-(3-metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>
"A31"	 <p>(3-Cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[5-(3,4-difluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>
"A32"	 <p>(3,4-Dicloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[5-(3-metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>

N.º	Fórmula estructural y/o nombre
"A33"	 <p data-bbox="384 663 1337 689">[5-(3-Metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-[4-(3-metoxi-fenilsulfanil)-1<i>H</i>-indazol-5-il]-amina</p>
"A34"	 <p data-bbox="403 1003 1318 1030">(4-Cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-{5-[1-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amina</p>
"A35"	 <p data-bbox="459 1301 1262 1328">(4-Cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[5-(3,4-difluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>
"A36"	 <p data-bbox="445 1630 1278 1657">(4-Cloro-1<i>H</i>-indazol-5-il)-{5-[1-(3-metoxi-fenil)-etil]-[1,3,4]oxadiazol-2-il}-amina</p>
"A37"	 <p data-bbox="384 2011 1337 2038">[5-(3-Fluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-[4-(3-metoxi-fenilsulfanil)-1<i>H</i>-indazol-5-il]-amina</p>

N.º	Fórmula estructural y/o nombre
"A38"	 <p>[5-(3-Fluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-(4-metil-1<i>H</i>-indazol-5-il)-amina</p>
"A39"	 <p>(4-Bromo-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[5-(3-metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>
"A40"	 <p>(4-Bromo-1<i>H</i>-indazol-5-il)-[5-(3-fluoro-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>
"A41"	 <p>5-(4-Cloro-bencenosulfonilmetil)-N3-(1<i>H</i>-indazol-5-il)-[1,2,4]triazol-3,4-diamina</p>
"A42"	 <p>N3-(1<i>H</i>-Indazol-5-il)-5-(3-metoxi-bencil)-[1,2,4]triazol-3,4-diamina</p>

N.º	Fórmula estructural y/o nombre
"A43"	 <p data-bbox="480 607 1241 636">[5-(3-Metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-(3-vinil-1<i>H</i>-indazol-5-il)-amina</p>
"A44"	 <p data-bbox="448 972 1273 1001">[5-(3-Metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-(3-((<i>E</i>)-estiril)-1<i>H</i>-indazol-5-il)-amina</p>
"A45"	 <p data-bbox="485 1256 1235 1285">(3-etil-1<i>H</i>-Indazol-5-il)-[5-(3-metoxi-bencil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-amina</p>

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 2. Fármaco que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como dado el caso vehículos y/o excipientes.
- 10 3. Uso de los compuestos según la reivindicación 1, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la obtención de un fármaco para el tratamiento o la prevención de diabetes, obesidad, síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedades cardiovasculares y enfermedades renales, en general en cualquier tipo de fibrosis y procesos inflamatorios, cáncer, células tumorales, metástasis tumorales, coagulopatías, excitabilidad neuronal, glaucoma, catarata, infecciones bacterianas así como en una terapia antiinfecciosa, para aumentar la capacidad de aprendizaje y la concentración, así como para el tratamiento y la profilaxis del envejecimiento celular y estrés y para
- 15 el tratamiento de acúfenos.
4. Uso según la reivindicación 3, en el que en el caso de la diabetes se trata de diabetes mellitus, nefropatía diabética, neuropatía diabética, angiopatía diabética y microangiopatía.
5. Uso según la reivindicación 3, en el que en el caso de enfermedades cardiovasculares se trata de fibrosis cardíacas tras infarto de miocardio, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca y arteriosclerosis.
- 20 6. Uso según la reivindicación 3, en el que en el caso de enfermedades renales se trata de glomeruloesclerosis, nefroesclerosis, nefritis, nefropatía y alteración de la excreción de electrolitos.

7. Uso según la reivindicación 3, en el que en el caso de fibrosis y procesos inflamatorios se trata de cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, pancreatitis fibrosante, reumatismo y artrosis, enfermedad de Crohn, bronquitis crónica, fibrosis actínica, esclerodermatitis, fibrosis quística, cicatrización y enfermedad de Alzheimer.
- 5 8. Fármaco que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos un principio activo de producto farmacéutico adicional.
9. Conjunto (kit), compuesto por envases separados de
- (a) una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y
- 10 (b) una cantidad eficaz de un principio activo de producto farmacéutico adicional.