

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 982**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/84** (2006.01)

**C07D 403/06** (2006.01)

**C07D 413/06** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61P 19/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.01.2014 PCT/EP2014/000143**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2014 WO14127881**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.01.2014 E 14701470 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2958901**

54 Título: **Derivados de 2-amino-3,4-dihidroquinazolina y su aplicación como inhibidores de la catepsina D**

30 Prioridad:

**25.02.2013 EP 13000952**

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

**19.05.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KLEIN, MARKUS y  
TSAKLAKIDIS, CHRISTOS**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 612 982 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 2-amino-3,4-dihidroquinazolina y su aplicación como inhibidores de la catepsina D.

5 La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I y especialmente a los medicamentos que contengan el menos un compuesto de la fórmula I para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades fisiológicas y/o patofisiológicas y en cuya activación esté implicada la catepsina D, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de la artrosis, lesiones traumáticas en los cartílagos, artritis, dolor, alodinia o hiperalgesia.

Antecedentes de la invención

10 La artrosis es la enfermedad articular más extendida en el mundo, y la mayor parte de los individuos de más de 65 años de edad presentan indicios radiológicos de artrosis. A pesar de esta importancia crucial para el sistema sanitario, las causas de la artrosis siguen siendo inciertas hasta ahora, y sigue lejano el objetivo de encontrar unas medidas preventivas eficaces. La pérdida de espacio articular (debida a la destrucción del cartílago articular), unida a las alteraciones del hueso subcondral y a la formación de oostofitos, constituyen las características de la enfermedad. Sin embargo, para los pacientes lo más acuciante es el dolor (por sometimiento a esfuerzo y el dolor en reposo) con las consiguientes limitaciones funcionales. Éstas son también las que arrastran a los pacientes al aislamiento social, con las correspondientes secuelas patológicas.

15 El término Artrosis se refiere, conforme a una definición no oficial en Alemania, a un «desgaste de las articulaciones» superior a lo habitual para la edad. Como causas se mencionan un exceso de esfuerzo (como el sobrepeso corporal), causas de origen congénito o traumático como los desalineamientos de las articulaciones o las deformaciones óseas por enfermedades en los huesos, como la osteoporosis. La artrosis puede ocasionarse igualmente como consecuencia de otra dolencia (artrosis secundaria) como por ejemplo de una inflamación de las articulaciones (artritis) o ir acompañada de derrames (artrosis activada) causados por el esfuerzo (reacción inflamatoria secundaria). La bibliografía especializada anglo-americana distingue entre osteoartrosis (en inglés *osteoarthritis* [OA]), en la que la destrucción de las superficies articulares posiblemente se ha de atribuir sobre todo al esfuerzo, y la artritis (en inglés *arthritis*, *rheumatoid arthritis* [RA]), en la que la degeneración de las articulaciones tiene la inflamación como componente destacado.

20 La artrosis también se diferencia básicamente según sus causas. La *arthrosis alcaptonurica* se debe a una acumulación creciente de ácido homogentísico en las articulaciones, con preexistencia de alcaptonuria. En el caso de la artrosis hemofílica se presentan hemorragias intraarticulares periódicas, con hemofilia (articulación hemofílica). La artrosis úrica se produce por el efecto mecánico de los cristales uratos (ácido úrico) sobre el cartílago sano (W. Psyhyrembel et al.: *Klinisches Wörterbuch mit klinischen Syndromen und einem Anhang Nomina Anatomica*. Editorial Walter de Gruyter & Co, 253ª Edición de 1977).

25 La displasia de las articulaciones constituye una causa típica de la artrosis. En el ejemplo de la cadera queda patente que la zona más sometida a esfuerzo mecánico en caso de una posición fisiológica de la cadera representa una superficie notablemente mayor que en el caso de una displasia de cadera. Los esfuerzos causados por las fuerzas ejercidas sobre las articulaciones son sin embargo ampliamente independientes de la forma de la articulación. Se distribuyen esencialmente sobre la(s) zona(s) del esfuerzo principal(es). De este modo aparece en una zona menor una mayor carga de presión que en una zona mayor. La carga de presión biomecánica del cartílago de las articulaciones en caso de displasia de cadera es mayor que en caso de una posición fisiológica de la cadera. Esta regla se contempla generalmente como causa de una incidencia mayor de las alteraciones artróticas en las articulaciones portantes cuya forma anatómica difiere de la ideal.

30 Si las consecuencias de una lesión son las responsables de un desgaste prematuro, entonces estamos ante una artrosis postraumática. Como posibles causas de artrosis secundaria se citan también motivos mecánicos, inflamatorios, metabólicos, químicos (quinolona), trópicos, hormonales, neurológicos y genéticos. En la mayoría de los casos se indica sin embargo como diagnóstico una artrosis idiopática, con el que el médico expresa una aparente inexistencia de enfermedad causante (H. I. Roach y S. Tilley, *Bone and Osteoarthritis* F. Bronner y M. C. Farach-Carson (editores), Editorial Springer, Tomo 4, 2007).

35 Causas medicamentosas de la artrosis pueden ser por ejemplo los antibióticos del tipo de los inhibidores de la girasa (fluoroquinolonas como la ciprofloxacina y la levofloxacina). Estos fármacos conllevan una complejidad de iones de magnesio en los tejidos con mala vascularización (cartílago hialino en las articulaciones, tejido tendinoso) cuya consecuencia es la aparición de daños irreversibles en el tejido conjuntivo. Estos daños son por regla general muy marcados en niños y jóvenes durante la fase de crecimiento. Las tendopatías y artropatías son efectos secundarios conocidos de esta clase de medicamentos. Según datos de farmacólogos y reumatólogos independientes, estos antibióticos conllevan una destrucción fisiológica acelerada del cartílago hialino de las articulaciones de los adultos (M. Menschik et al., *Antimicrob. Agents Chemother.* 41, 1997, p. 2562-2565; M. Egerbacher et al., *Arch. Toxicol.* 73, 2000, p. 557-563; H. Chang et al., *Scand. J. Infect. Dis.* 28, 1996, p. 641-643; A. Chaslerie et al., *Therapie* 47, 1992, p. 80).

Los tratamientos de varios años con fenprocumona pueden propiciar la artrosis en caso de carga sobre la estructura interior de las articulaciones, debido a la reducción de la densidad ósea.

5 Además de la edad, son factores de riesgo conocidos para la osteoartritis las sobrecargas mecánicas, los (micro)traumatismos, las desestabilizaciones causadas por pérdida de mecanismos de seguridad y los factores genéticos. Sin embargo, no se han explicado por completo ni la generación ni las posibilidades de intervención (H. I. Roach y S. Tilley, *Bone and Osteoarthritis* F. Bronner y M. C. Farach-Carson (editores), editorial Springer, tomo 4, 2007).

10 En una articulación afectada por la artrosis, aumenta temporalmente el contenido de monóxido de nitrógeno. Un fenómeno similar pudo observarse por irritación mecánica elevada del tejido cartilaginoso (P. Das et al., *Journal of Orthopaedic Research* 15, 1997, p. 87-93. A. J. Farrell et al. *Annals of the Rheumatic Diseases* 51, 1992, p. 1219-1222; B. Fermor et al., *Journal of Orthopaedic Research* 19, 2001, p. 729-737), mientras que una estimulación mecánica moderada influye más bien positivamente. Por consiguiente, las aplicaciones mecánicas de fuerza contribuyen causalmente al avance de la osteoartritis (X. Liu et al., *Biorheology* 43, 2006, p. 183-190).

15 Básicamente, el tratamiento de la artrosis persigue dos objetivos. Por un lado, eximir del dolor en condiciones de carga habituales, y por otro evitar las limitaciones o alteraciones mecánicas de una articulación. Estos objetivos no se pueden alcanzar a largo plazo mediante un tratamiento analgésico como mero enfoque terapéutico sintomático, puesto que con este no se puede detener el avance de la enfermedad. Si se ha de alcanzar esto último hay que detener el deterioro del cartílago. Al no poderse regenerar el cartílago de las articulaciones con el crecimiento, adquiere una enorme importancia añadida la eliminación de los factores patogénicos como la displasia articular o las malas alineaciones que conducen al aumento del esfuerzo puntual del cartílago articular.

Finalmente se intenta evitar o detener los procesos de degeneración del cartílago mediante medicamentos.

25 Para el estado funcional del cartílago de las articulaciones y por ende para su capacidad de resistencia al esfuerzo resulta esencial la matriz extracelular, compuesta principalmente de colágenos, proteoglicanos y agua. Entre las enzimas que contribuyen a la degradación de la matriz extracelular destacan sobre todo las metaloproteasas, las agregasas y las enzimas de la catepsina. Pero hay también otras enzimas que pueden eliminar en principio la matriz del cartílago, como por ejemplo la plasmina, la calicreína, la elastasa de neutrófilos, la triptasa y la quimasa.

30 Las catepsinas pertenecen a la superfamilia de la papaína, de las proteasas lisosomales. Las catepsinas participan en la proteólisis normal y en la transformación de proteínas objetivo y de tejidos, así como en la iniciación de cascadas proteolíticas y de activaciones de proenzimas. Además, participan en la expresión CMH clase II (Baldwin (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 90: 6796-6800; Mixuochi (1994) *Immunol. Lett.*, 43: 189-193). Una expresión anormal de la catepsina puede conllevar sin embargo enfermedades graves. Así ha podido constatarse una expresión de catepsina elevada en células cancerígenas, por ejemplo, en casos de cáncer de mama, pulmón, próstata, glioblastoma, cabeza y cuello, y se ha podido demostrar que las catepsinas están asociadas a un éxito terapéutico insatisfactorio en casos de cáncer de mama, pulmón, cabeza y cuello, así como en tumores cerebrales (Kos et al. (1998) *Oncol. Rep.*, 5: 1349-1361; Yan et al. (1998) *Biol. Chem.*, 379: 113-123; Mort et al. ; (1997) *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 29: 715-720; Yan et al. (1999) *Biol. J. Cancer*, 35: 138-144). Es además evidente una expresión anormal de catepsina en la formación de enfermedades inflamatorias y no inflamatorias, como por ejemplo la osteoartritis o la artritis reumatoide (Keyszer (1995) *Arthritis Rheum.*, 38: 976-984).

45 El mecanismo molecular de la actividad de la catepsina no se ha clarificado por completo. Por un lado, se ha descubierto que por ejemplo una expresión de catepsina inducida salva las células B cuyo suero se extrae de la apoptosis y que un tratamiento de las células con oligonucleótidos antisentido de catepsina B induce una apoptosis (Shibata et al. (1998) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 251: 199-20; Isahara et al. (1999) *Neuroscience*, 91: 233-249). Estos informes sugieren un papel antiapoptótico de las catepsinas. Éstos están en clara oposición respecto a los informes anteriores que describen a las catepsinas como mediadores de la apoptosis (Roberts et al (1997) *Gastroenterology*, 113: 1714-1726; Jones et al. (1998) *Am. J. Physiol.*, 275: G723-730).

Las catepsinas se sintetizan como zimógenos en ribosomas y se transfieren al sistema lisosomal. Después de la escisión proteolítica del propéptido n-terminal aumenta la concentración de catepsinas en el medio ácido de los lisosomas hasta alcanzar 1 mM y las catepsinas se liberan por los lisosomas al medio extracelular.

55 En las catepsinas se distingue entre las cisteínas catepsinas B, C, H, F, K, L, O, S, V y W, las aspartil-catepsinas D y E y la serin-catepsina G.

Como ejemplos de inhibidores de la catepsina en la evolución clínica podemos citar los inhibidores de la catepsina K para el tratamiento de la artrosis y de la catepsina S para el tratamiento de la artritis, el dolor neuropático y la psoriasis.

60 Entre las aspartil-proteasas se cuentan, además de la catepsina D, la aspartil-proteasa del VIH (Proteasa VIH-1), renina, pepsina A y C, BACE (Asp2, memapsina), plasmepsina y las aspartil-hemoglobinasas (Takahashi, T. et al., Ed.

Aspartic Proteinases Structure, Function, Biology and Biomedical Implications (Plenum Press, Nueva York, 1995), Adams, J. et al., *Ann. Rep. Med. Chem.* 31, 279-288, 1996; Edmunds J. et al., *Ann. Rep. Med. Chem.* 31, 51-60, 1996; Miller, D. K. et al., *Ann. Rep. Med. Chem.* 31, 249-268, 1996). La catepsina D contribuye normalmente a la degradación de las proteínas intracelulares o fagocitadas y desempeña un papel importante en el metabolismo proteico (Helseth, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 81, 3302-3306, 1984), en caso de catabolismo proteico (Kay, et al., *Intracellular Protein Catabolism* (eds. Katunuma, et al., 155-162, 1989) y en caso de procesamiento antigénico (Guagliardi, et al., *Nature*, 343, 133-139, 1990; Van Noort, et al., *J. Biol. Chem.*, 264, 14159-14164, 1989).

Se ha asociado un nivel elevado de catepsina D con una serie de enfermedades. De este modo se correlacionan los niveles altos de catepsina D con pronósticos desfavorables de cáncer de mama con elevada invasión celular y alto riesgo de metástasis, así como tiempos más cortos de supervivencia sin recaída después de la terapia y un índice de supervivencia menor en general (Westley B. R. et al., *Eur. J. Cancer* 32, 15-24, 1996; Rochefort, H., *Semin. Cancer Biol.* 1:153, 1990; Tandon, A. K. et al., *N. Engl. J. Med.* 322, 297, 1990). El índice de secreción de catepsina D en caso de cáncer de mama se averigua mediante una sobreexpresión del gen y mediante un procesamiento alterado de la proteína. Los elevados niveles de catepsina D y de otras proteasas, como por ejemplo la colagenasa, generadas en inmediata cercanía de un tumor en crecimiento, podrían degradar la matriz extracelular en el entorno del tumor intermediando así desprendimiento de células tumorales y la invasión en el nuevo tejido a través del sistema linfático y del sistema circulatorio (Liotta L. A., *Scientific American* Feb:54, 1992; Liotta L. A. and Stetler-Stevenson W. G., *Cancer Biol.* 1:99, 1990; Liaudet E., *Cell Growth Differ.* 6:1045-1052, 1995; Ross J. S., *Am. J. Clin. Pathol.* 104:36-41, 1995; Dickinson A. J., *J. Urol.* 154:237-241, 1995).

La catepsina D se relaciona además con alteraciones degenerativas en el cerebro, como por ejemplo la enfermedad de Alzheimer. De este modo, a la catepsina D se la relaciona con la escisión del precursor proteico  $\beta$  amiloide y de un precursor mutante, que incrementa la expresión de la proteína amiloide en células transfectadas (Cataldo, A. M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 87: 3861, 1990; Lador, U. S. et al., *J. Biol. Chem.* 269: 18422, 1994; Evin G., *Biochemistry* 34: 14185-14192, 1995). La proteína  $\beta$  amiloide que surge mediante la proteólisis del precursor proteico  $\beta$  amiloide, conlleva la formación de placas en el cerebro y parece ser la responsable de la formación de la enfermedad de Alzheimer. Se han encontrado niveles altos de catepsina D también en el líquido cerebroespinal de pacientes con Alzheimer y se ha podido demostrar una actividad proteolítica elevada de la catepsina D frente al precursor proteico  $\beta$  amiloide mutante (Schwager, A. L., et al. *J. Neurochem.* 64:443, 1995). Además, se constata un incremento significativo de la actividad de la catepsina D en biopsias de pacientes con la enfermedad de Huntington (Mantle D., *J. Neurol. Sci.* 131: 65-70, 1995).

En la manifestación de una artrosis, la catepsina D desempeña probablemente un papel esencial a distintos niveles. Así, en perros con artrosis espontánea se miden unos niveles altos de ARN mensajero de catepsina D en el cartílago de las articulaciones de la cabeza femoral, en comparación con los de los perros sanos (Clements D. N. et al., *Arthritis Res. Ther.* 2006; 8(6): R158; Ritchlin C. et al., *Scand. J. Immunol.* 40: 292-298, 1994). También Devauchelle V. et al. (*Genes Immun.* 2004, 5(8): 597-608) señalan en pacientes humanos diferentes índices de expresión de la catepsina D en caso de artrosis, en comparación con la artritis reumatoide (véase también Keyszer G. M., *Arthritis Rheum.* 38: 976-984, 1995). También en caso de mucopolisidosis la catepsina D parece desempeñar cierto papel (Kopitz J., *Biochem. J.* 295, 2: 577-580, 1993).

La endopeptidasa lisosomal catepsina D es la proteinasa más extendida en los condrocitos (Ruiz-Romero C. et al., *Proteomics.* 2005, 5(12): 3048-59). La actividad proteolítica de la catepsina D se ha constatado además en el sinovio cultivado de pacientes con osteoartritis (Bo G. P. et al., *Clin. Rheumatol.* 2009, 28(2): 191-9) y también se aprecia una actividad proteolítica elevada en el tejido de sinovectomía de pacientes con artritis reumatoide (Taubert H. et al., *Autoimmunity.* 2002, 35(3): 221-4). Lorenz et al. (*Proteomics.* 2003, 3(6): 991-1002) escriben también que, aunque la aspartil-proteasa catepsina D lisosomal y secretada, al contrario que las catepsinas B y L, no se ha estudiado en detalle referida a la artritis y la artrosis, Lorenz et al. sí que hallaron altos niveles proteicos de catepsina D en el tejido sinovial de pacientes con artrosis, en comparación con pacientes que padecían artritis reumatoide.

Gedikoglu et al. (*Ann. Rheum. Dis.* 1986, 45(4): 289-92) pudieron igualmente constatar una actividad proteolítica elevada de la catepsina D en el tejido sinovial, y Byliss y Ali (*Biochem. J.* 1978, 171(1): 149-54) en el cartílago de pacientes con artrosis.

En el caso de la artrosis se llega a un descenso local del pH en el área del cartílago. Este descenso del pH es de una importancia crucial para entender los procesos catabólicos del cartílago.

En el caso de la artrosis se aprecia también una correlación directa entre un pH bajo en el tejido de las articulaciones y la gravedad y el avance de la enfermedad. Con un pH de 5,5 se produce una autodigestión del cartílago. Ésta se puede inhibir en cultivos de explantes (por ejemplo, de ratón, vacuno o humano) casi por completo mediante pepstatina o ritonavir. Esto concede un papel esencial, cuando no incluso clave, de la catepsina D en la artrosis, ya que la pepstatina inhibe a las aspartil-proteasas con una excepción I – BACE1 - y hasta ahora sólo se han identificado estas dos aspartil-proteasas en el tejido cartilaginoso. Así describen también Bo G. P. et al. (*Clin. Rheumatol.* 2009, 28(2): 191-9) el importante papel de la catepsina D en las alteraciones patológicas de las articulaciones.

El inhibidor más conocido de la aspartil-proteasa es la pepstatina, un péptido que originariamente se aisló de un cultivo de streptomyces. La pepstatina es efectiva frente a la pepsina, la catepsina y la renina. Muchos inhibidores de la aspartil-proteasa se han obtenido por tanto partiendo del modelo de la estructura de la pepstatina (U.S. Pat. No. 4,746,648; Umezawa, H, et al., J Antibiot (Tokio) 23: 259-62, 1970; Morishima, H., et al., J. Antibiot. (Tokio) 23: 263-5, 1970; Lin, Ty and Williams, H R., J. Biol. Chem. 254: 11875-83, 1979; Jupp, R A, et al., Biochem. J. 265: 871-8, 1990; Agarwal, N S and Rich, D H, J. Med. Chem. 29: 2519-24, 1986; Baldwin, E T, et al., Proc. Natl. Acad. Sci., EE.UU. 90: 6796-800, 1993; Francis, S E et al., EMBO J 13: 306-17, 1994).

Las aspartil-proteasas y la catepsina D se describen a menudo como proteínas objetivo para principios activos usados en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, trastornos cognitivos, demencia senil, alzheimer, cáncer, malaria, infección por VIH y enfermedades del sistema coronario y del sistema vascular, y los inhibidores de las aspartil-proteasas o de la catepsina D se divulgan para el tratamiento de estas dolencias, como por ejemplo en WO 2009013293, EP 1987834, EP 1872780, EP 1867329, EP 1745778, EP 1745777, EP 1745776, WO 1999002153, WO 1999055687, US 6150416, WO 2003106405, WO 2005087751, WO 2005087215, WO 2005016876, US 2006281729, WO 2008119772, WO 2006074950, WO 2007077004, WO 2005049585, US 6251928 y US 6150416.

Las guanidinas cíclicas se divulgan en WO 2006017836, WO 2006024932 y WO 2006017844 como inhibidores de la beta secretasa (inhibidores de BACE) para el tratamiento del alzheimer, trastornos cognitivos, senilidad y demencia senil. También WO 2009045314, WO 2008103351, WO 2008063558, WO 2005111031, WO 2005058311, US 20080200445, US 20070287692, US 20060281730, US 20060281729 y US 20060111370 divulgan unos compuestos similares.

Aunque los inhibidores conocidos de la catepsina D y los dos compuestos modelos, la pepstatina y el ritonavir, inhiben eficazmente la actividad de la catepsina, sí que presentan una selectividad bastante reducida en comparación con otras aspartil-proteasas. Se conoce suficientemente el papel del sistema renina-angiotensina (RAS) en la regulación de la tensión arterial, del balance de líquidos y del balance de electrolitos (Oparil, S. et al., N. Engl. J. Med. 1974; 291: 381-401/446-57) y la eficacia de los inhibidores de la renina y de la pepsina en las enfermedades del sistema coronario y del sistema vascular, y de este modo son de prever numerosos efectos secundarios en la aplicación de estos inhibidores poco selectivos de la catepsina D, así como complicaciones sistémicas en la aplicación local mediante la difusión de los compuestos. Además, precisamente los compuestos peptídicos presentan una estabilidad reducida y no se plantean por tanto para su administración oral ni sistémica.

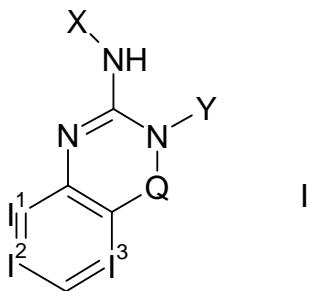
La invención tenía como tarea encontrar nuevos compuestos con valiosas propiedades, especialmente aquellos que pudieran ser empleados para la fabricación de medicamentos.

La tarea de la presente invención consistía sobre todo en encontrar nuevos principios activos, y en especial y preferentemente nuevos inhibidores de la catepsina D, que puedan emplearse en la prevención y el tratamiento de la artrosis, y presenten especialmente una elevada selectividad para la catepsina D en comparación con la renina y la pepsina. Además, han de hallarse nuevos inhibidores de la catepsina D que sean al menos lo bastante estables como para su aplicación local o intraarticular.

#### 40 Resumen de la invención

Sorprendentemente se descubrió que las guanidinas cíclicas contempladas en la presente invención inhiben con elevada eficacia a la catepsina D, y con ello presentan una elevada selectividad para la catepsina D frente a la renina o a la pepsina, y con ello puede preverse su aplicación para el tratamiento de la artrosis con escasos efectos secundarios. Junto a esto, los compuestos según la invención presentan una buena estabilidad suficiente en el líquido sinovial, de modo que son apropiados para su aplicación intraarticular y con ello para el tratamiento de la artrosis. De una forma igual de sorprendente se demostró que las guanidinas cíclicas contempladas en la presente invención pueden reducir dependiendo de la dosis la hiperalgesia térmica causada por una inflamación.

La invención se refiere a las guanidinas cíclicas de la fórmula general I,



50

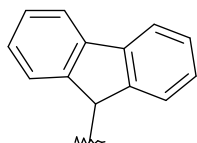
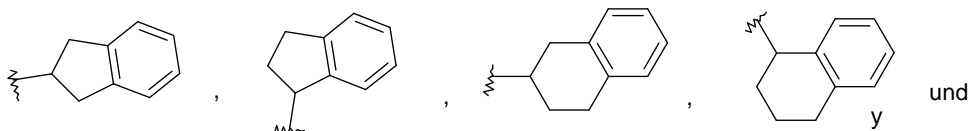
en las que

- $I^1, I^2, I^3$  significan  $CR^1$  o  $CT$ , con independencia entre sí,  
 $X$  significa  $H$  o  $NH_2$ ,  
 $Y$  significa un grupo de alquilarilo cíclico, caracterizado porque en un alquilo cíclico no sustituido o en uno sustituido una o dos veces por  $=S, =NR, =O, R, T, OR, NRR', SOR, SO_2R, SO_2NRR', CN, COOR, CONRR', NRCOR', NRCONR'R''$  y/o  $NRSO_2R'$ , con 5 o 6 átomos de  $C$ , donde uno o dos grupos  $CH_2$ , con independencia entre sí, pueden reemplazarse por  $O, S, SO, SO_2, NR, -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -NRSO_2R'-, -COO-, -CONR-,$  y/o también 1-11 átomos de  $H$  por  $F$  y/o  $Cl$ , hay condensados 1 o 2 anillos aromáticos,  
 $Ar$  significa un fenilo o un naftilo no sustituido o sustituido una, dos, tres o cuatro veces por  $R^1$ , o un heterociclo aromático de doble núcleo con de 1 a 4 átomos de  $N, O$  y/o  $S$  que es no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por  $R, =S, =NR'$  y/o  $=O$ ,  
 $Q$  significa  $CH_2, CR^1R^2$  o  $C=O$ ,  
 $T$  significa un fenilo o naftilo no sustituido o sustituido una, dos, tres o cuatro veces por  $R^1$ , o un heterociclo de doble núcleo saturado, insaturado o aromático con de 1 a 4 átomos de  $N, O$  y/o  $S$  que puede ser reemplazado una, dos o tres veces por  $R, =S, =NR'$  y/o  $=O$ ,  
 $R^1, R^2$  significan  $H, OR, Hal, C(Hal)_3, NRR', SOR, SO_2R, SO_2NRR', CN, COOR, CONRR', NRCOR', NR'CONR'R'', NRSO_2R'$  independientes entre sí, un alquilo de cadena lineal o ramificada no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por  $=S, =NR, =O, Hal, C(Hal)_3, OR, NRR', SO_2R, SO_2NRR', CN, CONRR', NRCOR'$  y/o  $NRCONRR'$  con 1-10 átomos de  $C$ , en los que uno, dos o tres grupos  $CH_2$  pueden reemplazarse con independencia entre sí por  $O, S, SO, SO_2, NR, -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -NRSO_2R'-, -COO-, -CONR-, -NRCO-$  y/o por grupos  $-CH=CH$  y/o también 1-20 átomos de  $H$  por  $F$  y/o  $Cl$ , o un alquilo cíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por  $=S, =NR, =O, Hal, OR, NRR', SO_2R, SO_2NRR', CN, CONRR', NRCOR',$  y/o  $NRCONRR'$  con 3-7 átomos de  $C$ , en los que uno, dos o tres grupos  $CH_2$  independientes entre sí por  $O, S, SO, SO_2, NR, -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -NRSO_2R'-, -COO-, -CONR-, -NRCO-$  y/o por grupos  $-CH=CH$  y/o también 1-11 átomos de  $H$  por  $F$  y/o  $Cl$ ,  
 $R, R', R''$  significan, independientemente entre sí,  $H, T, OH, Hal, C(Hal)_3, NH_2, SOalquilo, SO_2alquilo, SO_2NH_2, CN, COOH, CONH_2, NHCOalquilo, NHCONH_2, NHSO_2alquilo$  y/o  $NHCOalquilo$ , un alquilo de cadena lineal o ramificada no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por  $=S, =NR, =O, Hal, C(Hal)_3, OH, NH_2, SO_2CH_3, SO_2NH_2, CN, CONH_2, NHCOCH_3,$  y/o  $NHCONH_2$  con 1-10 átomos de  $C$ , en los que uno, dos o tres grupos  $CH_2$  pueden ser reemplazados con independencia entre sí por  $O, S, SO, SO_2, NH, NCH_3, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NHSO_2alquilo-, -COO-, -CONH-, -NCH_3CO-, -CONCH_3-$  y/o por grupos  $-CH=CH$  y/o también 1-20 átomos de  $H$  por  $F$  y/o  $Cl$ , o significan un alquilo cíclico no sustituido o uno sustituido una, dos o tres veces por  $=S, =NR, =O, C(Hal)_3, OH, NH_2, SO_2CH_3, SO_2NH_2, CN, CONH_2, NHCOCH_3,$  y/o  $NHCONH_2$  con 3-7 átomos de  $C$ , en los que uno, dos o tres grupos  $CH_2$  pueden ser reemplazados con independencia entre sí por  $O, S, SO, SO_2, NH, NCH_3, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NHSO_2alquilo-, -COO-, -CONH-, -NCH_3CO-, -CONCH_3-$  y/o por grupos  $-CH=CH-$  y/o también 1-11 átomos de  $H$  por  $F$  y/o  $Cl$ , o  $R$  y  $R'$  o  $R$  y  $R''$  o  $R'$  y  $R''$ , cuando ambos están enlazados a un  $N$ , pueden formar un ciclo con 3-7 átomos de  $C$  con inclusión de un  $N$ , en el que uno, dos o tres grupos  $CH_2$  pueden reemplazarse con independencia entre sí por  $O, S, SO, SO_2, NH, Nalquilo, Narilo, -CHT-, -CH(CH_2T)-, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NHSO_2-, -COO-, -CONalquilo-$  y/o por grupos  $-CH=CH$  y/o también 1-11 átomos de  $H$  por  $F$  y/o  $Cl$ , caracterizado porque en este ciclo pueden condensarse 1 o 2 anillos aromáticos  $Ar$  y  
 $Hal$  significa  $F, Cl, Br$  o  $I$  con independencia entre sí,

así como sus sales, solvatos, y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Un objeto preferido de la invención son todos los compuestos mencionados de la fórmula I, en los que

- $Y$  se selecciona del grupo formado por los siguientes restos no sustituidos o un sustituido una o dos veces por  $=S, =NR, =O, R, T, OR, NRR', SOR, SO_2R, SO_2NRR', CN, COOR, CONRR', NRCOR', NRCONR'R''$  y/o  $NRSO_2R'$ :



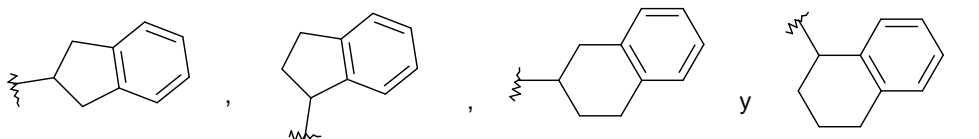
- $Q$  significa  $CH_2$  o  $C=O$  y  
 $R^1$  significa, con independencia entre sí,  $H, CF_3, OR, Hal, CN, CONRR'$ ,  
 un alquilo de cadena lineal o ramificada no sustituido o uno sustituido una, dos o tres veces por  $=O, Hal, C(Hal)_3, OR,$

NRR', SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NRR', CN, CONRR', NRCOR' y/o NRCONRR' con 1-10 átomos de C u un alquilo cíclico sustituido con 3-7 átomos de C, en los que uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados con independencia entre sí por O, grupos -CH=CH- y/o también 1-11 átomos de H por F y/o Cl,

5 y I<sup>1</sup>, I<sup>2</sup>, I<sup>3</sup>, X, Ar, T, R, R', R'' y Hal que tengan los significados antes indicados, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Un objeto especialmente preferido de la invención son todos los compuestos mencionados de la fórmula I, en los que

10 I<sup>1</sup> significa CH,  
 I<sup>2</sup> significa CR<sup>1</sup> o CT,  
 I<sup>3</sup> significa CH o CCl,  
 X significa H,  
 Y se selecciona del grupo formado por los siguientes restos no sustituidos o un sustituido una o dos veces por =S, =NR, =O, R, T, OR, NRR', SOR, SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NRR', CN, COOR, CONRR', NRCOR', NRCONR'R'' y/o NRSO<sub>2</sub>R':

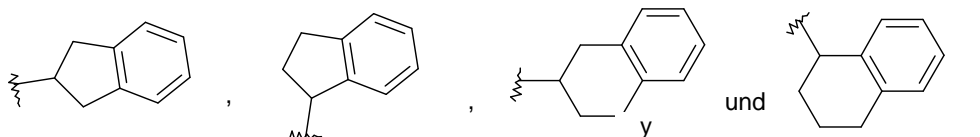


15 Q significa CH<sub>2</sub>,  
 R<sup>1</sup> significa, con independencia entre sí, H, CF<sub>3</sub>, OR, Hal, CN, CONRR', un alquilo de cadena lineal o ramificada no sustituido o uno sustituido una, dos o tres veces por =O, Hal, C(Hal)<sub>3</sub>, OR, NRR', SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NRR', CN, CONRR', NRCOR' y/o NRCONRR' con 1-10 átomos de C u un alquilo cíclico sustituido con 3-7 átomos de C, en los que uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados con independencia entre sí por O, grupos -CH=CH- y/o también 1-11 átomos de H por F y/o Cl,

y Ar, T, R, R', R'' y Hal que tengan los significados antes indicados, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Un objeto especialmente preferido de la invención son todos los compuestos mencionados de la fórmula I, en los que

25 I<sup>1</sup> significa CH,  
 I<sup>2</sup> significa CR<sup>1</sup> o CT,  
 I<sup>3</sup> significa CH o CCl,  
 X significa H,  
 Y se selecciona del grupo formado por los siguientes restos no sustituidos o un sustituido una o dos veces por metoxilo:



35 Q significa CH<sub>2</sub>,  
 R<sup>1</sup> significa, con independencia entre sí, H, CF<sub>3</sub>, OR, Hal, CN, CONRR', un alquilo de cadena lineal o ramificada no sustituido o uno sustituido una, dos o tres veces por =O, Hal, C(Hal)<sub>3</sub>, OR, NRR', SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NRR', CN, CONRR', NRCOR' y/o NRCONRR' con 1-10 átomos de C u un alquilo cíclico sustituido con 3-7 átomos de C, en los que uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados con independencia entre sí por O, grupos -CH=CH- y/o también 1-11 átomos de H por F y/o Cl,

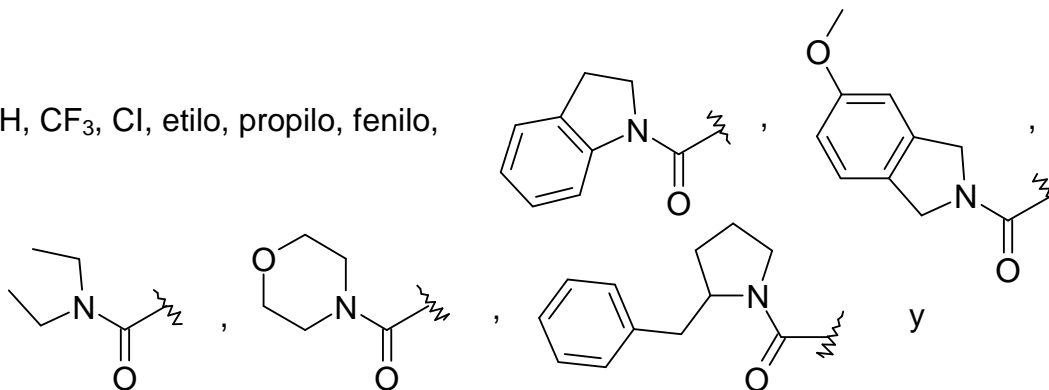
40 y Ar, T, R, R', R'' y Hal que tengan los significados antes indicados, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Un objeto especialmente preferido de la invención son todos los compuestos mencionados de la fórmula I, en los que R y R' o R y R'' o R' y R'', cuando ambos están enlazados a un N, pueden formar un ciclo con 3-7 átomos de C con inclusión de un N, en el que uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden reemplazarse con independencia entre sí por O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, Nalquilo, Narilo, -CHT-, -CH(CH<sub>2</sub>T)-, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NHSO<sub>2</sub>-, -COO-, -CONalquilo- y/o por grupos -CH=CH- y/o también 1-11 átomos de H por F y/o Cl, caracterizado porque en este ciclo pueden estar condensados 1 o 2 anillos aromáticos Ar y I<sup>1</sup>, I<sup>2</sup>, I<sup>3</sup>, X, Y, Q, Ar, T, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y Hal tienen los significados antes indicados, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Un objeto muy especialmente preferido de la invención son todos los compuestos mencionados de la fórmula I, en los que

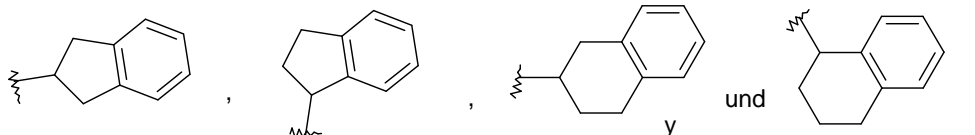
I<sup>1</sup> significa CH<sub>3</sub>,  
I<sup>2</sup> significa CR<sup>1</sup> o CT y R<sup>1</sup> o T están seleccionados del grupo compuesto por:

H, CF<sub>3</sub>, Cl, etilo, propilo, fenilo,



5

I<sup>3</sup> significa CH o CCl,  
X significa H,  
Y se selecciona del grupo formado por un resto no sustituido o uno sustituido una o dos veces por metoxilo siguiente:



10

Q significa CH<sub>2</sub>,

así como sus sales, solvatos, y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

15

Un objeto muy especialmente preferido de la invención son todos los compuestos mencionados de la fórmula I, en los que Y es quiral

20

Un objeto muy especialmente preferido de la invención son todos los compuestos mencionados de la fórmula I, en los que el ciclo formado a partir de R y R' o R y R'' o R' y R'' es quiral.

25

Todos los significados preferidos, especialmente preferidos y muy especialmente preferidos mencionados de los precedentes restos de los compuestos de la fórmula I se han de entender de forma que estos significados o formas de ejecución preferidos, especialmente preferidos y muy especialmente preferidos pueden combinarse entre sí en cualquier combinación llegando a crear compuestos de la fórmula I, y tales compuestos preferidos, especialmente preferidos y muy especialmente preferidos de la fórmula I quedan de este modo también explícitamente divulgados.

Muy especialmente preferidos son también los siguientes compuestos de la fórmula I seleccionados del grupo que consta de:

30

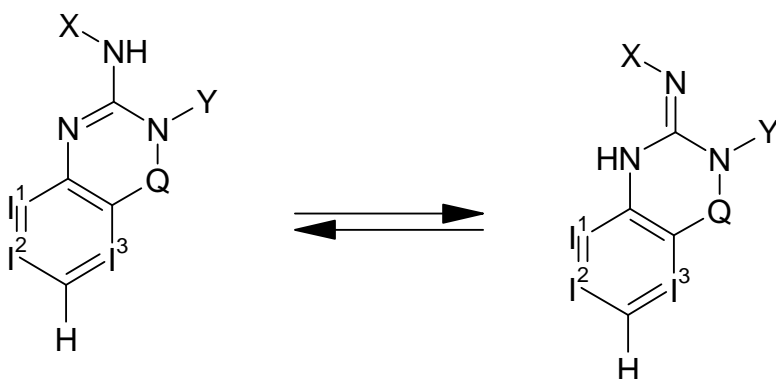
- 3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina
- 7-cloro-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina
- 5-cloro-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina
- 3-indan-2-ilo-7-fenilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina
- 7-cloro-3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo)-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina
- 3-indan-2-ilo-7-propilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina
- 7-cloro-3-(5,6-dimetoxi-indan-2-ilo)-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina
- 3-indan-2-ilo-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina

35



- 5 i) 7-cloro-3-(4,5-dimetoxi-indan-2-ilo)-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina  
 j) 7-cloro-3-(4-metoxi-indan-2-ilo)-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina  
 k) 3-indan-1-ilo-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina  
 l) 7-cloro-3-(5-metoxi-indan-2-ilo)-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina  
 m) 3-(9H-fluoren-9-ilo)-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina  
 n) 3-(5-metoxi-indan-2-ilo)-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina  
 o) 7-etilo-3-(5-metoxi-indan-2-ilo)-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina  
 p) 3-((S)-5-metoxi-indan-2-ilo)-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina  
 q) 3-((R)-5-metoxi-indan-2-ilo)-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina  
 10 r) 3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilo)-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina  
 s) (2-amino-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-7-ilo)-(2,3-dihidro-indol-1-ilo)-metanona  
 t) (2-amino-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-7-ilo)-(5-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo)-metanona  
 u) 2-amino-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-7-dietilamida de ácido carbónico  
 v) (2-amino-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-7-ilo)-morfolin-4-ilo-metanona  
 15 w) 2-amino-3-indan-2-ilo-7-trifluorometilo-3H-quinazolin-4-ona  
 x) 2-hidrazino-3-indan-2-ilo-7-trifluorometilo-3H-quinazolin-4-ona  
 y) (2-amino-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-7-ilo)-(2-bencilo-pirrolidina-1-ilo)-metanona  
 z) (2-amino-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-7-ilo)-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxacin-4-ilo)-metanona  
 20 aa) 3-((1R,2S)-1-metoxi-indan-2-ilo)-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-iloidenamina  
 así como sus sales, solvatos, y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Todos los tautómeros imaginables de los compuestos de la fórmula I como por ejemplo los siguientes se basan expresamente en la invención:



Hal significa flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente flúor o cloro.

- 30
- 
- (C=O)– o =O significa carbonilo oxígeno y significa y/o (un) átomo de oxígeno unido a un átomo de carbono con un enlace doble.

- 35
- Alquilo o A es una cadena de hidrocarburos saturada, no ramificada (lineal) o ramificada y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. Alquilo significa preferentemente metilo, y asimismo etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo sec. o butilo ter., y 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 etilo-1-etilometilpropilo, 1-etilo-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-tri(metil)propilo, heptilo de cadena lineal o ramificada, octilo, nonilo o decilo significa, también preferentemente, por ejemplo trifluorometilo.

- 40
- El alquilo cíclico o cicloalquilo es una cadena de hidrocarburos cíclica saturada y tiene 3-10 átomos de carbono, preferentemente 3-7, y significa preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Cicloalquilo significa también un alquilo parcialmente insaturado, como por ejemplo ciclohexenilo o ciclohexinilo.

Arilo, Ar o anillo aromático significa una cadena de hidrocarburos cíclica, insaturada, completa y/o aromática, como por ejemplo fenilo, naftilo o bifenilo no sustituidos, y además preferentemente por ejemplo fenilo, naftilo o bifenilo

monosustituídos, disustituídos o trisustituídos por A, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi, nitrilo, ciano, formilo, acetilo, propionilo, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, benciloxi, sulfonamido, metilsulfonamido, etilsulfonamido, propilsulfonamido, butilsulfonamido, dimetilsulfonamido, fenilsulfonamido, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y aminocarbonilo.

5

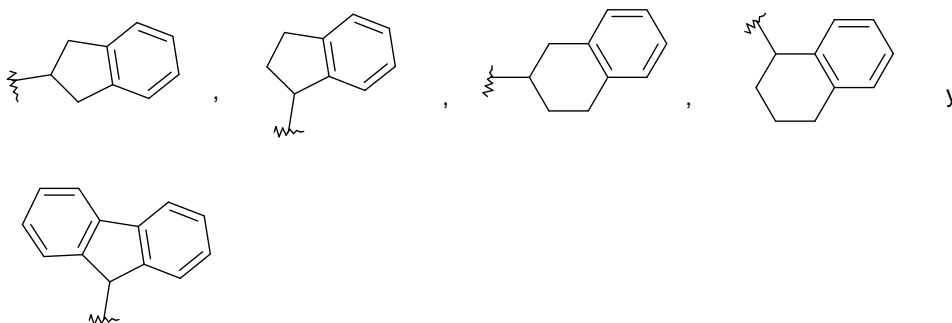
Heterociclo saturado, insaturado o aromático de uno o dos núcleos significa preferentemente 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo no sustituidos o sustituidos una o dos veces, además preferentemente 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-benzimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isochinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinnolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, preferentemente además 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Los restos heterocíclicos pueden significar estar total o parcialmente hidrogenados y significan 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-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperacino, 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]oxacinilo, además preferentemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxifenilo), 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxifenilo) o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, preferentemente además 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.

Heterociclo significa además por ejemplo 2-oxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-pirrolidina-1-ilo, 2-oxo-1*H*-piridin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 4-oxo-1*H*-piridin-1-ilo, 2,6-dioxo-piperidin-1-ilo, 2-oxo-piperazin-1-ilo, 2,6-dioxo-piperazin-1-ilo, 2,5-dioxo-pirrolidina-1-ilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, 3-oxo-2*H*-piridazin-2-ilo, 2-caprolactam-1-ilo (= 2-oxo-azepan-1-ilo), 2-hidroxio-6-oxo-piperazin-1-ilo, 2-metoxi-6-oxo-piperazin-1-ilo o 2-aza-biciclo[2.2.2]-octan-3-on-2-ilo.

Heterocicloalquilo representa un heterociclo completamente hidrogenado y/o saturado, heterocicloalqueno (uno o varios enlaces dobles) o heterocicloalquino (uno o varios enlaces triples) representa un heterociclo total o parcialmente hidrogenado y/o insaturado, heteroarilo representa un heterociclo insaturado aromático y/o completo.

Un grupo alquilarilo cíclico, en el contexto de la presente invención significa que a un alquilo cíclico no sustituido o sustituido una o dos veces, en el que pueden estar sustituidos uno o dos grupos de CH<sub>2</sub> y/o también 1-11 átomos de H, y están condensados uno o dos anillos aromáticos Ar, como por ejemplo en los restos que figuran a continuación:



OA significa alcoxilo y es preferentemente metoxilo, además también etoxilo, Npropoxilo, isopropoxilo, Nbutoxilo, isobutoxilo, butoxilo sec. o butoxilo ter.

Además, significan lo siguiente:

Boc butoxicarbonilo ter.

CBZ benciloxicarbonilo

DNP 2,4-dinitrofenilo

50 FMOC 9-fluorenilmetoxycarbonilo

imi-DNP 2,4-dinitrofenilo en 1 posición del anillo de imidazol

OMe metiléster

POA fenoxiacetilo

DCCI dicitclohexilcarbodiimida  
HOBt 1-hidroxibenzotriazol

5 Están divulgadas también todas las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros de estos compuestos que sean fisiológicamente aplicables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

Los compuestos de la fórmula I general pueden contener uno o varios centros de quiralidad, de modo que en la presente invención se reivindican también todos los estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, etc. de los compuestos de la fórmula I general.

10 El objeto de la invención está constituido también por las formas ópticamente activas (estereoisómeros), por los enantiómeros, por los racematos, por los diastereómeros así como por hidratos y por solvatos de estos compuestos.

15 Los compuestos de la fórmula I de conformidad con la invención pueden ser quirales debido a su estructura molecular, y pueden aparecer por consiguiente en diversas formas enantioméricas. Pueden presentarse por tanto de forma racémica u ópticamente activa. Al poder variar la eficacia farmacéutica del racemato y de los estereoisómeros de los compuestos según la invención, puede ser deseable utilizar enantiómeros. En estos casos, el producto final o bien ya los productos intermedios pueden separarse mediante procedimientos químicos o físicos conocidos por los especialistas en compuestos enantiómeros o aplicarse ya como tales en la síntesis.

20 Se entenderá por derivados compatibles farmacéutica o fisiológicamente, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención, así como los compuestos llamados profármacos. Se entenderá por compuestos profármacos aquellos compuestos de la fórmula I modificados por ejemplo con grupos alquilo o acilo (ver también los siguientes grupos amino e hidroxilo de -protector), azúcares u oligopéptidos, que en el organismo se disocian rápidamente para formar los compuestos activos contemplados en la presente invención. Entre éstos se encuentran también los derivados biodegradables de polímeros de los compuestos contemplados en la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

25 Como sales de adición de ácido entran en consideración las sales anorgánicas u orgánicas de todos los ácidos fisiológica o farmacológicamente inocuos, como por ejemplo los haluros, especialmente los hidroclouros e hidrobromuros, lactatos, sulfatos, citratos, tartratos, maleatos, fumaratos, oxalatos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos o p-toluolsulfonatos.

30 Muy especialmente preferidos son los hidroclouros, los trifluoracetatos o los bis-trifluoracetatos de los compuestos según la invención.

35 Se entenderá por solvatos de los compuestos de la fórmula I, los compuestos de adición de moléculas inertes de disolventes sobre los compuestos de la fórmula I, que se formen debido a su fuerza de atracción mutua. Solvatos son por ejemplo hidratos, como monohidratos o dihidratos o alcoholatos, es decir, compuestos de adición con alcoholes, como por ejemplo con metanol o etanol.

40 Se prevé además que un compuesto de la fórmula I incluya formas marcadas con isótopos de aquellos. Una forma marcada con isótopos de un compuesto de la fórmula I es idéntico a este compuesto salvo en el hecho de que uno o varios átomos del compuesto se sustituyen por un átomo o átomos con una masa atómica que difiera de la masa atómica o del número másico del átomo que se presente normalmente de forma natural. Entre los isótopos que pueden adquirirse fácilmente en el mercado y pueden integrarse en un compuesto de la fórmula I por procedimientos bien conocidos están por ejemplo isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, como por ejemplo  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y/o  $^{36}\text{Cl}$ .

45 Un compuesto de la fórmula I, uno de sus profármacos o una sal farmacéuticamente inocua del mismo, que contenga uno o varios de los isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos, se prevé como parte integrante de la presente invención. Un compuesto de la fórmula I marcado con isótopos se puede aplicar de muchos modos útiles. Por ejemplo, un compuesto marcado con isótopos de la fórmula I en el que por ejemplo se haya integrado un radioisótopo como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , es adecuado para ensayos para la distribución de la sustancia farmacológica y/o del tejido de sustrato. Estos radioisótopos, es decir tritio ( $^3\text{H}$ ) y carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ), son especialmente preferidos a causa de su sencilla fabricación y de su trazabilidad. La integración de isótopos más pesados, como por ejemplo el deuterio ( $^2\text{H}$ ), en un compuesto de la fórmula I presenta ventajas terapéuticas gracias a la elevada estabilidad en el metabolismo de este compuesto marcado con isótopos. Una mayor estabilidad en el metabolismo significa directamente una vida media mayor in vivo o dosificaciones más bajas, lo que en la mayoría de las circunstancias constituiría una forma de realización preferida de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopos de la fórmula I se puede elaborar habitualmente mediante la ejecución de los esquemas de síntesis y de la descripción relacionada con la misma, en la parte de los ejemplos y en la parte de la elaboración en el presente texto de las formas de proceder, sustituyendo un reactivo no marcado por isótopos por un reactivo marcado con isótopos que esté disponible con facilidad.

Para la manipulación del metabolismo oxidativo del compuesto mediante el efecto isotópico cinético primario, también puede incorporarse deuterio ( $^2\text{H}$ ) en un compuesto de la fórmula I. En el caso del efecto isotópico cinético primario se trata de una alteración de la velocidad de una reacción química a causa del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez es causado por la alteración de las energías en estado básico necesarias para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo pesado conlleva habitualmente un descenso de la energía en estado básico para un enlace químico, y provoca de este modo una reducción de la velocidad en caso de una ruptura de enlace que restrinja la velocidad. Si la ruptura del enlace se produce en una región de punto de silla o cerca de la misma, a lo largo de la coordenada de una reacción con varios productos, entonces pueden alterarse fuertemente las relaciones de distribución de los productos. Explicación: Si se enlaza deuterio a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, las diferencias de velocidad de  $kM/kD = 2-7$  son típicas. Si esta diferencia de velocidad se aplica con éxito a un compuesto susceptible de oxidación de la fórmula I, con ello puede alterarse in vivo el perfil de dicho compuesto y conllevar una mejora de las propiedades farmacocinéticas.

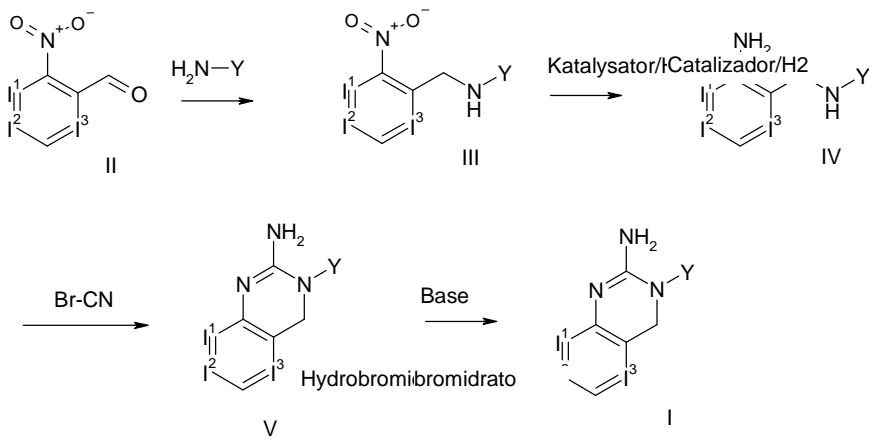
En el descubrimiento y desarrollo de los agentes terapéuticos, el especialista trata de optimizar los parámetros farmacocinéticos manteniendo al mismo tiempo las propiedades in vitro deseables. Se puede suponer razonablemente que muchos compuestos con malos perfiles farmacocinéticos son vulnerables frente al metabolismo oxidativo. De los ensayos in vitro con microsomas hepáticos actualmente disponibles se desprende información muy valiosa sobre la evolución de este metabolismo oxidativo, a causa del cual pueden a su vez configurarse racionalmente compuestos deuterizados de la fórmula I con una mejora de la estabilidad por resistencia frente a un metabolismo oxidativo de esta clase. Así se logran importantes mejoras en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de la fórmula I que se manifiestan cuantitativamente en una elevada vida media in vivo ( $T/2$ ), una concentración con el máximo efecto terapéutico ( $C_{\text{max}}$ ), superficie por debajo de la curva dosis-efecto (AUC) así como F y en una reducción del espaciamiento, de la dosis y del gasto de material.

Como ilustración de lo anterior sirva lo siguiente: un compuesto de la fórmula I con varios puntos de ataque potenciales para el metabolismo oxidativo, como por ejemplo átomos de hidrógeno en un resto de bencilo y átomos de hidrógeno que estén enlazados a un átomo de nitrógeno, se fabrica a modo de serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, de tal modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno estén reemplazados por átomos de deuterio. A base de determinaciones de la vida media se logra una determinación ventajosa y exacta de la medida en que se ha mejorado la mejora de la capacidad de resistencia frente a los metabolitos. De este modo se determina que a causa de un intercambio tal de hidrógeno por deuterio se puede prolongar hasta en un 100% la vida media del compuesto de partida.

El intercambio de hidrógeno por deuterio en un compuesto de la fórmula I se puede emplear también para lograr una modificación ventajosa del espectro de producto metabólico del compuesto de partida, a fin de reducir o excluir productos metabólicos tóxicos no deseados. Si por ejemplo a consecuencia de la disociación de un enlace oxidativo de carbono-hidrógeno (C-H) se genera un producto metabólico tóxico, puede suponerse razonablemente que el análogo deuterizado reduce notablemente o impide la producción del producto metabólico no deseado, incluso si en el caso de la oxidación correspondiente no se tratara de un paso determinante de la velocidad. Más información sobre el avance técnico en relación con el intercambio de hidrógeno por deuterio puede encontrarse por ejemplo en Hanzlik et al., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider et al., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette et al., Biochemistry 33(10), 2927-2937, 1994, y Jarman et al., Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

También son objeto de la invención las mezclas de compuestos de la fórmula I según la invención, como por ejemplo mezclas formadas por dos diastereómeros, por ejemplo, en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. De manera especialmente preferente, se trata de mezclas de dos compuestos estereoisómeros. También son preferidas las mezclas de dos o más compuestos de la fórmula I.

Objeto de la invención es asimismo un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I, en los que X significa H, Q significa  $\text{CH}_2$  y  $I^1, I^2, I^3, Y, Ar, T, R^1, R^2, R, R', R''$  y Hal tienen los significados antes mencionados, caracterizado porque un compuesto de la fórmula II se transforma mediante una aminación reductiva en un compuesto de la fórmula III; un compuesto de la fórmula III se transforma mediante hidrogenación en presencia de un catalizador en un compuesto de la fórmula IV; un compuesto de la fórmula IV con bromociano se transforma en un compuesto de la fórmula V como hidrobromuro y un compuesto de la fórmula V se transforma en un compuesto de la fórmula I mediante un tratamiento con una base.



Objeto de la invención es asimismo un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I, en los que

X significa H o NH<sub>2</sub>,

5 Q significa C=O y

y I<sup>1</sup>, I<sup>2</sup>, I<sup>3</sup>, Y, Ar, T, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R, R', R'' y Hal tienen los significados antes mencionados, caracterizado porque un compuesto de la fórmula VI se transforma en un compuesto de la fórmula VII por reacción con tiofosgeno u otro reactivo similar, un compuesto de la fórmula VII se transforma en un compuesto de la fórmula VIII bajo condiciones básicas con un amino apropiado y dado el caso añadiendo reactivos básicos y un compuesto de la fórmula VIII con hidracina se transforma en un compuesto de la fórmula Ia o resp. en un compuesto de la fórmula I, en los que

X significa NH<sub>2</sub>,

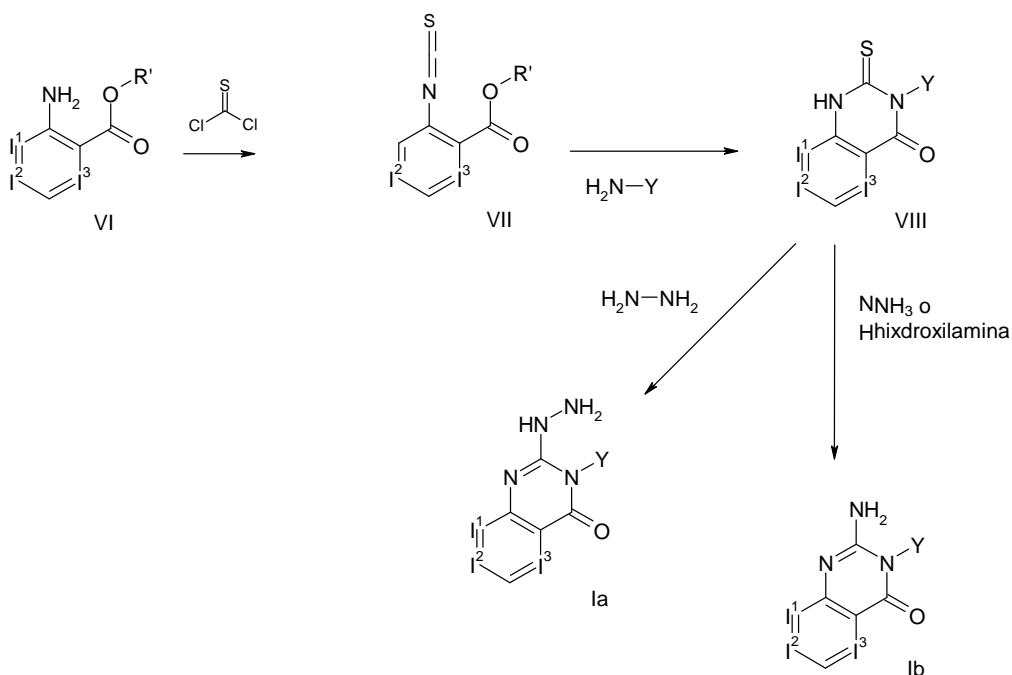
Q significa C=O y

15 y I<sup>1</sup>, I<sup>2</sup>, I<sup>3</sup>, Y, Ar, T, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R, R', R'' y Hal tienen los significados antes mencionados, o un compuesto de la fórmula VIII se transforma en un compuesto de la fórmula Ib o resp. en un compuesto de la fórmula I con amoníaco o hidroxilamina, y dado el caso aplicando terbutilo hidroperóxido, en los que

X significa H,

Q significa C=O y

y I<sup>1</sup>, I<sup>2</sup>, I<sup>3</sup>, Y, Ar, T, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R, R', R'' y Hal tienen los significados antes mencionados.



Objeto de la invención es asimismo un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I, caracterizado porque

- 5 a) la base de un compuesto de la fórmula I se convierte en una de sus sales mediante tratamiento con un ácido, o bien  
 b) un ácido de un compuesto de la fórmula I se convierte en una de sus sales mediante el tratamiento con una base.

También es posible ejecutar escalonadamente las reacciones en cada caso y alterar el orden de las uniones elementales adaptando el concepto de los grupos protector.

- 10 Las sustancias o compuestos de partida son conocidos por regla general. Si son nuevos, se pueden elaborar según métodos ya conocidos.

Si así se desea, las sustancias de partida se pueden elaborar también in situ de forma que no sea necesario aislarlas de la mezcla de la reacción, sino que puedan aplicarse inmediatamente a los compuestos de la fórmula I.

- 15 Preferentemente se mantienen los compuestos de la fórmula I, que se liberan a partir de sus derivados funcionales mediante solvólisis, especialmente mediante hidrólisis o mediante hidrogenólisis. Las sustancias de partida preferidas para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellas que, en lugar de uno o varios grupos libres de amino, carboxilo y/o hidroxilo contienen los grupos correspondientemente protegidos de amino, carboxilo y/o hidroxilo, preferentemente aquellos que en el lugar de un átomo de H que esté unido con un átomo de N, llevan un grupo amino de protector. Además, se prefieren las sustancias de partida que llevan un grupo hidroxilo protector en el lugar del átomo de H. Se prefieren además las sustancias de partida que llevan un grupo carboxilo protegido en el lugar de un grupo carboxilo libre. En la molécula de la sustancia de partida puede haber también varios grupos amino, carboxilo y/o hidroxilo protegidos, los mismos o diferentes. Si los grupos protectores existentes difieren entre sí, en muchos casos se pueden disociar selectivamente.

- 25 El término «grupo protector amino» es ampliamente conocido y se refiere a grupos que son apropiados para proteger un grupo amino frente a las transformaciones químicas (bloquear), pero que pueden eliminarse fácilmente realizando la reacción química deseada en otras partes de la molécula. Son típicos para estos grupos sobre todo los grupos acilo no sustituidos o sustituidos, además de los grupos no sustituidos y sustituidos arilo (por ejemplo 2,4-dinitofenilo) o araquilo (por ejemplo, bencilo, 4-nitrobencilo, trifenilmetilo). Puesto que los grupos de aminos protectores de amino se retiran eliminan tras la reacción (o serie de reacciones) deseadas, por lo demás su tipo y tamaño no son críticos, si bien se prefieren aquellos con 1 a 20 átomos de C, y en particular aquellos con 1 a 8 átomos de C. El término «grupo de acilos» debe comprenderse en el sentido más amplio posible en relación con los presentes procedimientos. Comprende los grupos de acilos derivados de ácidos de carbono-carboxílicos o ácidos sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, así como en especial los grupos de alcóxicarbonilos, arilóxicarbonilos y sobre todo de aralcoxicarbonilos. Algunos ejemplos de este tipo de grupos de acilos, son los alcanóilos, como el acetilo, el propionilo,
- 30

el butirilo; los aralcanoilos, como el fenilacetilo; los aroilos, como el benzoilo o el toluilo; los ariloxialcanoilos, como el fenoxiacetilo, los alcoxi-carbonilos, como el metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxi-carbonilo, BOC, 2-yodoetoxicarbonilo, los aralquiloxi-carbonilos, como el CBZ, 4-metoxibenciloxicarbonilo o el FMOC. Los grupos acilo preferidos son CBZ, FMOC, bencilo y acetilo.

5

El término «grupo protector de ácidos» o «grupo protector de carboxilos» también es ampliamente conocido y se refiere a los grupos capaces de proteger a un grupo  $-COOH$  frente a las transformaciones químicas, pero que pueden eliminarse fácilmente realizando la reacción química deseada en otras partes de la molécula. Es habitual el empleo de ésteres en lugar de ácidos libres, por ejemplo de alquilésteres sustituidos y no sustituidos (como metilo, etilo, ter-butilo y sus derivados sustituidos), y de bencilésteres y sililésteres sustituidos y no sustituidos. El tipo y el tamaño de los grupos protectores de ácidos no son cruciales, pero se prefieren aquellos con 1-20 átomos de C, y en especial con 1-10 átomos de C.

10

El término «grupo protector de hidroxilos» también es ampliamente conocido y se refiere a los grupos capaces de proteger a un grupo hidroxilo frente a transformaciones químicas, pero que pueden eliminarse fácilmente realizando la reacción química deseada en otras partes de la molécula. Son típicos de estos grupos los grupos no sustituidos y sustituidos antes mencionados de arilo, araquilo o acilo, además de los grupos alquilo. El tipo y el tamaño de los grupos protectores de hidroxilos no es crucial, pero se prefieren aquellos con 1-20 átomos de C, y en especial con 1-10 átomos de C. Como ejemplos de grupos de protectores de hidroxilos son entre otros bencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluolsulfonilo y acetilo, siendo los preferidos bencilo y acetilo.

15

20

Otros ejemplos típicos de grupos protectores aminos, ácidos e hidroxilos pueden encontrarse en «Greene's Protective Groups in Organic Synthesis», cuarta edición, Wiley-Interscience, 2007.

25

Los derivados funcionales de los compuestos de la fórmula I que se han de aplicar como sustancias de partida se pueden elaborar según los métodos conocidos de síntesis de aminoácidos y de péptidos, tal y como se describen en las obras de referencia y en las solicitudes de patente mencionadas.

30

La liberación de los compuestos de la fórmula I a partir de sus derivados funcionales se consigue según el grupo protector empleado, por ejemplo, usando ácidos fuertes, convenientemente con ácido trifluoroacético o ácido perclórico, pero también con otros ácidos inorgánicos fuertes como el ácido clorhídrico y el ácido sulfúrico, ácidos orgánicos fuertes como el ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos como el ácido bencenosulfónico o el ácido toluensulfónico. La presencia de un disolvente y/o de un catalizador adicional inerte es posible, pero no siempre resulta necesaria.

35

Dependiendo del correspondiente método de síntesis se puede hacer reaccionar la sustancia de partida, dado el caso, en presencia de un disolvente inerte.

40

Como disolvente inerte puede utilizarse por ejemplo heptano, hexano, éter de petróleo, DMSO, benceno, tolueno, xileno, tricloretileno 1,2- dicloroetano tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, sopropanol, n-propanol, n-butanol o ter-butanol terciario; éteres, como dietiléter, diisopropiléter (preferentemente para la sustitución en el indol nitrito), tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol como éter monometílico de etilenglicol o éter monoetílico de etilenglicol o éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidina (NMP); nitrilos, como acetonitrilo; nitrilos, como acetonitrilo, ácidos carbónicos o anhídridos ácidos, como por ejemplo como ácido acético o anhídrido acético, compuestos de nitrógeno, como nitrometano o nitrobenzono, y dado el caso también mezclas de los disolventes mencionados entre sí o mezclas con agua.

45

La cantidad de disolvente no es crítica, preferentemente se pueden añadir de 10 g a 500 g de disolvente por gramo de compuesto de fórmula I que se debe transformar.

50

Puede resultar ventajoso añadir un medio neutralizante, como por ejemplo, un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metales alcalinos o alcalinotérreos o de otras sales de un ácido débil de metales alcalinos o alcalinotérreos, de preferencia potasio, sodio o calcio, o una base orgánica como trietilamina, dimetilamina, piridina o quinoleína quinolina o un excedente de componentes aminos.

55

Los compuestos obtenidos según la invención pueden disociarse por la solución correspondiente en la que se elaboran (por ejemplo, mediante centrifugación y lavado) y después de la separación se pueden almacenar en otra composición o permanecer directamente en la solución de preparación. Los compuestos obtenidos según la invención pueden incorporarse al disolvente deseado para la aplicación correspondiente.

60

La duración de la transformación depende de las condiciones de reacción escogidas. Normalmente la duración de la reacción es de 0,5 horas a 10 días, preferentemente de 1 a 24 horas. En caso de emplearse un microondas el tiempo de reacción puede reducirse a valores comprendidos entre 1 y 60 minutos.

Los compuestos de la fórmula I y también los productos de partida para su obtención se preparan según métodos usuales conocidos según aparecen descritos en la literatura científica (por ejemplo, en manuales como el de Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), por ejemplo, bajo aquellas condiciones de la reacción que sean conocidas y adecuadas para las reacciones citadas. En este caso pueden emplearse también  
5 variantes en sí conocidas, que no han sido descritas con mayor detalle.

Mediante etapas de tratamiento tradicionales, como por ejemplo adición de agua a la mezcla de reacción y extracción, se pueden obtener los compuestos después de la eliminación del disolvente. Puede ser ventajoso llevar a cabo una destilación o cristalización para una mejor purificación del producto, o bien una limpieza cromatográfica.

Un ácido de la fórmula I con una base puede convertirse en la sal de adición correspondiente por ejemplo transformando una cantidad equivalente del ácido y de la base en un disolvente inerte como el etanol y mediante evaporación incluida. Para esta transformación se utilizan sobre todo bases que ofrecen sales fisiológicamente ino-  
10 cuos. De este modo, el ácido de la fórmula I puede convertirse en la correspondiente sal de metal metálica, en particular en la sal de metal alcalino o alcalinotérreo o bien en la correspondiente sal de amonio, utilizando una base (por ejemplo, hidróxido o carbonato de sodio o potasio). Para esta transformación se utilizan también bases que ofrecen sales fisiológicamente ino-  
15 cuas, como la etanolamina.

Por otro lado, una base de la fórmula I con un ácido puede convertirse en la sal de adición ácida correspondiente, por ejemplo, al reaccionar cantidades equivalentes de la base y del ácido en un disolvente inerte, como metanol, y mediante evaporación posterior. Para esta transformación se utilizan sobre todo ácidos que ofrecen sales fisiológicamente ino-  
20 cuos. De esta manera pueden utilizarse ácidos inorgánicos, como por ejemplo ácido sulfúrico, ácido nítrico, hidrácidos halogenados, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos como ácido ortofosfórico, ácido sulfámico, así como ácidos orgánicos, en particular ácidos carbónicos, carbóxílicos, sulfónicos y/o sulfúricos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos mono o polibásicos, como por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tártricotartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido  
25 ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotiónico, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxisulfónico, ácido benzolsulfónico y bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos naftalenmonosulfónicos y naftalendisulfónicos de naftalina o ácido lauril sulfúrico. Las sales de ácidos fisiológicamente no compatibles, como por ejemplo los pricatos, pueden utilizarse para aislar y/o depurar purificar los compuestos de la fórmula I.  
30

Se ha descubierto que los compuestos de la fórmula I son bien compatibles y poseen propiedades farmacológicas valiosas, puesto que inhiben selectivamente a las aspartilproteasas, y en particular a la catepsina D.

Otro objeto de la invención es por tanto la aplicación de compuestos según la invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades que pueden causar, transmitir y/o propagar la  
35 catepsina D y/o la transducción de señal transmitida por la catepsina D.

Por consiguiente, también es objeto de la invención en especial un fármaco que contiene al menos un compuesto según la invención y/o alguna de sus sales, derivados, solvatos, profármacos y estereoisómeros fisiológicamente ino-  
40 cuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la aplicación en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos.

Son especialmente preferidos en particular los estados fisiológicos y/o patofisiológicos que estén en relación con la catepsina D.

Se entiende como estados fisiológicos y/o patofisiológicos aquellos estados fisiológicos y/o patofisiológicos que sean médicamente relevantes, como por ejemplo enfermedades o dolencias y trastornos médicos, molestias, síntomas o complicaciones y similares, en especial enfermedades.  
45

Otro objeto de la invención es un fármaco que contiene al menos un compuesto según la invención y/o alguna de sus sales, derivados, solvatos, profármacos y estereoisómeros fisiológicamente ino-  
50 cuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la aplicación en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos, seleccionados del grupo compuesto artrosis, lesiones traumáticas del cartílago y artritis, en especial la artritis reumatoide.

Otro objeto de la invención es un fármaco que contiene al menos un compuesto según la invención y/o alguna de sus sales, derivados, solvatos, profármacos y estereoisómeros fisiológicamente ino-  
55 cuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la aplicación en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos, seleccionados del grupo compuesto por enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, mucopolipidosis, cáncer, en particular cáncer de mama, dermatitis de contacto, tipo tardío de la reacción de hipersensibilidad, inflamaciones, endometriosis, cicatrización, la hiperplasia prostática benigna, osteosarcoma, raquitis, enfermedades dermatológicas



como la psoriasis, las enfermedades inmunitarias, las enfermedades autoinmunitarias y las enfermedades de inmunodeficiencia

5 En este contexto deben considerarse como enfermedades de tipo canceroso el cáncer de cerebro, el cáncer de pulmón, el cáncer del epitelio plano, el cáncer de vejiga, el cáncer de estómago, el cáncer de páncreas, el cáncer hepático, el cáncer renal, el cáncer colorrectal, el cáncer de mama, el cáncer de cabeza, el cáncer de cuello, el cáncer de esófago, el cáncer ginecológico, el cáncer de la glándula tiroidea, los linfomas, la leucemia crónica y la leucemia aguda, que son incluidas usualmente en conjunto en el grupo de las enfermedades hiperproliferantes.

10 El dolor es una percepción sensorial compleja que como suceso agudo tiene el carácter de una señal de aviso y orientación, pero que como dolor crónico lo pierde y en este caso (como síndrome de dolor crónico) se considera actualmente como cuadro clínico independiente y como tal ha de tratarse. En Medicina se llama hiperalgesia al exceso de sensibilidad al dolor y de reacción ante un estímulo doloroso habitual. Los estímulos que pueden provocar dolor son por ejemplo la presión, el calor, el frío o las inflamaciones. La hiperalgesia es una forma de hiperestesia que es el término global referido a una sensibilidad excesiva ante un estímulo. En Medicina se llama alodinia a la sensibilidad al dolor que se provoca mediante un estímulo que habitualmente no produce dolor.

15 Otro objeto de la invención es por tanto un fármaco que contiene al menos un compuesto según la invención y/o alguna de sus sales, derivados, solvatos, profármacos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la aplicación en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos, seleccionados del grupo compuesto por dolor, alodinia e hiperalgesia.

20 Por consiguiente, un objeto especialmente preferido es un fármaco que contiene al menos un compuesto según la invención y/o alguna de sus sales, derivados, solvatos, profármacos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la aplicación en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos, seleccionados del grupo compuesto por artrosis, lesiones traumáticas del cartílago, artritis, dolor, alodinia e hiperalgesia.

25 Se pretende que con los medicamentos expuestos anteriormente se incluya una aplicación correspondiente de los compuestos según la invención para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos existentes.

30 Se pretende además que con los medicamentos expuestos anteriormente se incluya un procedimiento correspondiente para el tratamiento y/o la profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos existentes, por el que se administre al menos un compuesto según la invención a un paciente que precise un tratamiento de estas características.

35 Los compuestos de conformidad con la invención presentan, de manera preferente, una actividad biológica ventajosa, que puede demostrarse fácilmente en ensayos de enzimas y experimentos con animales, según lo descrito en los ejemplos. En tales ensayos, basados en enzimas, los anticuerpos de conformidad con la invención muestran y provocan de manera preferente un efecto inhibitorio, que está documentado usualmente por medio de los valores IC50 en un intervalo adecuado, de manera preferente en el intervalo micromolar y, de una manera más preferente, en el intervalo nanomolar.

40 Los compuestos según la invención pueden administrarse a humanos o a animales, en especial a mamíferos como monos, perros, gatos, ratas o ratones, y utilizarse en el tratamiento terapéutico del cuerpo humano o animal, así como en la lucha contra las enfermedades antes indicadas. Pueden utilizarse además como medios de diagnóstico o reactivos.

45 Además, pueden emplearse compuestos según la invención para el aislamiento y la investigación de la actividad o la expresión de la catepsina D. De igual modo, son adecuados de una manera especial para el empleo en procedimientos de diagnóstico dirigidos a enfermedades que están relacionadas con una actividad perturbada de la catepsina D. Otro objeto de la invención es por tanto la aplicación de los compuestos según la invención para el aislamiento y la investigación de la actividad o la expresión de la catepsina D y como aglutinantes e inhibidores de la catepsina D.

50 Con fines de diagnóstico, los compuestos según la invención se pueden marcar por ejemplo radioactivamente. Ejemplos de marcadores radioactivos son  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{231}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ . Un procedimiento de marcación preferido es el método del yodógeno (Fraker et al., 1978). Además, se pueden marcar los compuestos según la invención mediante enzimas, fluoróforos y quimióforos. Ejemplos de enzimas son la fosfatasa alcalina, la  $\beta$ -galactosidasa y la glucosa oxidasa; un ejemplo de fluoróforo es la fluoresceína; un ejemplo de quimióforo es el luminol, y los sistemas de detección automatizada por ejemplo para coloraciones fluorescentes aparecen descritos por ejemplo en US 4,125,828 y US 4,207,554.

Los compuestos de la fórmula I pueden usarse para la fabricación de preparados farmacéuticos, en especial por métodos no químicos. Para ello se mezclan con al menos un excipiente o coadyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, en su caso, combinarse con uno o varios principios activos diferentes en una forma de dosificación adecuada.

5 Otro objeto de la invención lo constituyen por tanto los preparados farmacéuticos que contengan al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, derivados, solvatos, profármacos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones. También son objeto de la invención en particular aquellos preparados farmacéuticos que contengan otros excipientes y/o coadyuvantes, así como aquellos preparados farmacéuticos que contengan al menos otro principio activo para medicamentos.

10 También es objeto de la invención en particular un procedimiento para la elaboración de un preparado farmacéutico caracterizado por la mezcla de un compuesto de la fórmula I y/o una de sus sales, derivados, solvatos, profármacos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, con un excipiente o coadyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y dado el caso con un principio activo para medicamentos, en una forma de dosificación adecuada.

15 Las preparaciones farmacéuticas según la invención pueden aplicarse en forma de medicamentos en medicina humana o veterinaria. El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, por ejemplo, a una especie de primates, especialmente los seres humanos, a los roedores, con inclusión de los ratones, las ratas y los hámsteres; los conejos; los caballos, las vacas, los perros, los gatos, etc. Son interesantes modelos con animales para las investigaciones experimentales, poniendo éstos a disposición un modelo para el tratamiento de una enfermedad de los seres humanos.

20 Como excipiente pueden usarse sustancias orgánicas o inorgánicas adecuadas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica, y que no reaccionen con los nuevos compuestos, como por ejemplo, agua, aceites vegetales (como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao), alcoholes bencílicos, glicoles de polietileno, gelatinas, hidratos de carbono como la lactosa o el almidón, estearato de magnesio, talco o vaselina. Los conocimientos técnicos del especialista le permiten saber qué coadyuvantes son apropiados para la formulación farmacológica deseada. Junto a los disolventes como por ejemplo el agua, una solución fisiológica salina o alcoholes como por ejemplo etanol, propanol o glicerina, soluciones azucaradas como glucosa o soluciones de manitol o una mezcla de los mencionados disolventes, gelificantes, coadyuvantes para píldoras y otros excipientes para principios activos, pueden utilizarse por ejemplo lubricantes, estabilizadores y/o agentes tensioactivos, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, antioxidantes, dispersantes, antiespumantes, tampones, aromatizantes y/o sustancias aromáticas o correctores de sabor, conservantes, solubilizantes o colorantes. Si se desea, los preparados o medicamentos según la invención pueden contener uno o varios principios activos, por ejemplo, una o varias vitaminas.

35 Si se desea, los preparados o medicamentos según la invención pueden contener uno o varios principios activos y/o uno o varios potenciadores (adyuvantes).

Los términos «formulación farmacéutica» y «preparación farmacéutica» se emplean como sinónimos en el marco de la presente invención.

40 Tal y como aquí se emplea, el término «farmacéuticamente compatible» se refiere a fármacos, reactivos de precipitación, excipientes, coadyuvantes, estabilizadores, disolventes y demás agentes que posibiliten la administración de los preparados farmacéuticos contenidos en ellos a un mamífero sin efectos secundarios no deseados, como por ejemplo náuseas, mareos, problemas digestivos, entre otros.

45 En el caso de los preparados farmacéuticos de administración parental a los coadyuvantes y a los embalajes primarios se les exige isotonía y euhdratación, así como compatibilidad y seguridad de la formulación (baja toxicidad). Sorprendentemente, los compuestos según la invención tienen principalmente la ventaja de que es posible una utilización directa, y que antes de la utilización de los compuestos según la invención en formulaciones farmacéuticas no se requiere ninguna operación de limpieza añadida para eliminar los agentes toxicológicamente preocupantes, como por ejemplo las altas concentraciones de disolventes orgánicos y otros coadyuvantes toxicológicamente preocupantes.

50 También son objeto de la invención en particular aquellos preparados farmacéuticos que contengan al menos un compuesto según la invención de forma precipitada no cristalina, o de forma disuelta o en suspensión, así como, dado el caso, excipientes y/o coadyuvantes y/u otros principios activos farmacéuticos.

55 Los compuestos según la invención hacen posible elaborar formulaciones altamente concentradas sin que conlleven agregaciones perjudiciales no deseadas de los compuestos según la invención. De este modo, aplicando los compuestos según la invención con disolventes acuosos o en medios acuosos se pueden elaborar soluciones listas para su aplicación con un alto contenido de principio activo.

Los compuestos y/o sales y solvatos fisiológicamente inocuos también se pueden liofilizar, y el producto liofilizado obtenido puede usarse para la elaboración de preparados inyectables.

5 Se pueden elaborar preparados acuosos disolviendo o suspendiendo compuestos según la invención en una solución acuosa y dado el caso añadiendo coadyuvantes. Para ello se mezcla convenientemente una solución o suspensión, con una concentración determinada de compuestos según la invención, con determinados volúmenes de soluciones madre que contengan los demás coadyuvantes mencionados en una concentración determinada, y se diluye en agua en la concentración calculada previamente. Como alternativa, los coadyuvantes pueden añadirse en estado sólido. La solución o suspensión acuosa obtenida se puede mezclar a continuación con las correspondientes cantidades requeridas de soluciones madre y/o agua. Los compuestos según la invención también se pueden disolver o suspender directamente en una solución que contenga todos los demás coadyuvantes.

10 De forma ventajosa se pueden elaborar las soluciones o suspensiones que contengan compuestos según la invención con un pH de 4 a 10, preferentemente con un pH de 5 a 9, y una osmolaridad de 250 a 350 mOsmol/kg. El preparado farmacéutico se puede administrar directamente por tanto de forma amplia, indolora e intravenosa, intraarterial, 15 intraarticular, subcutánea o percutánea. Además, al preparado pueden añadirse también soluciones perfusionables, como por ejemplo soluciones de glucosa, soluciones salinas isotónicas o soluciones de Ringer, de modo que puedan aplicarse también grandes cantidades del principio activo.

Los preparados farmacéuticos según la invención pueden contener también mezclas de varios compuestos según la invención.

20 Los preparados según la invención presentan buena compatibilidad fisiológica y son fáciles de elaborar, se pueden dosificar con precisión y son estables a lo largo del almacenamiento, así como en el transporte y en caso de operaciones repetidas de congelación y descongelación, tanto en cuanto a su contenido, como a los productos de descomposición y a los agregados. Se pueden almacenar de manera estable a temperatura de refrigeración (2-8°C) y a temperatura ambiente (23-27°C) y con un 60% de humedad relativa del aire preferentemente durante un periodo de al 25 menos tres meses hasta dos años.

Los compuestos según la invención se pueden almacenar de manera estable por ejemplo mediante secado, y convertirse si hace falta mediante solución o suspensión en un preparado farmacéutico listo para usar. Como posibles métodos de secado pueden citarse entre otros el secado con gas nitrógeno, secado al horno de vacío, liofilización, lavado con disolventes orgánicos y consiguiente secado al aire, secado en lecho fluido, secado en lecho fluidizado, 30 secado por pulverización, secado por rodillos, secado por capas, secado al aire a temperatura ambiente y otros métodos.

El concepto de «cantidad activa» significa la cantidad de un medicamento o de un producto farmacéuticamente activo, que provoque una respuesta biológica o medicinal en un tejido, en un sistema, en un animal o en un ser humano, que sea buscada y pretendida, por ejemplo, por el investigador o por el médico. 35

La expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» significa asimismo la que, comparada con un sujeto correspondiente que no haya recibido dicha cantidad, tenga como consecuencia lo siguiente: mejora del tratamiento curativo, curación, prevención o supresión de una enfermedad, de un cuadro patológico, de un estado de enfermedad, de una dolencia, de un trastorno o la eliminación de efectos secundarios o también la reducción del avance de una enfermedad, una dolencia o un trastorno. El concepto de «cantidad terapéuticamente eficaz» abarca también aquellas cantidades que son eficaces para aumentar normalmente la función fisiológica. 40

Al aplicarse preparados o medicamentos según la invención, los compuestos según la invención y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos se emplean por regla general de forma análoga a los preparados o preparaciones disponibles mediante compra, preferente en dosis entre 0,1 y 500 mg, en especial entre 5 y 300 mg, por unidad de aplicación. La dosis diaria asciende a entre 0,001 y 250 mg/kg de peso corporal, y en especial entre 0,01 y 100 mg/kg. La preparación puede administrarse una o varias veces al día, por ejemplo, dos, tres o cuatro veces al día. Pero la dosificación individual para cada paciente depende de un gran número de factores individuales, como por ejemplo de la efectividad del compuesto aplicado en cada caso, de la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, alimentación, del momento y del modo de administración, del grado de eliminación, de la combinación con otros fármacos y de la gravedad y la duración de la enfermedad correspondiente. 45 50

Una manera de medir la absorción de un principio activo farmacológico en un organismo es su biodisponibilidad. Si el principio activo farmacológico se administra en forma de solución inyectable por vía intravenosa en el organismo, su biodisponibilidad absoluta, es decir, el porcentaje del fármaco que llega sin alteraciones a la sangre sistémica, es decir, al sistema circulatorio mayor, asciende al 100%.

55 En caso de administración oral de un principio activo terapéutico, éste se presenta por regla general en estado sólido en la formulación, y tiene que disolverse previamente para que pueda superar las barreras de entrada, como por ejemplo el tracto gastrointestinal, la mucosa bucal, las membranas nasales o la piel, en especial el estrato córneo, y el

cuerpo lo pueda reabsorber. Los datos sobre farmacocinética, es decir sobre la biodisponibilidad, pueden consultarse de forma análoga a los datos sobre el método en J. Shaffer et al., J. Pharm. Sciences, 88 (1999), 313-318.

De igual modo pueden prepararse tales medicamentos con un procedimiento conocido en general en el sector farmacéutico.

5

Los medicamentos pueden adaptarse para la administración a través de cualquier vía adecuada, por ejemplo por vía oral (con inclusión de la vía bucal o bien de la vía sublingual), la vía rectal, la vía pulmonar, la vía nasal, la vía tópica (con inclusión de la vía bucal, de la vía sublingual o de la vía transdérmica), la vía vaginal o la vía parenteral (con inclusión de la vía subcutánea, de la vía intramuscular, de la vía intravenosa, de la vía intradérmica y en especial de la vía intraarticular). Tales medicamentos pueden prepararse según todos los procedimientos conocidos en el sector farmacéutico, combinándose, por ejemplo, el producto activo con él o con los excipientes o con él o con los productos auxiliares.

10

Para la administración de los medicamentos según la invención resulta especialmente apropiada la aplicación parenteral. En el caso de la aplicación parenteral se prefiere especialmente la aplicación intraarticular.

15

Un objeto preferido de la invención es un preparado farmacéutico según la invención para el uso para la aplicación intraarticular en el tratamiento y/o la profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos, seleccionados del grupo compuesto por artrosis, lesiones traumáticas del cartílago, artritis, dolor, alodinia o hiperalgesia.

20

La aplicación intraarticular tiene la ventaja de que el compuesto según la invención se aplica directamente en las proximidades del cartílago de las articulaciones, en el líquido sinovial, desde donde puede difundirse también por dentro del tejido cartilaginoso. Los preparados farmacéuticos según la invención pueden inyectarse también directamente en el espacio articular, y así desarrollar su efecto directamente en el lugar de actuación previsto. Los compuestos según la invención resultan apropiados también para la elaboración de medicamentos de aplicación parenteral con liberación controlada, homogénea y/o retardada del principio activo (*slow release*, *sustained release*, *controlled release*). Con ello resultan también apropiados para la elaboración de formulaciones de depósito que benefician al paciente porque permite largos intervalos de tiempo entre aplicaciones.

25

A los medicamentos, adaptados para la administración parenteral pertenecen las soluciones para inyección acuosas y no acuosas, estériles, que contengan antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante los cuales se vuelve isotónica la formulación con la sangre del receptor que debe ser tratado; así como las suspensiones acuosas y no acuosas, estériles, que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes que contengan una dosis individual o que contengan dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado) de tal manera que únicamente se requiera la adición de líquidos excipientes estériles, por ejemplo, agua para finalidades de inyección, inmediatamente antes de su utilización. Pueden prepararse las soluciones para inyección y las suspensiones, preparadas de acuerdo con una receta, a partir de polvos estériles, de granulados y de tabletas.

30

35

Los compuestos según la invención se pueden administrar también en forma de sistemas de aporte de liposomas, como por ejemplo pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, la colesterina, la estearilamina o las fosfatidilcolinas.

40

Los compuestos según la invención pueden copularse también con polímeros solubles a título de excipientes medicinales orientados a su objetivo. Tales polímeros pueden comprender la polivinilpirrolidona, los copolímeros de pirano, el polihidroxipropilmetacrilamidofenol, el polihidroxietilaspardoamidofenol o la polietilenoóxidopolilisina, substituida con restos de palmitoilo. Además, los compuestos pueden estar copulados sobre una clase de polímeros biodegradables, que sean adecuados para conseguir una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo el ácido poliláctico, la poliépsilon-caprolactona, el ácido polihidroxiburírico, los poliortoésteres, los poliacetales, los polidihidroxipiranos, los policianoacrilatos, ácido poliláctico glicólico, polímeros como conjugados entre dextrano y metacrilato, polifosfoéster, diversos polisacáridos y poliamidas, así como poliεcaprolactona, albúmina, quitosano, colágeno o gelatina modificada y los copolímeros bloque vulcanizados o anfipáticos de hidrogeles.

45

50

Para la aplicación enteral (oral o rectal) sirven especialmente los comprimidos, grageas, cápsulas, jarabes, jugos, gotas o supositorios; para la aplicación tópica, las pomadas, cremas, pastas, lociones, geles, sprays, espumas, aerosoles, soluciones (por ejemplo, soluciones en alcoholes como etanol e isopropanol, acetonitrilo, DMF, dimetilacetamida, 1,2-propanodiol o sus mezclas entre sí y/o con agua) o polvos. Especialmente para las aplicaciones tópicas pueden utilizarse también preparados liposomales.

55

Cuando se realiza la formulación para formar un ungüento, el producto activo puede emplearse con una base para cremas parafínica o con una base para cremas miscible con el agua. De manera alternativa, el producto activo puede formularse para dar una crema con una base para cremas de aceite-en-agua o con una base de agua-en-aceite.

60

Los medicamentos, adaptados para la administración transdérmica, pueden administrarse en forma de emplasto autónomo para un contacto prolongado, estrecho con la epidermis del receptor. De este modo, el producto activo puede aportarse al emplaste, por ejemplo, por medio de iontoforesis, como se ha descrito en general en la publicación Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

5

Es evidente que los medicamentos según la invención además de los constituyentes citados precedentemente de manera especial, otros agentes usuales en el ramo con relación al tipo correspondiente de la formulación farmacéutica.

El objeto de la invención está constituido también por un estuche (kit) constituido por envases independientes de

- 10 a) una cantidad activa de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales, derivados, solvatos, profármacos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y  
b) una cantidad activa de otro producto activo para medicamentos.

15

El estuche contiene recipientes adecuados tales como cajitas o envases de cartón, viales individuales, bolsas o ampollas. El estuche puede contener por ejemplo ampollas independientes, una cantidad activa de un compuesto de la fórmula I y/o de sus sales, derivados, solvatos, profármacos y estereoisómeros farmacéuticamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad activa de otro producto activo para medicamentos disueltos o en forma liofilizada.

De igual modo, los medicamentos según la invención pueden emplearse para preparar efectos aditivos o sinérgicos en el caso de ciertas terapias conocidas, y/o podrían emplearse para restablecer la actividad de ciertas terapias ya existentes.

20

Los preparados farmacéuticos según la invención, además de los compuestos según la invención pueden contener, por ejemplo, para su utilización en el tratamiento de la artrosis otros inhibidores de la catepsina D, NSAIDS, inhibidores Cox-2, glucocorticoides, ácido hialurónico, azatioprina, metotrexato, anticuerpos anti-CAM, como por ejemplo anticuerpos anti-ICAM-1, FGF-18. Para el tratamiento de otras enfermedades mencionadas, los preparados farmacéuticos según la invención pueden contener, además de los compuestos según la invención, otros principios activos de medicamentos que el especialista conoce en su tratamiento.

25

El tratamiento del cáncer divulgado aquí puede realizarse como terapia con un compuesto de la presente invención, o en combinación con una operación, radioterapia o quimioterapia. Una quimioterapia de este tipo puede incluir la aplicación de uno o varios principios activos de las siguientes categorías de principios activos antitumorales:

30

(i) principios activos antiproliferativos / antineoplásticos / perjudiciales para el ADN y combinaciones de los mismos según se emplean en la oncología médica, a modo de principios activos alcalinizantes (por ejemplo cisplatina, parboplatina, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, merfalan, clorambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos como fluorpirimidinas como 5-fluoruracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosinarabina, hidroxiaurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclina, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); principios activos antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides como taxol y taxotere); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas, como etoposido y teniposido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y principios activos de diferenciación celular (por ejemplo, ácido holo-trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

40

(ii) principios activos citostáticos, como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores del receptor de estrógenos (por ejemplo fulvestranto), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progesterona (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 $\alpha$ -reductasa, como la finasterida;

45

(iii) Principios activos que inhiben la invasión cancerosa (por ejemplo, inhibidores de la metaloproteinasas como el marimastato, e inhibidores de la función de activador-receptor de uroquinasa-plasminógeno);

50

(iv) Inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento, por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin<sup>TM</sup>] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225], inhibidores de la farnesiltransferasa, inhibidores de la tirosinequinasa e inhibidores de la serin-treoninquinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores EGFR de la familia tirosina quinasa como N(3-cloro-4-fluorfenilo)-7-metoxi-6- (3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N(3-etinilfenilo)-6,7a (2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamida-N-(3-cloro-4-fluorfenilo)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-aminas (CI 1033), por ejemplo inhibidores de la familia de factores de crecimiento derivados de plaquetas e inhibidores de la familia de factores de crecimiento de los hepatocitos;

55

(v) Principios activos antiangiogénicos como los que inhiben los efectos de los factores de crecimiento del endotelio vascular (por ejemplo el anticuerpo anti-factor de crecimiento celular endotelial vascular Bevacizumab [Avastin<sup>TM</sup>], (compuestos que se han publicado en las solicitudes internacionales de patente WO 97/22596, WO 97/30035,

WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que son efectivos a través de otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función  $\alpha\beta 3$  de la integrina y angiostatina);

(vi) Agentes vasodestructivos como la combretastatina A4 y compuestos que se han publicado en las solicitudes internacionales de patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

5 (vii) Terapias antisentido, por ejemplo aquellas orientadas a los objetivos antes mencionados, como ISIS 2503, un antisentido anti-Ras;

(viii) Enfoques de terapia genética, incluidos por ejemplo los enfoques para la sustitución de genes anormales modificados como el p53 anormal o el BRCA1 o BRCA2 anormales, enfoques GDEPT (*gene-directed enzyme pro-drug therapy*) como los que utilizan citosindeaminasas, timidinquinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana, y enfoques  
10 que aumentan la tolerancia de un paciente a la quimioterapia o a la radioterapia, como la terapia de resistencia a multidroga y

(ix) Enfoques de inmunoterapia, incluidos por ejemplo enfoques ex-vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales de un paciente, como la trasfección con citoquinas, como la interleuquina 2, la interleuquina 4 o el factor de estimulación de colonias de granulocitos-macrófagos, enfoques para la reducción de la anergia de células T, enfoques para la aplicación de células inmunes transfectadas, como las células dendríticas transfectadas de citoquina  
15 y enfoques para la aplicación de anticuerpos anti-idiotípicos.

Los medicamentos de la tabla 1 se pueden combinar de manera preferente pero no exclusiva con los compuestos de la fórmula 1.

Tabla 1			
Principios alquilantes	activos	Ciclofosamida	Lomustina
		Busulfano	Procarbazina
		Ifosfamida	Altretamina
		Melfalán	Estramustina fosfato
		Hexametilmelamina	Mecloroetamina
		Tiotepa	Estreptozocina
		cloroambucilo	Temozolomida
		Dacarbazina	Semustina
		Carmustina	
Principios platino	activos de	Cisplatino	Carboplatino
		Oxaliplatino	ZD-0473 (AnorMED)
		Espiropatino	Lobaplatino (aetema)
		Carboxifalatoplatino	Satraplatino (Johnson Matthey)
		Tetraplatino	BBR-3464 (HoffmannLa Roche)
		Ormiplatino	SM-11355 (Sumitomo)
		Iproplatino	AP-5280 (Access)

ES 2 612 982 T3

Antimetabolitos	<p>Azacitidina</p> <p>Gemcitabina</p> <p>Capecitabina</p> <p>5-Fluorouracilo</p> <p>Floxuridina</p> <p>2-Clorodesoxiadenosina</p> <p>6-Mercaptopurina</p> <p>6-Tioguanina</p> <p>Citarabina</p> <p>2-Fluorodesoxicidina</p> <p>Metotrexato</p> <p>Idatrexato</p>	<p>Tomudex</p> <p>Trimetrexato</p> <p>Desoxicoformicina</p> <p>Fludarabinas</p> <p>Pentostatina</p> <p>Raltitrexed</p> <p>Hidroxiurea</p> <p>Decitabina (SuperGen)</p> <p>Clofarabina (Bioenvision)</p> <p>Irofulveno (MGI Pharma)</p> <p>DMDC (Hoffmann-La Roche)</p> <p>Etinilcitidina (Taiho)</p>
Inhibidores de la topoisomerasa	<p>Amsacrina</p> <p>Epirubicina</p> <p>Etopósido</p> <p>Tenipósido o mitoxantrona</p> <p>Irinotecán (CPT-11)</p> <p>7-etilo-10-hidroxicamptotecina</p> <p>Topotecán</p> <p>Dexrazoxanet (TopoTarget)</p> <p>Pixantrona (Novuspharma)</p> <p>Análogo de la rebeccamicina (Exelixis)</p> <p>BBR-3576 (Novuspharma)</p>	<p>Rubitecán (SuperGen)</p> <p>Mesilato de exatecano (Daiichi)</p> <p>Quinamed (ChemGenex)</p> <p>Gimatecano (Sigma- Tau)</p> <p>Diflomotecán (Beaufour-Ipsen)</p> <p>TAS-103 (Taiho)</p> <p>Elsamitrucina (Spectrum)</p> <p>J-107088 (Merck &amp; Co)</p> <p>BNP-1350 (BioNumerik)</p> <p>CKD-602 (Chong Kun Dang)</p> <p>KW-2170 (Kyowa Hakko)</p>
Antitumorales Antibióticos	<p>- Dactinomicina (actinomicina D)</p> <p>Doxorubicina (adriamicina)</p> <p>Desoxirubicina</p> <p>Valrubicina</p>	<p>Amonafida</p> <p>Azonafida</p> <p>Antrapirazol</p> <p>Oxantrazol</p>

ES 2 612 982 T3

	Daunorubicina (daunomicina)	Losoxantrona
	Epirubicina	Bleomicina sulfato (Blenoxan)
	Terarubicina	Bleomicina ácido
	Idarubicina	Bleomicina A
	Rubidazona	Bleomicina B
	Plicamicina	Mitomicina C
	Porfiromicina	MEN-10755 (Menarini)
	Cianomorfolinodoxorubicina	GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
	Mitoxantrona (Novantron)	
Principios activos antimitóticos	Paclitaxel	SB 408075 (GlaxoSmithKline)
	Docetaxel	E7010 (Abbott)
	Colchicina	PG-TXL (Cell Therapeutics)
	Vinblastina	IDN 5109 (Bayer)
	Vincristina	A 105972 (Abbott)
	Vinorelbina	A 204197 (Abbott)
	Vindesina	LU 223651 (BASF)
	Dolastatina 10 (NCI)	D 24851 (ASTA Medica)
	Rizoxina (Fujisawa)	ER-86526 (Eisai)
	Mivobulina (Warner-Lambert)	Combretastatina A4 (BMS)
	Cemadotina (BASF)	Isohomohalicondrina-B (PharmaMar)
	RPR 109881A (Aventis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	TXD 258 (Aventis)	PEG-Paclitaxel (Enzon)
	Epotilona B (Novartis)	AZ10992 (Asahi)
	T 900607 (Tularik)	IDN-5109 (Indena)
	T 138067 (Tularik)	AVLB (Prescient NeuroPharma)
	Criptoficina 52 (Eli Lilly)	Azaepotilona B (BMS)
	Vinflunina (Fabre)	BNP- 7787 (BioNumerik)
	Auristatina PE (Teikoku Hormone)	Profármaco de CA-4 (OXIGENE)
	BMS 247550 (BMS)	



ES 2 612 982 T3

	BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de la aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de la timidilato sintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas del ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotop Lösungen) Tirectacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Mafosfamida (Baxter International) Apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de la farnesilo transferasa	Arglabina (NuOncology Labs) Lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perilífico (DOR BioPharma)
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar trihidrocloruro (Eli Lilly) Biricodar dicitrato (Vertex)

ES 2 612 982 T3

Inhibidores de la histonacetilo transferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloioximetilbutirato (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de la metaloproteinasa, Inhibidores de la ribonucleótido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapin (Vion)	CMT 3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
TNF-alpha Agonistas/ Antagonistas	Virulizin (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas del receptor de la endotelina A	Atrasentán (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonista receptor de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna del adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacuna Synchrovax (CTL Immuno) Vacuna del melanoma (CTL Immuno)	Tratamiento de dexosomas (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) Beta-aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)

ES 2 612 982 T3

	Vacuna p21-RAS (GemVax)		
Principios activos y hormonales antihormonales	Estrógenos	Prednisona	
	Estrógenos conjugados	Metilprednisolona	
	Etinilestradiol	Prednisolona	
	Clorotrianiseno	Aminoglutetimida	
	Idenestrol	Leuprolida	
	Hidroxiprogesterona	Goserelina	
	Caproato	Leuporelina	
	Medroxiprogesterona	Bicalutamida	
	Testosterona	Flutamida	
	Testosterona propionato	Octreotida	
	Fluoximesterona	Nilutamida	
	Metiltestosterona	Mitotano	
	Dietilestilbestrol	P-04 (Novogen)	
	Megestrol	2-Metoxioestradiol (EntreMed)	
	Tamoxifeno	Arzoxifeno (Eli Lilly)	
Toremofina			
Dexametasona			
Principios activos fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences)	Pd-bacteriofeoforbida (Yeda)	
	Theralux (Theratechnologies)	Texafirina (Pharmacyclics)	de lutecio
	Motexafina (Pharmacyclics)	gadolinio	Hipericina
Inhibidores de la tirosinaquinasa	Imatinib (Novartis)	Kahalid F (PharmaMar)	
	Leflunomida (Sugen/Pharmacia)	CEP- 701 (Cephalon)	
	ZDI839 (AstraZeneca)	CEP-751 (Cephalon)	
	Erlotinib (Oncogene Science)	MLN518 (Millenium)	
	Canertjnib (Pfizer)	PKC412 (Novartis)	

ES 2 612 982 T3

	Escualamina (Genaera)	Fenoxodiol O
	SU5416 (Pharmacia)	Trastuzumab (Genentech)
	SU6668 (Pharmacia)	C225 (ImClone)
	ZD4190 (AstraZeneca)	rhu-Mab (Genentech)
	ZD6474 (AstraZeneca)	MDX-H210 (Medarex)
	Vatalanib (Novartis)	2C4 (Genentech)
	PKI166 (Novartis)	MDX-447 (Medarex)
	GW2016 (GlaxoSmithKline)	ABX-EGF (Abgenix)
	EKB-509 (Wyeth)	IMC-1C11 (ImClone)
	EKB-569 (Wyeth)	
Otros principios activos diversos	SR-27897 (inhibidor de la CCK-A, Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (inhibidor de la PNP, BioCryst)
	Tocladesina (agonista del AMP cíclico, Ribapharm)	Ranpirnasa (estimulante de la ribonucleasa, Alfacell)
	Alvocidib (inhibidor de la CDK, Aventis)	Galarubicina (inhibidor de la síntesis del ARN, Dong-A)
	CV-247 (inhibidor de la COX-2, Ivy Medical)	Tirapazamina (agente reductor, SRI International)
	P54 (inhibidor de la COX-2, Phytopharm)	N-Acetilcistena (agente reductor, Zambon)
	CapCell™ (estimulante de la CYP450, Bavarian Nordic)	R-Flurbiprofeno (inhibidor del NF-kappaB, Encore)
	GCS-100 (antagonista de la gal3, GlycoGenesys)	3CPA (inhibidor del NF-kappaB, Active Biotech)
	Inmunógeno G17DT (inhibidor de la gastrina, Apton)	Seocalcitol (agonista del receptor de la vitamina D, Leo)
	Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics)	131-I-TM-601 (antagonista del ADN, TransMolecular)
	PI-88 (inhibidor de la heparanasa, Progen)	Eflornitina (inhibidor de la ODC, ILEX Oncology)
	Tesmilifeno (antagonista de las histaminas, YM BioSciences)	Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)
	Histamina (Histamina H2 (agonista del receptor H2 de la histamina, Maxim)	Indisulam (estimulante de la p53, Eisai)
	Tiazofurina (inhibidor de la IMPDH, Ribapharm)	Aplidin (inhibidor de la PPT, PharmaMar)
	Cilengitida (antagonista de la	Rituximab (anticuerpos de CD20,

integrina, Merck KGaA)	Genentech)
SR-31747 (antagonista de la IL-1, Sanofi-Synthelabo)	Gemtuzumab (anticuerpos de CD33, Wyeth Ayerst)
CCI-779 (inhibidor de la quinasa mTOR, Wyeth)	PG2 (potenciador de la hematopoyesis, Pharmagenesis)
Exisulind (inhibidor de la PDE-V, Cell Pathways)	Immunol™ (enjuague bucal con triclosán, Endo)
CP-461 (inhibidor de la PDE-V, Cell Pathways)	Triacetiluridina (profármaco de la uridina, Wellstat)
AG-2037 (inhibidor de la GART, Pfizer)	SN-4071 (agente contra sarcomas, Signature BioScience)
WX-UK1 (inhibidor del activador del plaminógeno, Willex)	TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)
PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (potenciador de la apoptosis, Procyon)
Bortezomib (inhibidor de proteasomas, Millennium)	Doranidazol (potenciador de la apoptosis, Pola)
SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
TLK-286 (inhibidor del glutatión S-transferasa, Telik)	Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH)
PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)	MX6 (potenciador de la apoptosis, MAXIA)
Midostaurina (inhibidor de la PKC, Novartis)	Apomina (potenciador de la apoptosis, ILEX Oncology)
Briostatina-1 (estimulante de la PKC, GPC Biotech)	Urocidina (potenciador de la apoptosis, Bioniche)
CDA-II (potenciador de la apoptosis, Everlife)	Ro-31-7453 (potenciador de la apoptosis, La Roche)
SDX-101 (potenciador de la apoptosis, Salmedix)	Brostalicina (potenciador de la apoptosis, Pharmacia)
Ceflatonina (potenciador de la apoptosis, ChemGenex)	

Incluso sin otras formas de realización, se asume que un especialista puede utilizar la descripción anterior en el alcance más amplio. Por eso, las formas de realización preferibles se deben interpretar solamente como una revelación descriptiva, pero en ningún caso limitante de cualquiera de las maneras.

- 5 Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitarla. Si no se indica lo contrario, los datos de porcentaje son porcentajes en peso. Todas las temperaturas se indican en grados Celsius. "Procesado habitual": se añade agua, en caso necesario, en caso necesario se ajusta el valor del pH entre 2 y 10 tras la constitución del producto final, se extrae con acetato de etilo o con diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra, se concentra por evaporación y se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o mediante cristalización.

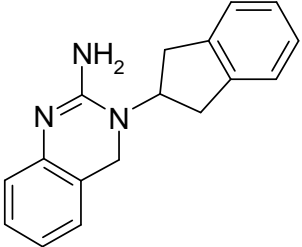
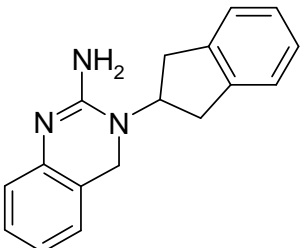
Valores Rf sobre gel de sílice; espectrometría de masas: EI (ionización por impacto de electrones): M<sup>+</sup>, FAB (Fast Atom Bombardment): (M+H)<sup>+</sup>, THF (tetrahidrofurano), NMP (N-Metilpirrolidona), DMSO (sulfóxido dimetílico), AE (acetato etílico), MeOH (metanol), DC (cromatografía de capa fina)

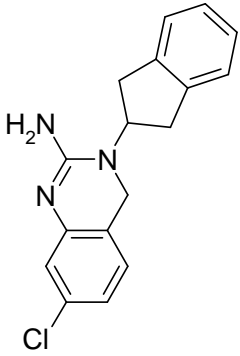
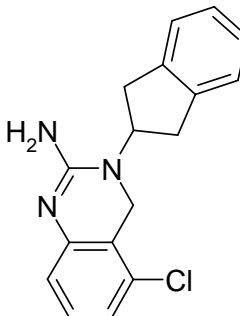
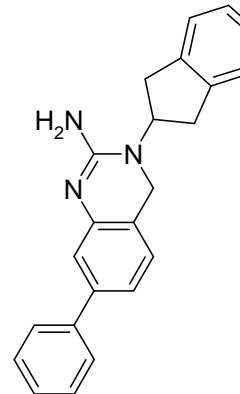
5 Se han sintetizado y caracterizado las siguientes sustancias. Sin embargo, el especialista puede elaborar y caracterizar las sustancias también por métodos distintos.

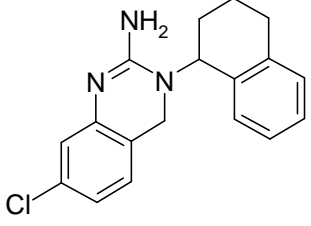
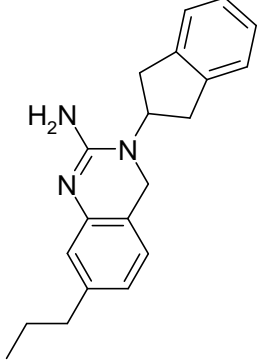
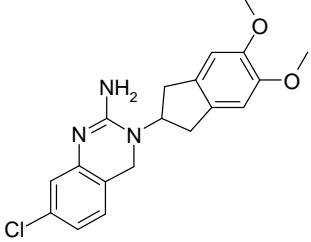
### Ejemplo 1: Ejemplos de compuestos de la fórmula I

**Tabla 2**

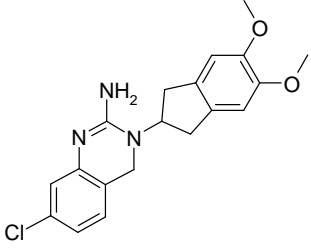
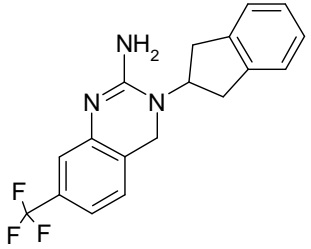
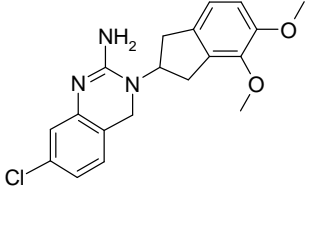
10 Los siguientes compuestos son compuestos según la invención

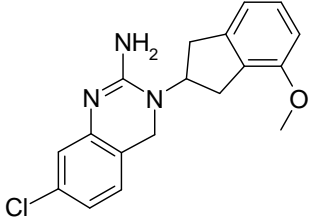
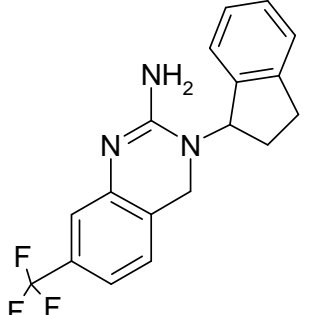
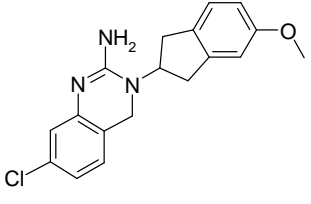
Compuesto	Estructura	Cath D IC <sub>50</sub> [nM]	Ret. tiempo [min]	Método	M+H	Estabilidad en plasma (h/r/m) o a pH 1,2 o pH7,4
A1	 <p>3-Indan-2-ilo-3,4-dihidro- quinazolin-2-ilamina</p>	2,70E-06	1,73	Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS; Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H <sub>2</sub> O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-2,8min 4%-100% tampón B; 2,8-3,3min 100% tampón B 3,3-3,4min 100%-4% tampón B	264,1	estable
A2	 <p>HBr</p> <p>3-Indan-2-ilo-3,4-dihidro- quinazolin-2-ilamin- hidrobromuro</p>	2,30E-06	1,73	Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS; Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H <sub>2</sub> O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-2,8min 4%-100% tampón B; 2,8-3,3min 100% tampón B 3,3-3,4min 100%-4% tampón B	264,1	

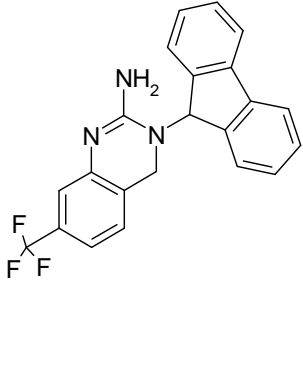
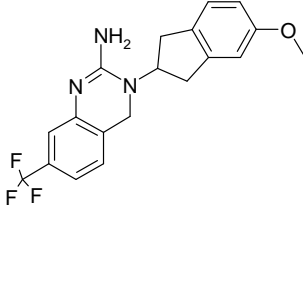
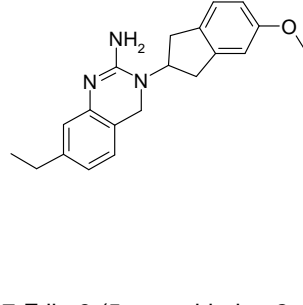
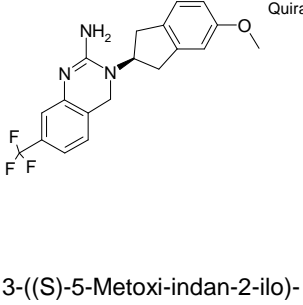
A3	 <p>7-Cloro-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina</p>	9,60E-07	1,84	Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-3,0min 5%-100% tampón B; 3,0-3,5min 100% tampón B	298,0	
A4	 <p>5-Cloro-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina</p>	8,40E-06	1,89	Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-3,0min 5%-100% tampón B; 3,0-3,5min 100% tampón B	298,0	
A5	 <p>3-Indan-2-ilo-7-fenilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina</p>	2,20E-06	1,97	Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-3,0min 5%-100% tampón B; 3,0-3,5min 100% tampón B	340,1	

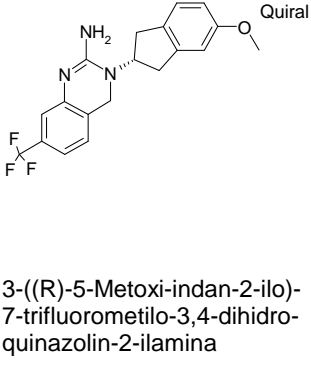
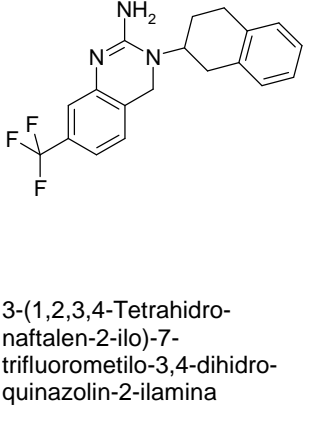
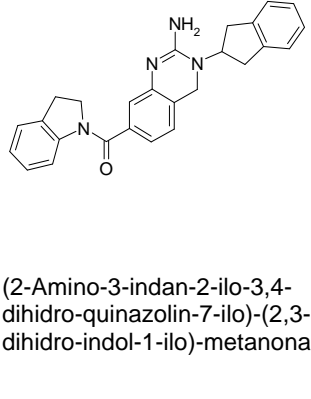
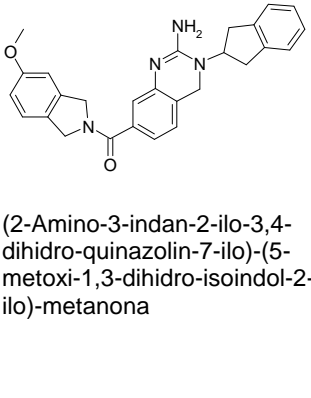
<p>A6</p>	 <p>7-Cloro-3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo)-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina</p>	<p>1,40E-06</p>	<p>1,87</p>	<p>Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-2,8min 4%-100% tampón B; 2,8-3,3min 100% tampón B 3,3-3,4min 100%-4% tampón B</p>	<p>312,1</p>	
<p>A7</p>	 <p>3-Indan-2-ilo-7-propilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina</p>	<p>1,40E-07</p>	<p>1,96</p>	<p>Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-3,0min 5%-100% tampón B; 3,0-3,5min 100% tampón B</p>	<p>306,2</p>	<p>estable</p>
<p>A8</p>	 <p>7-Cloro-3-(5,6-dimetoxi-indan-2-ilo)-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina</p>	<p>1,10E-06</p>	<p>1,74</p>	<p>Chromolith Speed Rod RP18e-100-4.6 HPLC;5min 4ml 215nm; 4ml/min, 215nm, tampón A 0.05% TFA/H2O, tampón B 0.04% TFA/ACN, 0.0-0.2 min 5% tampón B; 0.2-5.0 min 5%-100% tampón B; 5.0-5.5 min 99%-5% tampón B</p>	<p>358,1</p>	

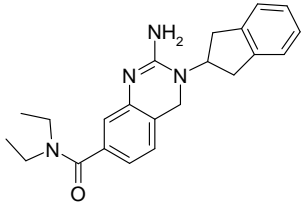
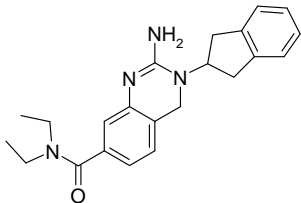
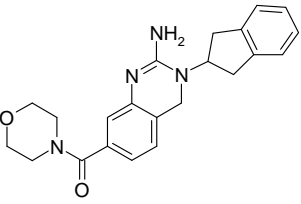


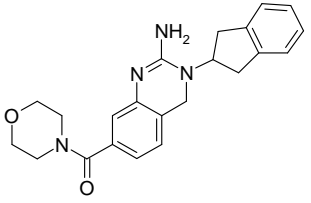
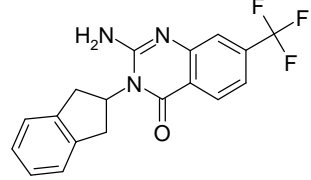
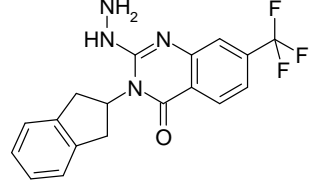
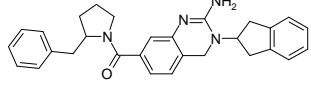
A9	 <p style="text-align: center;">HBr</p> <p>7-Cloro-3-(5,6-dimetoxi-indan-2-ilo)-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina-hidrobromuro</p>	5,10E-07	1,73	<p>Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-2,8min 4%-100% tampón B; 2,8-3,3min 100% tampón B 3,3-3,4min 100%-4% tampón B</p>	358,1	
A10	 <p>3-Indan-2-ilo-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina</p>	3,00E-07	1,82	<p>Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-3,0min 5%-100% tampón B; 3,0-3,5min 100% tampón B</p>	332,1	estable
A11	 <p>7-Cloro-3-(4,5-dimetoxi-indan-2-ilo)-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina</p>	7,80E-07	1,75	<p>Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-2,8min 4%-100% tampón B; 2,8-3,3min 100% tampón B 3,3-3,4min 100%-4% tampón B</p>	358,1	

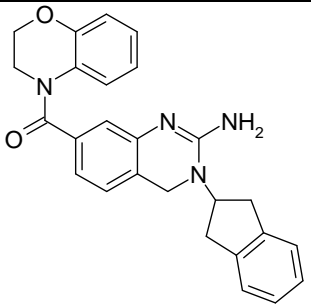
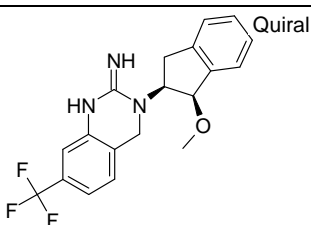
A12	 <p>7-Cloro-3-(4-metoxi-indan-2-ilo)-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina</p>	8,10E-07	1,79	<p>Chromolith Speed Rod RP18e-100-4.6 HPLC;5min 4ml 215nm; 4ml/min, 215nm, tampón A 0.05% TFA/H2O, tampón B 0.04% TFA/ACN, 0.0-0.2 min 5% tampón B; 0.2-5.0 min 5%-100% tampón B; 5.0-5.5 min 99%-5% tampón B</p>	328,1	
A13	 <p>3-Indan-1-ilo-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina</p>	2,50E-06	1,87	<p>Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-3,0min 5%-100% tampón B; 3,0-3,5min 100% tampón B</p>	332,1	
A14	 <p>7-Cloro-3-(5-metoxi-indan-2-ilo)-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina</p>	6,20E-07	1,81	<p>Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-2,8min 4%-100% tampón B; 2,8-3,3min 100% tampón B 3,3-3,4min 100%-4% tampón B</p>	328,1	estable

<p>A15</p>	 <p>3-(9H-Fluoren-9-ilo)-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina</p>	<p>1,20E-06</p>	<p>1,98</p>	<p>Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-3,0min 5%-100% tampón B; 3,0-3,5min 100% tampón B</p>	<p>380,1</p>	
<p>A16</p>	 <p>3-(5-Metoxi-indan-2-ilo)-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina</p>	<p>1,70E-07</p>	<p>1,86</p>	<p>Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-3,0min 5%-100% tampón B; 3,0-3,5min 100% tampón B</p>	<p>362,1</p>	<p>estable</p>
<p>A17</p>	 <p>7-Etilo-3-(5-metoxi-indan-2-ilo)-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina</p>	<p>2,70E-07</p>	<p>1,85</p>	<p>Chromolith Speed Rod RP18e-100-4.6 HPLC;5min 4ml 215nm; 4ml/min, 215nm, tampón A 0.05% TFA/H2O, tampón B 0.04% TFA/ACN, 0.0-0.2 min 5% tampón B; 0.2-5.0 min 5%-100% tampón B; 5.0-5.5 min 99%-5% tampón B</p>	<p>322,1</p>	<p>estable</p>
<p>A18</p>	 <p>3-((S)-5-Metoxi-indan-2-ilo)-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina</p> <p>Quiral</p>	<p>2,70E-07</p>	<p>1,86</p>	<p>Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-3,0min 5%-100% tampón B; 3,0-3,5min 100% tampón B</p>	<p>362,1</p>	

A19	 <p>3-((R)-5-Metoxi-indan-2-ilo)-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina</p>	3,20E-07	1,86	Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-3,0min 5%-100% tampón B; 3,0-3,5min 100% tampón B	362,1	
A20	 <p>3-(1,2,3,4-Tetrahidro-naftalen-2-ilo)-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina</p>	3,80E-06	1,97	Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-3,0min 5%-100% tampón B; 3,0-3,5min 100% tampón B	346,1	
A21	 <p>(2-Amino-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-7-ilo)-(2,3-dihidro-indol-1-ilo)-metanona</p>	2,20E-07	1,91	Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-2,8min 4%-100% tampón B; 2,8-3,3min 100% tampón B 3,3-3,4min 100%-4% tampón B	409,1	
A22	 <p>(2-Amino-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-7-ilo)-(5-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo)-metanona</p>	1,80E-07	1,86	Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-2,8min 4%-100% tampón B; 2,8-3,3min 100% tampón B 3,3-3,4min 100%-4% tampón B	439,2	

A23	 <p>2-Amino-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-7-dietilamida de ácido carbónico</p>	2,90E-06	1,66	Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-2,8min 4%-100% tampón B; 2,8-3,3min 100% tampón B 3,3-3,4min 100%-4% tampón B	363,2	
A24	 <p>HBr</p> <p>2-Amino-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolina-7-dietilamida de ácido carbónico-hidrobromuro</p>	4,20E-06	1,68	Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-2,8min 4%-100% tampón B; 2,8-3,3min 100% tampón B 3,3-3,4min 100%-4% tampón B	363,2	
A25	 <p>(2-Amino-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-7-ilo)-morfolin-4-ilo-metanona</p>	2,50E-06	1,55	Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-2,8min 4%-100% tampón B; 2,8-3,3min 100% tampón B 3,3-3,4min 100%-4% tampón B	377,1	

<p>A26</p>	 <p>HBr</p> <p>(2-Amino-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-7-ilo)-morfolin-4-ilo-metanona-hidrobromuro</p>	<p>3,00E-06</p>	<p>1,54</p>	<p>Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-2,8min 4%-100% tampón B; 2,8-3,3min 100% tampón B 3,3-3,4min 100%-4% tampón B</p>	<p>377,1</p>	
<p>A27</p>	 <p>2-Amino-3-indan-2-ilo-7-trifluorometilo-3H-quinazolin-4-on</p>	<p>3,30E-06</p>	<p>2,25</p>	<p>Chromolith Speed Rod RP18e-100-4.6 HPLC;5min 4ml; 4ml/min, 215nm, tampón A 0.05% TFA/H2O, tampón B 0.04% TFA/ACN, 0,0-0.2 min 5% tampón B; 0.2-5.0 min 5%-100% tampón B; 5.0-5.5 min 99%-5% tampón B</p>	<p>346,0</p>	
<p>A28</p>	 <p>2-Hidrazino-3-indan-2-ilo-7-trifluorometilo-3H-quinazolin-4-ona</p>	<p>2,40E-05</p>	<p>1,98</p>	<p>Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-3,0min 5%-100% tampón B; 3,0-3,5min 100% tampón B</p>	<p>361,1</p>	
<p>A29</p>	 <p>(2-Amino-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-7-ilo)-(2-bencilo-pirrolidina-1-ilo)-metanona</p>	<p>3,10E-07</p>	<p>1,96</p>	<p>Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-3,0min 5%-100% tampón B; 3,0-3,5min 100% tampón B</p>	<p>451,2</p>	

A30	 <p>(2-Amino-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-7-ilo)-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxacin-4-ilo)-metanona</p>	2,40E-07	1,9	Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-3,0min 5%-100% tampón B; 3,0-3,5min 100% tampón B	425,1	
A31	 <p>3-((1R,2S)-1-Metoxi-indan-2-ilo)-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-iloidenammina</p>	2,50E-06	1,83	Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H2O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-2,8min 4%-100% tampón B; 2,8-3,3min 100% tampón B 3,3-3,4min 100%-4% tampón B	362,1	

así como sus sales, derivados, solvatos, profármacos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5 Estable: Recuperación del 75% después de 4h.

Para prevenir posibles dudas, siempre que con un compuesto según la invención la denominación química del compuesto y la figura de la estructura química del compuesto no coincidan por error, el compuesto químico según la invención se determina unívocamente por la figura de la estructura química.

10

Se han establecido los tiempos de retención:

Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H<sub>2</sub>O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-2,8min 4%-100% tampón B; 2,8-3,3min 100% tampón B 3,3-3,4min 100%-4% tampón B o Chromolith Speed Rod RP 18e 50-4,6 mm LCMS;Polar.m, 2,4ml/min, 220nm, tampón A 0,05% HCOOH/H<sub>2</sub>O, tampón B 0,04% HCOOH/ACN, 0,0-3,0min 5%-100% tampón B; 3,0-3,5min 100% tampón B

15

Tabla 3

Compuesto	Listas de picos de datos RMN
A1	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 6.70 - 6.60 (m, 2H), 6.11 - 5.77 (m, 2H), 4.89 (p, J=8.0, 7.6, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 4H).
A2	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 10.54 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 3H), 7.26 - 7.17 (m, 3H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 7.06 - 6.99 (m, 1H), 5.00 (p, J=7.9, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.27 - 3.15 (m, 4H).
A3	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 9.37 - 8.92 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.1, 1H), 7.05 (dd, J=8.1, 2.1, 1H), 6.96 (d, J=2.1, 1H), 4.94 (p, J=7.9, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.24 - 3.14 (m, 4H).
A4	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 7.01 (t, J=8.0, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 1H), 6.64 - 6.58 (m, 1H), 6.42 (d, J=160.9, 2H), 4.94 - 4.86 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.21 - 3.03 (m, 4H).
A5	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.07 (s, 2H), 7.61 (d, J=7.6, 2H), 7.49 (t, J=7.5, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.14 (m, 6H), 5.04 (p, J=7.7, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.25 (d, J=7.8, 4H).
A6	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.19 - 7.07 (m, 4H), 6.76 - 6.70 (m, 1H), 6.65 - 6.59 (m, 2H), 6.25 (s, 2H), 5.24 - 5.15 (m, 1H), 4.07 (d, J=14.0, 1H), 3.76 (d, J=14.1, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 1H).
A7	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 6.74 (d, J=7.5, 1H), 6.52 - 6.48 (m, 1H), 6.48 - 6.44 (m, 1H), 5.88 (s, 2H), 4.89 (p, J=7.6, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.15 - 3.02 (m, 4H), 2.40 (t, J=7.5, 2H), 1.52 (h, J=7.4, 2H), 0.87 (t, J=7.3, 3H).
A8	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.03 - 6.99 (m, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.86 - 6.82 (m, 2H), 6.81 - 6.73 (m, 2H), 4.94 - 4.87 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.11 - 3.00 (m, 4H).
A9	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.06 (s, 2H), 7.25 (d, J=8.2, 1H), 7.15 (dd, J=8.1, 2.0, 1H), 7.08 (d, J=2.0, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.99 (p, J=7.7, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.19 - 3.07 (m, 4H).
A10	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.29 - 7.23 (m, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 7.05 (d, J=7.6, 1H), 6.95 (dd, J=7.9, 1.8, 1H), 6.80 (d, J=1.8, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.87 (p, J=7.8, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.10 (d, J=7.8, 4H).
A11	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 6.95 - 6.82 (m, 3H), 6.67 (dd, J=7.9, 2.2, 1H), 6.58 (d, J=2.1, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.90 - 4.76 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.13 (dd, J=16.4, 8.2, 1H), 3.00 (dd, J=16.4, 7.4, 3H).



## ES 2 612 982 T3

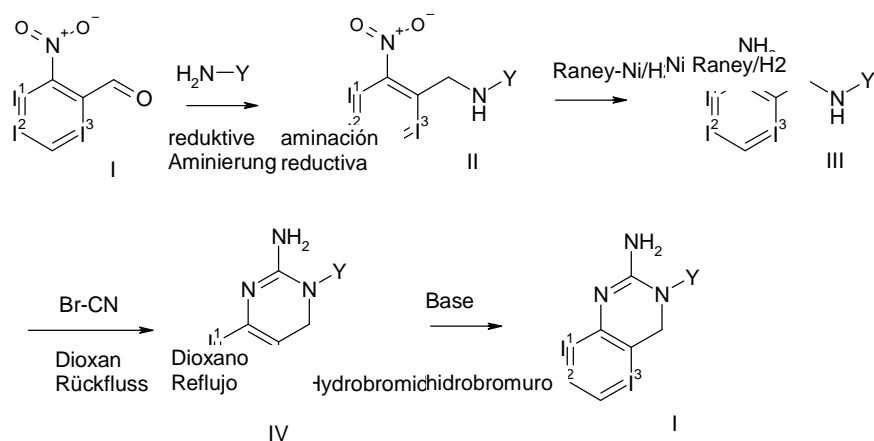
A12	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.16 (t, J=7.8, 1H), 6.86 (t, J=7.7, 2H), 6.79 (d, J=8.2, 1H), 6.66 (dd, J=7.9, 2.2, 1H), 6.58 (d, J=2.2, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.87 (p, J=7.8, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.16 - 3.01 (m, 3H), 2.90 (dd, J=16.5, 6.9, 1H).
A13	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.34 - 7.19 (m, 3H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.84 (d, J=1.6, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.61 (t, J=7.9, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 2.91 - 2.77 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 1H), 2.13 - 1.98 (m, 1H).
A14	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.14 (d, J=8.3, 1H), 6.87 (d, J=7.9, 1H), 6.84 (d, J=2.4, 1H), 6.74 (dd, J=8.2, 2.5, 1H), 6.67 (dd, J=7.9, 2.2, 1H), 6.58 (d, J=2.1, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.85 (p, J=7.7, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.14 - 2.92 (m, 4H).
A15	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.94 (d, J=7.6, 2H), 7.56 - 7.44 (m, 4H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 6.97 - 6.76 (m, 4H), 6.27 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.53 - 2.51 (m, 1H).
A16	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.19 - 7.11 (m, 2H), 7.10 (s, 2H), 7.06 (d, J=7.1, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 2H), 6.75 (dd, J=8.3, 2.5, 1H), 4.89 (p, J=7.7, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.13 - 3.01 (m, 4H).
A17	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.14 (d, J=8.3, 1H), 6.84 (d, J=2.4, 1H), 6.78 - 6.69 (m, 2H), 6.52 (dd, J=7.5, 1.8, 1H), 6.47 (d, J=1.7, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.13 - 2.91 (m, 4H), 2.45 (q, J=7.5, 2H), 1.12 (t, J=7.6, 3H).
A18	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.19 - 7.11 (m, 2H), 7.10 (s, 2H), 7.06 (d, J=7.1, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 2H), 6.75 (dd, J=8.3, 2.5, 1H), 4.89 (p, J=7.7, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.13 - 3.01 (m, 4H).
A19	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.19 - 7.11 (m, 2H), 7.10 (s, 2H), 7.06 (d, J=7.1, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 2H), 6.75 (dd, J=8.3, 2.5, 1H), 4.89 (p, J=7.7, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.13 - 3.01 (m, 4H).
A20	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.14 - 7.03 (m, 5H), 6.97 (dd, J=7.9, 2.0, 1H), 6.80 (d, J=1.8, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.34 (q, J=14.4, 2H), 4.25 - 4.11 (m, 1H), 3.14 - 2.75 (m, 4H), 2.08 - 1.84 (m, 2H).
A21	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.30 - 7.15 (m, 5H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 7.04 - 6.95 (m, 2H), 6.86 (d, J=7.6, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.90 (p, J=7.7, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.98 (t, J=8.3, 2H), 3.12 (d, J=7.7, 4H), 3.06 (t, J=8.3, 2H).
A22	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.30 - 7.14 (m, 5H), 6.98 - 6.91 (m, 2H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 6.76 (d, J=1.6, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.88 (p, J=7.8, 1H), 4.80 - 4.72 (m, 2H), 4.70 - 4.61 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.77 - 3.69 (m, 3H), 3.11 (d, J=7.8, 4H).

A23	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 6.89 (d, J=7.5, 1H), 6.60 (dd, J=7.5, 1.7, 1H), 6.52 (d, J=1.6, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.93 - 4.84 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 3.24 - 3.19 (m, 2H), 3.10 (d, J=7.8, 4H), 1.15 - 0.98 (m, 6H).
A24	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 10.57 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 5H), 7.06 (dd, J=7.7, 1.5, 1H), 6.98 (d, J=1.5, 1H), 5.00 (p, J=7.9, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.30 - 3.15 (m, 6H), 2.53 - 2.51 (m, 2H), 1.32 - 0.89 (m, 6H).
A25	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 6.91 (d, J=7.5, 1H), 6.68 (dd, J=7.5, 1.7, 1H), 6.59 (d, J=1.6, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.92 - 4.83 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.56 (s, 4H), 3.30 (s, 4H), 3.10 (d, J=7.8, 4H).
A26	1H RMN (500 MHz, DMSO-d6) ppm = 10.59 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.33 - 7.19 (m, 4H), 7.13 (dd, J=7.7, 1.5, 1H), 7.04 (d, J=1.5, 1H), 5.00 (p, J=7.9, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.66 - 3.52 (m, 8H), 3.29 - 3.15 (m, 4H).
A27	1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) ppm = 8.02 (d, J=8.1, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.33 (dd, J=8.4, 1.8, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 5.33 - 5.19 (m, 1H), 3.60 (dd, J=15.6, 7.8, 2H), 3.23 (dd, J=15.6, 9.5, 2H).

### Ejemplo 2: Elaboración de los compuestos según la invención de fórmula I en los que X = H y Q = CH<sub>2</sub>

Los compuestos reivindicados de la fórmula I en los que X = H y Q = CH<sub>2</sub> se pueden representar conforme a los métodos conocidos por el especialista mediante las siguientes secuencias de síntesis. Los ejemplos indicados describen la síntesis, pero sin que ésta se limite a dichos ejemplos.

#### Secuencia de síntesis:



10 Partiendo de ortonitrobenzaldeídos sustituidos se elabora, mediante aminación reductiva con una Amina apropiada, una ortonitrobenzilamina que se convierte en el correspondiente derivado anilínico mediante hidrogenación en presencia de un catalizador, por ejemplo de níquel Raney. Si el resto R contiene grupos funcionales que son reactivos en presencia de hidrógeno y de un catalizador como por ejemplo el níquel Raney, dado el caso se produce la reducción de estas unidades (por ejemplo el alquenilo se convierte en alquilo) y forma parte del procedimiento.

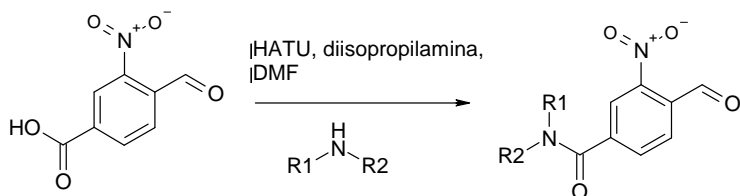
15 La ciclación por transformación con bromociano a elevadas temperaturas de 10°C a 80°C, prefiriéndose una temperatura ambiente de hasta 60°C, proporciona los derivados de guanidina según la invención en forma de hidrobromuros. Aplicando un tratamiento con una base, a partir de éstos se obtienen los derivados de guanidina libres.

A esta secuencia pueden añadirse otros pasos como por ejemplo separaciones quirales, oxidaciones, reacciones catalizadas de metal, separación de grupos de protección, acoplamientos amídicos, etc., sin que el método se limite a estas reacciones.

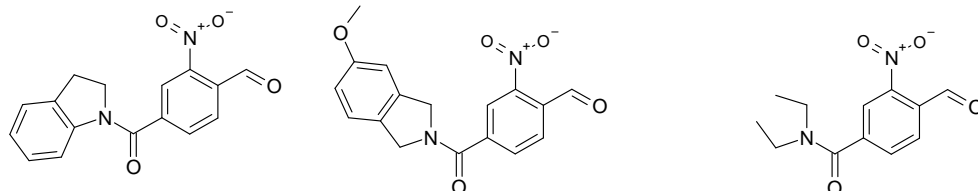
5 Los ortonitrobenzaldehídos sustituidos necesarios como materiales de partida se pueden adquirir en el mercado o se pueden elaborar a través de los métodos correspondientes, como por ejemplo reacciones de Suzuki, hidrólisis, hidrogenaciones o acoplamientos amídicos.

A) Procedimientos para la elaboración de los ortonitrobenzaldehídos con funciones amídicas:

10



Según este procedimiento se pueden elaborar por ejemplo los siguientes compuestos (hasta ahora desconocidos):



FAB-MS (M + H+) = 297,0

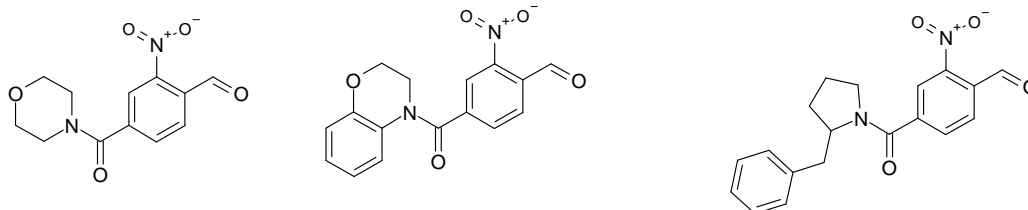
Rf (método polar): 2,22 min (rastros MS).

FAB-MS (M + H+) = 327,0

Rf (método polar): 2,12 min (rastros MS).

FAB-MS (M + H+) = 151,1

Rf (método polar): 1,86 min (rastros MS).



FAB-MS (M + H+) = 265,0

Rf (método polar): 1,53 min (rastros MS).

FAB-MS (M + H+) = 313,0

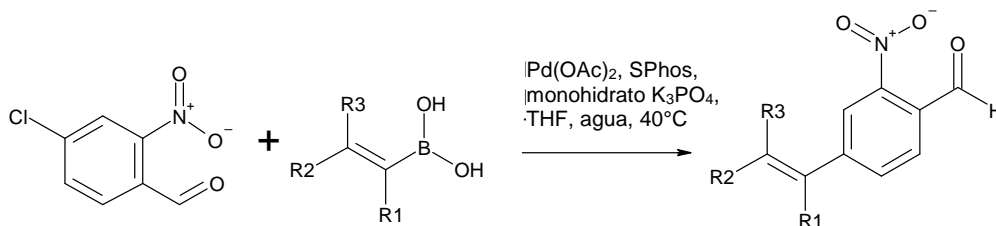
Rf (método polar): 2,16 min (rastros MS).

FAB-MS (M + H+) = 339,1

Rf (método polar): 2,33 min (rastros MS).

15

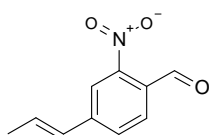
B) Procedimientos para la elaboración de los ortonitrobenzaldehídos con restos arílicos o restos alquénicos mediante reacción Suzuki:



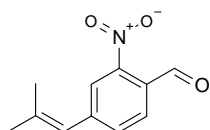
20

Los ortonitrobenzaldehídos con restos arílicos o restos alquénicos se pueden elaborar conforme a la ecuación anterior mediante reacción Suzuki con los ácidos borónicos apropiados. En lugar de ácidos borónicos libres se pueden utilizar ésteres de ácido borónico con igual éxito. Los rendimientos obtenidos aplicando SPhos como ligante y fosfato potásico como base ascienden típicamente a entre el 60% y el 99%. Las temperaturas de reacción ascienden a entre 10°C y 80°C, preferentemente entre la temperatura ambiente y 60°C, prefiriéndose especialmente entre 30°C y 50°C. Según este procedimiento se pueden elaborar por ejemplo los siguientes compuestos (hasta ahora desconocidos):

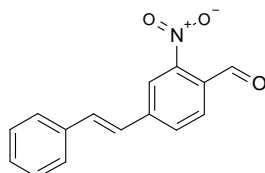
25



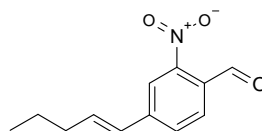
FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 192,0  
Rf (método polar): 2,28 min (rastros MS).



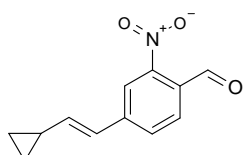
IFAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 206,1  
IRf (método polar): 2,43 min (rastros MS).



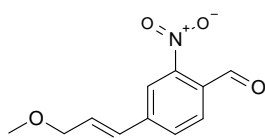
FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 254,1  
Rf (método polar): 2,61 min (rastros MS).



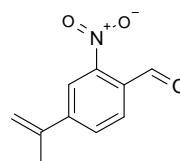
ISFAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 220,1  
f (IRf (método polar): 2,64 min (rastros MS).



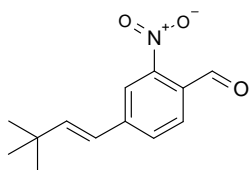
FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 218,1  
Rf (método polar): 2,46 min (rastros MS).



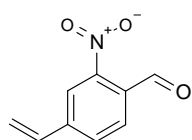
FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 222,1  
Rf (método polar): 2,09 min (rastros MS).



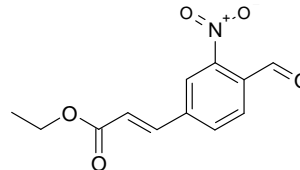
ISFAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 192,1  
f (IRf (método polar): 2,30 min (rastros MS).



FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 234,1  
Rf (método polar): 2,68 min (rastros MS).

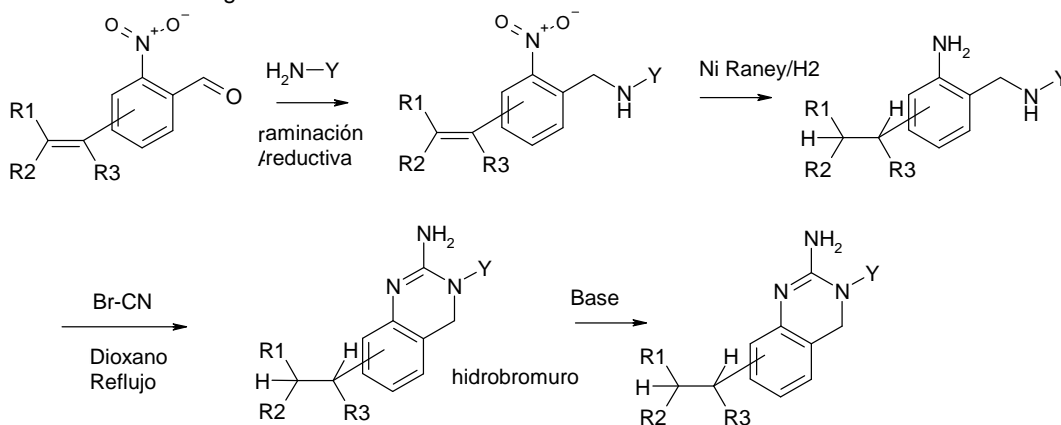


FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 178,0  
Rf (método polar): 2,11 min (rastros MS).



IFAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = -  
IRf (método polar): -

Los compuestos elaborados de este modo se siguen transformando para elaborar los compuestos según la invención de la fórmula I del siguiente modo:



5

Mediante aminación reductiva con una Amina apropiada, se elabora una ortonitrobenilamina que se convierte en el correspondiente derivado anilínico mediante hidrogenación en presencia de un catalizador, por ejemplo de níquel Raney. Con este procedimiento se reduce simultáneamente también el enlace doble del grupo alquénico.

10

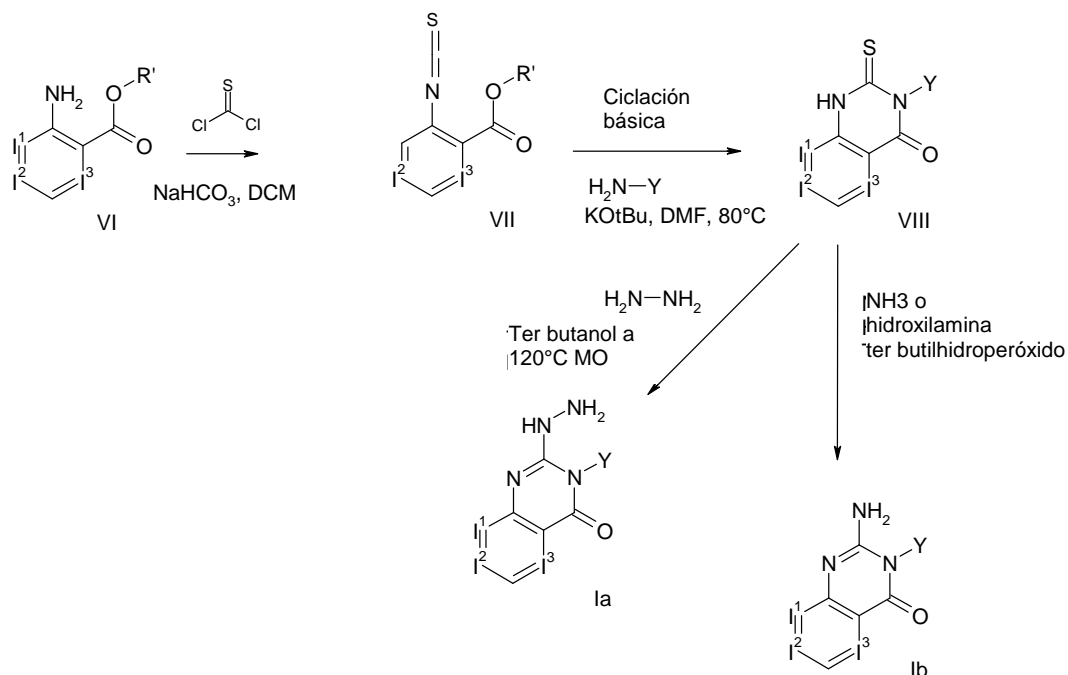
Como se indica arriba, la ciclación proporciona los derivados de guanina según la invención en forma de hidrocarburos, de los que se liberan los derivados de guanidina libres aplicándoles un tratamiento con una base, mediante transformación con bromociano a elevadas temperatura.

**Ejemplo 3: Elaboración de los compuestos según la invención de la fórmula I en los que X = H o X = NH<sub>2</sub> y Q = C=O**

15

Los compuestos reivindicados de la fórmula I, en los que X = H (fórmula Ib) o X = NH<sub>2</sub> (fórmula Ia) y Q = C=O, se pueden representar con arreglo a los métodos conocidos por el especialista, como por ejemplo los descritos en Bioorganic Medicinal Chemistry (2007), 4009-4015. Modificando este método se pueden elaborar los compuestos reivindicados de la fórmula I, en los que X = H (fórmula Ib) o X = NH<sub>2</sub> (fórmula Ia) y Q = C=O, mediante las siguientes secuencias de síntesis. Los ejemplos indicados describen la síntesis, pero sin que ésta se limite a dichos ejemplos.

Secuencia de síntesis:



10

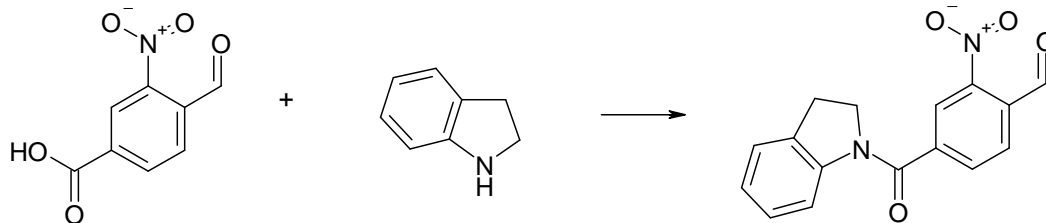
Partiendo de ésteres de ácido ortoaminobenzoico sustituidos se elaboran los correspondientes isocianatos mediante reacción con tiofosgeno o reactivos similares. Bajo condiciones básicas, a temperaturas de entre 40°C y 100°C, preferentemente entre 60°C y 90°C, en especial preferentemente entre 75°C y 85°C, muy en especial preferentemente a 80°C, mediante reacción con una amina apropiada, se produce la ciclación resultando en los derivados tioúricos cíclicos correspondientes. En algunos casos se ha revelado como ventajosa la adición de reactivos básicos como por ejemplo el ter-butilato potásico. Los derivados tioúricos se convierten en compuestos meta según la invención (X = NH<sub>2</sub>) mediante transformación continuada con hidracina a altas temperaturas de entre 80°C y 200°C, preferentemente entre 100°C y 150°C, en especial preferentemente entre 110°C y 130°C, por ejemplo también en el microondas. Por otro lado, transformando con amoníaco o hidroxilamina se obtienen los compuestos meta según la invención (X = H). La realización de la reacción en presencia de ter-butilhidroperóxido se ha revelado como ventajosa.

20

A esta secuencia pueden añadirse otros pasos como por ejemplo oxidaciones, reacciones catalizadoras de metal, separación de grupos de protección, acoplamiento amídico, etc., sin que el método se limite a estas reacciones.

25

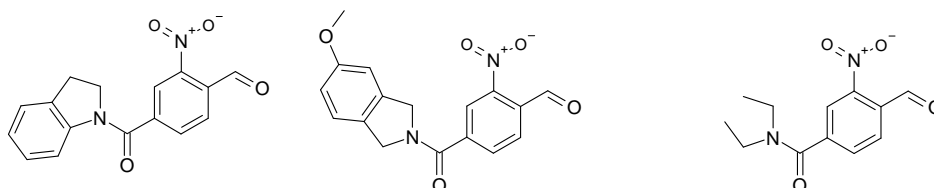
Los ésteres de ácidos orto-aminobenzoicos sustituidos necesarios como materiales de partida se pueden adquirir en el mercado o se pueden elaborar por ejemplo mediante esterificación a partir de los ácidos orto-aminobenzoicos correspondientes.

**Ejemplo 4: Elaboración de A21 (2-amino-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-7-ilo)-(2,3-dihidro-indol-1-ilo)-metanona**Paso 1: 4-(2,3-dihidro-indole-1-carbonilo)-2-nitro-benzaldehído.

10  $\text{Ácido 4-formilo-3-nitro-benzoico}$  (650,00 mg; 3,33 mmol; 100,00 mol%) se ha disuelto en  $N,N$ -dimetilformamida (20,00 ml; 257,20 mmol; 7721,20 mol%), y mezclado con INDOLIN (0,37 ml; 3,33 mmol; 100,00 mol%) y etilo-diisopropilaminas (578,04  $\mu\text{l}$ ; 3,33 mmol; 100,00 mol%). La mezcla de reacción se ha enfriado en un baño de hielo, se añade agitando Hatu  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}$  \* F6P (1,39 g; 3,66 mmol; 110,00 mol%) y se las ha seguido agitando durante la noche a temperatura ambiente. Para el procesado se ha vertido la mezcla de reacción agitándola en una solución saturada de bicarbonato potásico, se ha seguido agitando durante 30 min, se han separado por aspiración los cristales generados y se ha enjuagado con agua. Recristalización de pocos AE produce 430 mg 4-(2,3-dihidro-indole-1-carbonilo)-2-nitro-benzaldehído como cristales de color beige. (Rendimiento del 42%, contenido >97%). FAB-MS ( $M + H^+$ ) = 297,0  $R_f$  (método polar): 2,22 min (rastros MS).

15

Análogamente a este paso se pueden elaborar los siguientes compuestos:

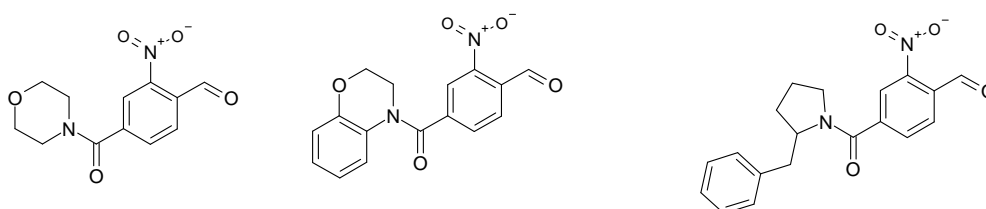


FAB-MS ( $M + H^+$ ) = 297,0

FAB-MS ( $M + H^+$ ) = 327,0

FAB-MS ( $M + H^+$ ) = 151,1

$R_f$  (método polar): 2,22 min (rastros MS).  $R_f$  (método polar): 2,12 min (rastros MS).  $R_f$  (método polar): 1,86 min (rastros MS).

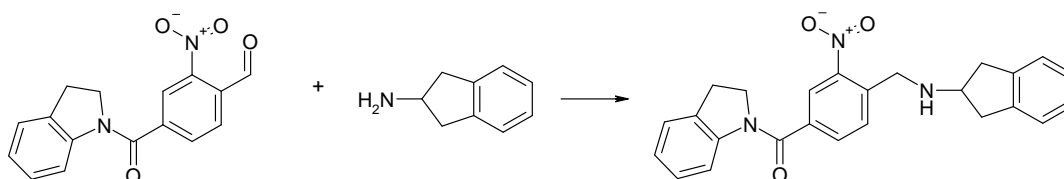


FAB-MS ( $M + H^+$ ) = 265,0

FAB-MS ( $M + H^+$ ) = 313,0

FAB-MS ( $M + H^+$ ) = 339,1

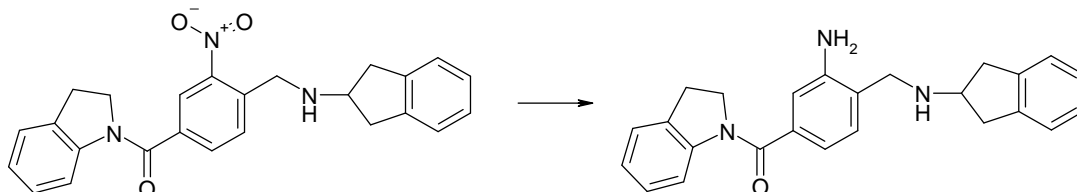
$R_f$  (método polar): 1,53 min (rastros MS).  $R_f$  (método polar): 2,16 min (rastros MS).  $R_f$  (método polar): 2,33 min (rastros MS).

Paso 2: (2,3-dihidro-indol-1-ilo)-[4-(indan-2-ilaminaometil)-3-nitro-phenil]-metanona

4-(2,3-dihidro-indole-1-carbonilo)-2-nitro-benzaldehído (430,00 mg; 1,41 mmol; 100,00 mol%) se ha disuelto con 2-aminoindano (262,78 mg; 1,97 mmol; 140,00 mol%) en 1,2-dicloroetano (10,00 ml; 126,31 mmol; 8963,18 mol%), se ha

mezclado con ácido acético (81,41 µl; 1,41 mmol; 100,00 mol%) y triacetoxiborohidruro de sodio, 95% (418,15 mg; 1,97 mmol; 140,00 mol%) y se ha agitado a temperatura ambiente durante la noche. Se ha vuelto a añadir triacetoxiborohidruro, 95% (40,00 mg; 0,19 mmol; 13,39 mol%) y se ha agitado durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se ha mezclado con agua / diclorometano, la fase acuosa se ha extraído una vez con diclorometano, la fase org. se ha lavado una vez con una solución saturada de NaCl, se ha secado con sulfato de sodio, se ha filtrado y se ha evaporado. La purificación del producto crudo mediante cromatografía en columna en una instalación CombiflashRf (120g de RediSep en columna de sílice, 60ml/min heptano / éter acético 5-100% AE en 25min) arroja (2,3-dihidro-indol-1-ilo)-[4-(indan-2-ilaminaometil)-3-nitro-fenilo]-metanona como cristales de color beige. (Rendimiento 56,6%, contenido 100%). FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 414,5 Rf (método polar): 1,80 min (rastros MS).

10 Paso 3: [3-amino-4-(indan-2-ilaminaometil)-fenilo]-(2,3-dihidro-indol-1-ilo)-metanona



330mg (2,3-dihidro-indol-1-ilo)-[4-(indan-2-ilaminaometil)-3-nitro-fenilo]-metanona se han reducido durante la noche en presencia de 300mg de níquel esponjoso (empapado en agua) en 10ml de THF a presión normal y a temperatura ambiente con hidrógeno. Eliminación del disolvente arroja 267 mg [3-amino-4-(indan-2-ilaminaometil)-fenilo]-(2,3-dihidro-indol-1-ilo)-metanona como material sólido ceroso. (Rendimiento 71,7%, contenido 82,2%). FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 384,6 Rf (método polar): 1,74 min (rastros MS).

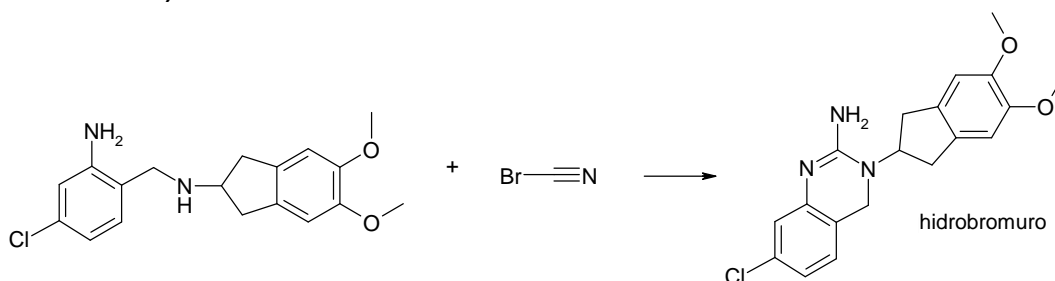
20 Paso 4: [3-amino-4-(indan-2-ilaminaometil)-fenilo]-(2,3-dihidro-indol-1-ilo)-metanona

**Error. No se pueden crear objetos editando funciones de campo.** 3-amino-4-(indan-2-ilaminaometil)-fenilo]-(2,3-dihidro-indol-1-ilo)-metanona (267,00 mg; 0,70 mmol; 100,00 mol%) se ha disuelto en 1,4-dioxano (max. 0,005% H<sub>2</sub>O) SeccoSolv® (6,00 ml; 70,14 mmol; 10074,56 mol%), mezclado agitándose con bromociano (81,12 mg; 0,77 mmol; 110,00 mol%) y agitado durante 3 horas a 80°C. La suspensión se ha diluido con 1,4-dioxano y refluado durante otras 5 horas a 120°C. Se ha vuelto a añadir bromociano (20,00 mg; 0,19 mmol; 27,12 mol%) y se ha refluado durante 3 horas a 120°C.

Los cristales precipitados al enfriar se han separado por aspiración, se han tratado con 2 N NaOH y se han recogido en AE. La fase AE se ha lavado una vez con una solución saturada de NaCl, se ha secado con sulfato de sodio, se ha filtrado y se ha evaporado. Tras extraer el residuo con algo de acetonitrilo y aspirar el disolvente se obtienen 72 mg [3-amino-4-(indan-2-ilaminaometil)-fenilo]-(2,3-dihidro-indol-1-ilo)-metanona como cristales blancos. (Rendimiento 24,1%, contenido 95,2%). FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 409,5 Rf (método polar): 1,91 min (rastros MS).

Mediante este procedimiento se pueden elaborar los compuestos A1, A3, A4, A6, A8-A16, A20-23, A25, A26, A29-31 (véanse datos de la hoja de datos Excel)

35 **Ejemplo 5: Elaboración de A9 (7-cloro-3-(5,6-dimetoxi-indan-2-ilo)-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina hidrobromuro)**

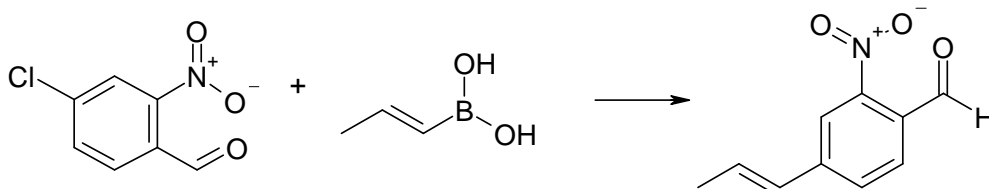


(2-amino-4-cloro-bencilo)-(5,6-dimetoxi-indan-2-ilo)-amina (580,00 mg; 1,74 mmol; 100,00 mol%) se ha disuelto en 10 ml de 1,4-dioxano, mezclado agitándose con bromociano para la síntesis (203,04 mg; 1,92 mmol; 110,00 mol%) y refluado durante 3 h. Los cristales precipitados al enfriar se han separado mediante aspiración, se han vuelto a lavar con dioxano y se han secado en la instalación de liofilización (cristales blancos, contenido 100%). FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 358,1 Rf (método polar): 1,73 min (rastros MS).

Mediante este procedimiento se han elaborado los compuestos A2, A9, A24 y A26.

**Ejemplo 6: Elaboración de A7 (3-indan-2-ilo-7-propilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina)**

Paso 1: 2-Nitro-4-propenilo-benzaldehído mediante reacción de Suzuki



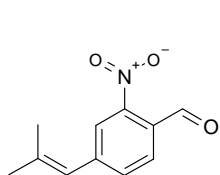
5

10

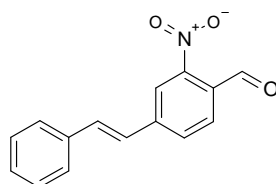
15

Un émbolo de cuello doble de 100mL se han suspendido 4-cloro-2-nitrobenzaldeídos (3,200 g; 16,382 mmol; 100,00 mol%), ácido trans-propenilborónico (1,610 g; 18,556 mmol; 113,27 mol%) y monohidrato de fosfato tripotásico (11,913 g; 49,147 mmol; 300,00 mol%) (morterado) en 15 ml de tetrahidrofurano y 150,000 µl de agua. La suspensión se ha desgasificado al vacío, inertizado con argón y mezclado a contracorriente de argón con acetato de paladio (II) (47% Pd) para la síntesis (18,390 mg; 0,082 mmol; 0,50 mol%) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (34,667 mg; 0,082 mmol; 0,50 mol%). La mezcla de reacción se ha agitado varias horas a 40°C y en atmósfera de argón. Después de la transformación se ha filtrado y la materia filtrada se ha concentrado resultando en el residuo. La limpieza cromatográfica del residuo con gel de sílice (eluyente, heptano/AE 11:1) produce 3,000g de 2-nitro-4-propenilo-benzaldehído (rendimiento 95,8%, contenido 100%). FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 192,0 R<sub>f</sub> (método polar): 2,28 min (rastros MS).

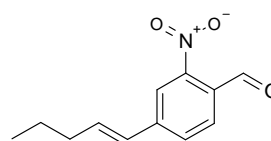
Análogamente a este paso se pueden elaborar los siguientes compuestos:



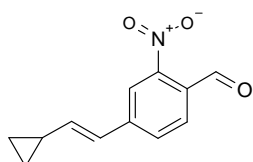
FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 206,1  
R<sub>f</sub> (método polar): 2,43 min (rastros MS).



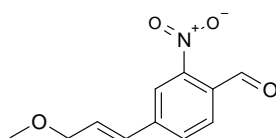
FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 254,1  
R<sub>f</sub> (método polar): 2,61 min (rastros MS).



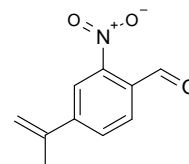
MFAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 220,1  
FR<sub>f</sub> (método polar): 2,64 min (rastros MS).



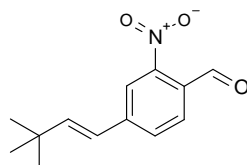
FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 218,1  
R<sub>f</sub> (método polar): 2,46 min (rastros MS).



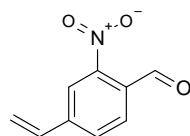
FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 222,1  
R<sub>f</sub> (método polar): 2,09 min (rastros MS).



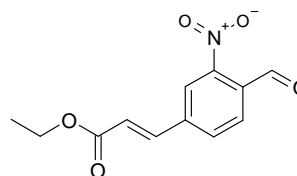
FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 192,1  
R<sub>f</sub> (método polar): 2,30 min (rastros MS).



FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 234,1  
R<sub>f</sub> (método polar): 2,68 min (rastros MS).



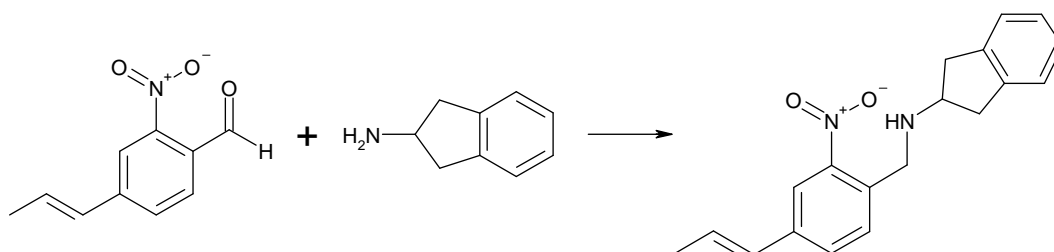
FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 178,0  
R<sub>f</sub> (método polar): 2,11 min (rastros MS).



FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = -  
R<sub>f</sub> (método polar): -

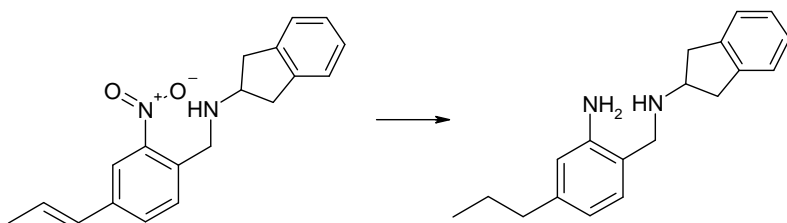
Paso 2: indan-2-ilo-[2-nitro-4-((E)-propenil)-bencil]-amina





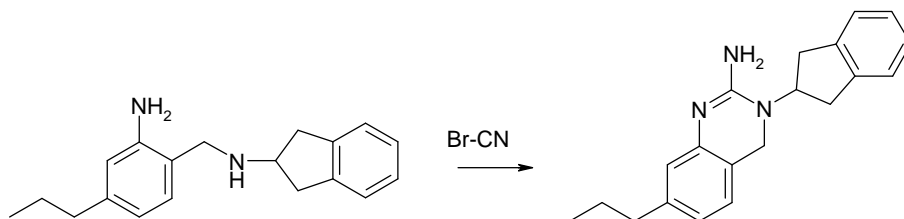
5 En un émbolo doble de 100mL se ha disuelto 2-nitro-4-propenilo-benzaldehído (1,000 g; 0,005 mol; 100,00 mol%) y 2-aminoindano (0,949 ml; 0,007 mol; 140,00 mol%) en 12 ml 1,2-dicloroetano y se ha mezclado con 0,302 ml de ácido acético (glacial). Se añadió agitando hidruro sódico triacetoxiborano 95% (1,634 g; 0,007 mol; 140,00 mol%) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Después de la transformación se aportó una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se diluyó con DCM. La fase orgánica se ha secado separadamente con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se ha apartado al vacío. La limpieza cromatográfica del residuo con gel de sílice (eluyente, heptano/AE 3:1) produjo 1,401g de indan-2-ilo-[2-nitro-4-((E)-propenil)-bencil]-amina (rendimiento 86,8%, contenido 100%). FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 309,1 Rf (método polar): 1,83 min (rastros MS).

10 Paso 3: (2-amino-4-propilo-bencil)-indan-2-ilo-amina



15 Una solución de 1,200g de indan-2-ilo-[2-nitro-4-((E)-propenil)-bencil]-amina en 20 ml de THF se ha hidrogenado en presencia de 0,200g de níquel esponjoso (empapado en agua) a TA y presión normal durante la noche con hidrógeno. La solución se ha separado por filtración y se ha apartado el disolvente. Se obtienen 1,001g (2-amino-4-propilo-bencil)-indan-2-ilo-amina como aceite incoloro (rendimiento: 90,7%, contenido 99,0%). FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 281,1 Rf (método polar): 1,82 min (rastros MS).

Paso 4: Ciclación para 3-indan-2-ilo-7-propilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina



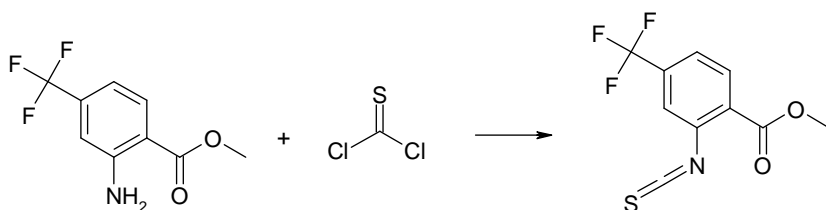
20 En un émbolo de cuello doble de 100mL, a una solución de 2-amino-4-propilo-bencil)-indan-2-ilo-amin (1,000 g; 0,004 mol; 100,00 mol%) en 20 ml de 1,4-dioxano se ha añadido agitando bromociano (0,227 ml; 0,004 mol; 120,00 mol%) suelto en dioxano, y se ha agitado a 80°C durante 4 horas. Después de la transformación, la mezcla de reacción se ha enfriado en un baño de hielo, se ha apartado mediante aspiración el precipitado generado y se ha suspendido en una solución de 2N-NaOH. La separación por aspiración y el secado produjeron 0,730g de 3-indan-2-ilo-7-propilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina como material sólido blanco (rendimiento 67,7%, contenido 100%). FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 306,2 Rf (método polar): 1,96 min (rastros MS).

Los compuestos A5, A7 y A17 se pueden elaborar de forma análoga a al del ejemplo.

**Ejemplo 7: Elaboración de A28 (2-hidrazino-3-indan-2-ilo-7-trifluorometilo-3H-quinazolin-4-ona)**

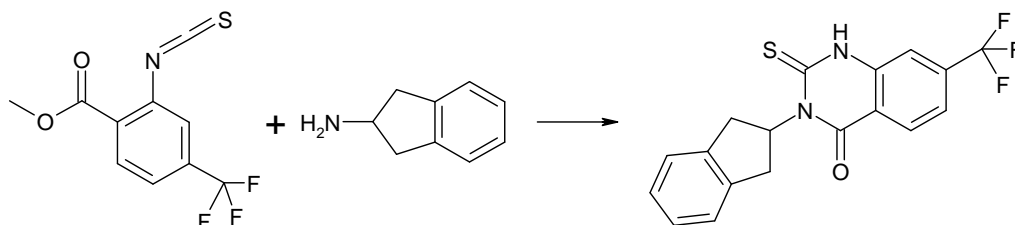
30

Paso 1: 2-Isotiocianato-4-trifluorometilo-éster metílico de ácido benzoico



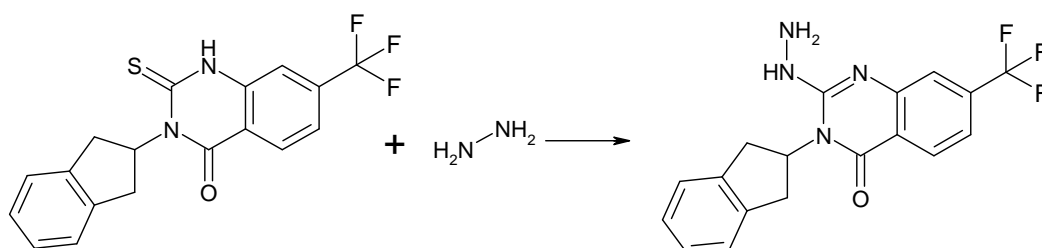
Se ha añadido por goteo a una mezcla de 2-amino-4-trifluorometilo-éster metílico de ácido benzoico (2,212 g; 10,093 mmol; 100,00 mol%) en 20 ml de diclorometano y 20 ml de solución de NaHCO<sub>3</sub>, enfriando con hielo, se ha añadido por goteo tiofosgeno (1,595 ml; 20,186 mmol; 200,00 mol%). La mezcla de reacción se ha calentado lentamente a 35°C, agitado durante 4-5 horas, se ha añadido otro equivalente de tiofosgeno y 10 ml de solución de NaHCO<sub>3</sub>, se ha agitado a lo largo de la noche, se ha vuelto a añadir 1 equivalente de tiofosgeno y 10 ml de solución NaHCO<sub>3</sub> y se ha seguido agitando durante 2. Se han separado las fases y la fase acuosa se ha extraído tres veces con DCM. Las fases orgánicas unificadas se han secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se ha apartado el disolvente. La limpieza cromatográfica del residuo con gel de sílice (eluyente heptano/AE 11:1) proporciona 2,40 g 2-isotiocianato-4-trifluorometilo-éster metílico de ácido benzoico como material sólido amarillo (rendimiento 91,1%, contenido 100%). FAB-MS (M-31)<sup>+</sup> = 230,0 Rf (método polar): 2,71 min (rastros MS).

**Paso 2:** 3-indan-2-ilo-2-tioxo-7-trifluorometilo-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona



2-isotiocianato-4-trifluorometilo-éster metílico de ácido benzoico (2,397 g; 9,176 mmol; 100,00 mol%) se ha disuelto en N,N-dimetilformamida para la síntesis (20,000 ml; 0,257 mol), se ha mezclado con 2-aminoindano (1,372 g; 10,094 mmol; 110,00 mol%) y agitado a 80°C a lo largo de la noche. El aporte de agua conllevó un precipitado que se apartó por aspiración y después del secado arrojó 3,30g de 3-indan-2-ilo-2-tioxo-7-trifluorometilo-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona como material sólido marrón (rendimiento 99,2%, contenido 100%). FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 363,0 Rf (método polar): 2,74 min (rastros MS).

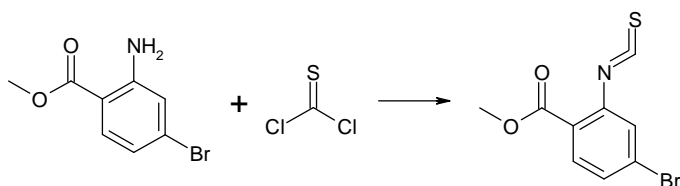
**Paso 3:** 2-hidrazino-3-indan-2-ilo-7-trifluorometilo-3H-quinazolin-4-ona



Una solución de 3-indan-2-ilo-2-tioxo-7-trifluorometilo-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona (350,000 mg; 0,966 mmol; 100,00 mol%) e hidracina (0,316 ml; 9,659 mmol; 1000,00 mol%) se ha agitado 10 en ter-butanol en el microondas a 120°C, 45 min. La mezcla de reacción se ha mezclado con agua y generado se ha apartado por aspiración, y se ha lavado con agua y se ha secado. La limpieza cromatográfica (fase revertida, eluyente, 5% - 65% ACN, 20 min) produjo después del secado 43 mg de 2-hidracino-3-indan-2-ilo-7-trifluorometilo-3H-quinazolin-4-ona como polvo blanco. (Rendimiento 12,0%, contenido 97%). FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 361,1 Rf (método polar): 2,00 min (rastros MS).

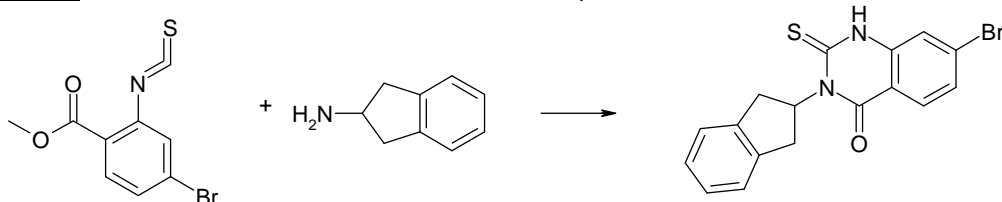
**Ejemplo 8: Elaboración de 7-bromo-3-indan-2-ilo-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona**

**Paso 1:** 4-Bromo-2-isotiocianato-éster metílico de ácido benzoico



2-Amino-4-éster metílico de ácido bromobenzoico (5,000 g; 21,734 mmol; 100,00 mol%) se ha mezclado en 50 ml de diclorometano con 50 ml de solución de NaHCO<sub>3</sub>. A 0°C se ha añadido agitando tiosfogeno (3,435 ml; 43,467 mmol; 200,00 mol%), se ha agitado 20 min. y a continuación se ha calentado despacio a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se ha agitado a lo largo de la noche a 35° C, a continuación, se ha añadido 1 equivalente de tiosfogeno, se ha agitado 3 horas a 35°C, se ha vuelto a añadir 1 equivalente de tiosfogeno y 10 ml de solución NaHCO<sub>3</sub> y se ha seguido agitando durante 4,5 horas. Tras la separación de las fases se ha vuelto a extraer la fase acuosa otras tres veces con DCM, se han lavado con NaHCO<sub>3</sub> las fases orgánicas limpiadas y se han secado con MgSO<sub>4</sub>. La eliminación del disolvente y la limpieza cromatográfica con gel de sílice (eluyente, heptano/AE 3:1) proporcionó 3,6 g de 4-bromo-2-isotiocianato-éster metílico de ácido benzoico como polvo blanco. (Rendimiento 61,5%, contenido 100%). FAB-MS (M - 31)<sup>+</sup> = 241,8/239,8 Rf (método polar): 2,74 min (rastros MS).

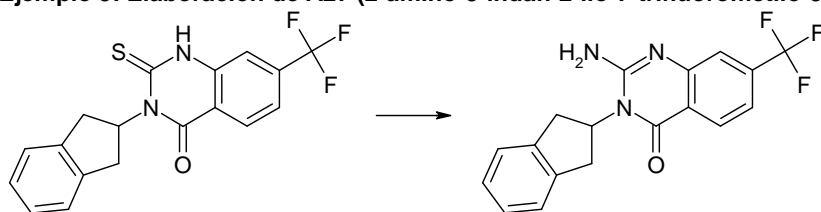
**Paso 2: 7-Bromo-3-indan-2-ilo-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona**



Una solución de 4-bromo-2-isotiocianato-éster metílico de ácido benzoico (2,00g; 7,35 mmol; 100,00 mol%) y 2-aminoindano (0,99g; 7,35 mmol; 100,00 mol%) en 25ml de DMF se ha agitado a 80°C a lo largo de la noche. Se aportó ter-butilato de potasio para la síntesis (0,42g; 3,68 mmol; 50,00 mol%) en la mezcla de reacción y se siguió agitando a 80°C, hasta que se completó la reacción. Después de enfriarse se vertió en agua y se apartó por aspiración el material sólido generado. Después de secar se obtuvieron 2,68g 7-Bromo-3-indan-2-ilo-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona (rendimiento 97,7%, contenido 100%). FAB-MS (M - 30) = 373,0/375,0 Rf (método polar): 2,69 min (rastros MS).

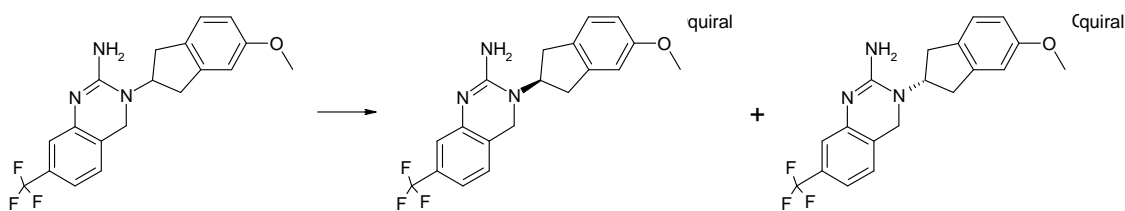
Este compuesto se puede transformar de manera análoga a la del ejemplo 6 para el derivado correspondiente de la hidracina.

**Ejemplo 9: Elaboración de A27 (2-amino-3-indan-2-ilo-7-trifluorometilo-3H-quinazolin-4-ona)**



Una solución de 3-indan-2-ilo-2-tioxo-7-trifluorometilo-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona (350,000 mg; 0,966 mmol; 100,00 mol%), hidroxilamina (SOLUCIÓN AL 50% EN AGUA, 3,000 ml; 50,863 mmol; 5266,05 mol%) y ter-hidroperoxido de butilo (3,233 g; 25,112 mmol; 2600,00 mol%) en 5 ml de 2-propanol se ha agitado a TA a lo largo de la noche. Se vertió en agua y se apartó por aspiración el material sólido generado. La limpieza cromatográfica con gel de sílice (eluyente, heptano/AE 3:2) proporcionó 211mg 2-amino-3-indan-2-ilo-7-trifluorometilo-3H-quinazolin-4-ona como material sólido amarillo (rendimiento 61,4%, contenido 97%). FAB-MS (M + H<sup>+</sup>) = 346,0 Rf (método polar): 2,25 min (rastros MS).

**Ejemplo 10: Elaboración de A18 (3-((S)-5-metoxi-indan-2-ilo)-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina) y A19 (3-((R)-5-metoxi-indan-2-ilo)-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina) mediante separación quiral:**



80 mg de 3-(5-metoxi-indan-2-ilo)-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina racémica se han disuelto en 2 ml de metanol y separado en una instalación SFC en los enantiómeros correspondientes (40 ciclos a 50 $\mu$ L). Fase estacionaria: ChiralCel OD-H, eluyente, CO<sub>2</sub>, metanol DEA 0,5 (30%). Se obtienen 31mg de 3-((S)5-metoxi-indan-2-ilo)-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina y 31mg de 3-((R)5-metoxi-indan-2-ilo)-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina.

FAB-MS ( $M + H^+$ ) = 362,1 Rf (método polar): 1,86 min (rastreo MS).

A18 Rf (ChiralCel OD-H, eluyente, CO<sub>2</sub>, metanol DEA 0,5 (30%): 3,90 min.

A19 Rf (ChiralCel OD-H, eluyente, CO<sub>2</sub>, metanol DEA 0,5 (30%): 7,09 min. La configuración absoluta de los enantiómeros no se conoce y se ha asignado aleatoriamente.

#### Abreviaturas:

DCM = diclorometano  
 DMA = dimetilacetamida  
 DMF = dimetilformamida  
 AE = acetato de etilo  
 h = horas  
 EMTB = éter metil ter-butílico  
 EP = éter de petróleo  
 RT = temperatura ambiente

SPhos= 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo

TFA = ácido trifluoroacético

#### Ejemplo 11: Ensayo de fluorescencia in vitro para la identificación de inhibidores de la catepsina D

Para la identificación de moduladores de actividad de la catepsina D se ha realizado en placas de microtitulación de Greiner con 384 pocillos nb una prueba enzimática continua con un péptido sintético que lleva un grupo fluorescente (MCA=(7-metoxicoumarin-4-ilo)acetilo) que mediante transferencia energética de un grupo (2,4 dinitrofenilo) Dnp se apaga en la misma molécula. La disociación del sustrato peptídico por la catepsina D produce un incremento en la intensidad de la fluorescencia. Para determinar la efectividad de las sustancias, el incremento en función del tiempo en la intensidad de la fluorescencia en presencia de la sustancia se ha comparado con el aumento de la fluorescencia en función del tiempo en ausencia de las sustancias. Como sustancia de referencia se ha empleado la pepstatina A (Sigma-Aldrich). Como sustrato se ha utilizado MCA-GKPILFFRLK(Dnp)d-R-NH<sub>2</sub> (Enzo Life Sciences, Lörrach). Como enzima se ha aplicado catepsina D Cathepsin D (Sigma-Aldrich) aislada del hígado humano en una concentración final de 1.4 nM. La prueba se realizó en un tampón de acetato de sodio de 100 mM, 1.25 % (v/v) DMSO, 0.25 % (p/v) Chaps, pH 5.5. Por cada 4  $\mu$ l de solución de catepsina D se han aportado 2  $\mu$ l de solución de sustancia de una concentración de sustancia diluida en serie, y se incubaron 10 min a temperatura ambiente. La reacción se inició aportando 2  $\mu$ l de solución de sustrato (concentración final de 5  $\mu$ M). Después de realizar una medición de la fluorescencia en el punto de arranque (longitud de onda de excitación de 340 nm/ longitud de onda de emisión de 450 nm) con un lector Envision Multilabel (Perkin Elmer) se ha incubado la reacción 60 min a temperatura ambiente. A continuación, se midió la cantidad del fragmento péptido disociado durante el tiempo de reacción determinando el incremento de la intensidad de fluorescencia a 450 nm (longitud de onda de excitación de 340 nm).

Los valores IC<sub>50</sub> de los compuestos según la invención se pueden consultar del ejemplo 1 de la tabla 2.

#### Ejemplo 12: Ensayo de explante de cartílago

Para investigar el efecto de los potenciales inhibidores de la catepsina D en la disgregación del cartílago se emplea un modelo de inducción de pH basado en explantes bovinos. Con ello se adapta el pH del medio en el que se cultivan los explantes al pH patofisiológico de una rodilla artrótica. Este pH es de 5,5. En este modelo *ex vivo* se investigan a continuación potenciales inhibidores del efecto de la catepsina D en cuanto a un bloqueo del proceso de disgregación del cartílago. Si se destruye el cartílago se producen glicosaminoglicanos (GAGs) en el sobrenadante del cultivo celular. La cantidad de GAGs liberados se puede determinar cuantitativa utilizando DMMB (hidrocloruro - azul de

5 dimetilmetileno). Al determinar los GAGs sulfatados con hidrocloreuro - azul de dimetilmetileno se hace uso de la reducción de la absorción con 633 nm. Dado que concentraciones muy bajas de GAGs también se puede trabajar, después de una larga incubación de DMMB con GAG tampoco resulta un complejo colorante/GAG, como ocurre con otros métodos de medición después de haber transcurrido poco tiempo. Para determinar la concentración se traza una curva estándar con sulfato de condroitina. A partir de los valores de GAG se puede calcular un valor IC<sub>50</sub>, y por tanto una concentración con la que una sustancia muestra el 50% de su efecto.

#### Soluciones:

10 Medio de incubación, pH 7,4:  
DMEM sin FBS, aporte de un 1% de Pen/Strep y 30 µg/ml de ácido ascórbico, el medio no se almacena.

15 Medio de incubación, pH 5,5:  
DMEM sin FBS, el pH se ajusta añadiendo MES y se controla en el pH-metro, adición de un 1% Pen/Strep y 30 µg/ml de ácido ascórbico.

#### Soluciones para la medición de GAG:

20 Solución colorante de DMMB (V = 500 ml):  
Disolver 8 mg de DMMB (azul de dimetilmetileno) en 2,5 ml de etanol + 1 g de formiato sódico + 1 ml ácido fórmico, rellenar con agua bidestilada hasta 500 ml

#### Medio de incubación: FBS (medio sin FBS)

25 Soluciones de sulfato de condroitina (curva estándar)  
Preparación de soluciones estándar de las siguientes concentraciones: 50µg/ml; 25µg/ml; 12,5µg/ml; 6,25µg/ml; 3,125µg/ml; 1,56µg/ml; 0,78µg/ml, así como un control en vacío del medio. La preparación de la solución estándar se lleva a cabo en el medio con el que también se realiza el ensayo.

30 1.) Ejecución: disgregación del cartílago de explantes bovinos inducida por el pH  
Primero se preparan los explantes bovinos. La inducción de la disgregación del cartílago se realiza en placas de 96 pocillos múltiples. Al hacerlo se cultiva un explante por cada pocillo. Se produce la adición de 200 µl de DMEM (pH 5,5 del medio de incubación) por cada uno sin FBS + 30 µg/ml de ácido ascórbico. A modo de control negativo se incuban explantes (n= 4) con pH 7,4 (sin FBS). Este control no se incluye en el cálculo de los datos, sino que asegura que la alteración del pH tenga el efecto deseado sobre la liberación de GAG. En este punto se realiza la adición de la sustancia a probar. No se produce ninguna preincubación del explante. Los explantes se cultivan con las correspondientes sustancias durante 3 días en la estufa incubadora a 37°C y con un 7,5% CO<sub>2</sub>.

40 2.) Evolución de la incubación  
Para investigar el efecto de los inhibidores de la catepsina D sobre la liberación de GAG (glucosaminoglicano) se aplican las sustancias en la concentración deseada y se cultivan durante 3 días. Al hacerlo se ensayan los compuestos a probar en un primer experimento con una concentración de 1 µM y un 1% de DMSO. Las sustancias que tengan un efecto de >50% sobre la liberación de GAG (esto se corresponde con <50% del control en el ensayo *explorer*), se prueban en un segundo experimento a 100 nM y un 1% de DMSO. Las sustancias que en estas condiciones tengan un efecto de >50% sobre la liberación de GAG (esto se corresponde con <50% del control en el ensayo *explorer*) se prueban en una relación concentración-efecto. Al hacerlo se investigan los compuestos en las siguientes concentraciones: 30 µM, 10 µM, 3 µM, 1 µM, 0.3 µM, 0.1 µM, 0.03 µM, 0.01 µM.

50 Como control positivo se emplea la pepstatina A con una concentración de 0,01 µM. La ventana de activación (assay window) se define mediante el control (pH 5,5), definido como efecto 0% y el control pH 5,5 + 0,01 µM de pepstatina A, definido como efecto 100%. Después de 3 días de incubación se recogen los sobrenadantes del cultivo celular y se almacenan a -20°C o se miden directamente. Al hacerlo se mide fotométricamente la cantidad de GAG liberado.

55 Se da parte de las concentraciones de 1 µM y de 100 nM del efecto (1 valor) de la sustancia correspondiente en % en relación con el control positivo (pH 5,5 + 0,01 µM de pepstatina A) y el control negativo (pH 5,5). El valor representa el valor medio de 4 réplicas. Al averiguar una relación concentración-efecto se notifica un valor IC<sub>50</sub> al banco de datos (*Assay Explorer*).

#### 4.) Medición

60 Los sobrenadantes del cultivo celular (200 µl) o se miden directamente o se almacenan a -20°C. (Para) garantizar una determinación precisa de la concentración (µg/ml de GAG en el sobrenadante) de GAG hay que encontrar los valores de medición en el rango lineal de la curva estándar. Para garantizarlo se presentan diversas diluciones de forma rutinaria (1/5, 1/10, 1/20, 1/40). Las diluciones se elaboran con el medio y se presentan automatizadas (Hamilton) en una placa de 384 pocillos múltiples (15 µl). Igualmente automatizada (o con pipeta multicanal) se añaden 60 µl de

solución de DMMB. Se produce una reacción de coloración rápida que a continuación se mide a 633 nm con un lector de placas (por ejemplo Envision).

Dependiendo de la cantidad de muestra disponible se realiza al menos una doble determinación.

- 5 El lector MTP proporciona los datos como csv o como archivos xls, y se guardan como datos brutos sobre la base de este formato (xls) y se toman como base para calcular el efecto porcentual del compuesto correspondiente.

#### 5.) Controlles de calidad

Como control para la inducción de la disgregación del cartílago inducida por pH se incuban 4 explantes con pH 7,4.

- 10 Esto se corresponde con el pH fisiológico del cartílago, y por ello no cabe esperar ningún efecto sobre la liberación de GAG. Estos valores de GAG ( $\mu\text{g/ml}$  de sobrenadante) son siempre por tanto significativamente menores que los valores de GAG de una incubación con pH 5,5.

- 15 Un control suplementario que sirve para la supervisión del experimento, pero siendo a la vez importante para la definición de la ventana de activación, es el control de la pepstatina (pH 5,5 + 0,01  $\mu\text{M}$  de pepstatina A). Esta sustancia bloquea de manera no específica la actividad de la mayoría de las proteasas y determina el mayor efecto posible de un compuesto.

#### 6.) Resultados

En el ensayo de GAG todos los compuestos medidos muestran un valor  $\text{IC}_{50}$  de  $10^{-8}$  a  $10^{-10}$  M.

- 20 (1) Klompmakers, A. & Hendriks, T. (1986) Anal. Biochem. 153, 80-84, Spektrophotometrischer Nachweis für sulfatierte Glycosaminoglycane.  
 (2) Groves, P.J. et al. (1997) Anal. Biochem. 245, 247-248  
 Polyvinylalkohol-stabilisierte Bindung von sulfatierten GAGs an Dimethylmetilenblau.

#### 25 **Ejemplo 13: Investigación del efecto anti-hiperalgésico en animales**

Para inducir una reacción de inflamación se ha inyectado una solución de carrageenina (CAR, 1%, 50  $\mu\text{l}$ ) en una articulación de rodilla de rata de manera intraarticular unilateral. El lado no inyectado se ha usado con fines de control. Se han utilizado seis animales por cada grupo. La hinchazón se ha determinado por medio de un tornillo micrométrico (medial-lateral en la articulación de rodilla) y la hiperalgnesia térmica por medio de una fuente infrarroja conforme al método de Hargreaves (Hargreaves et al. 1988) en la planta del pie. Como el lugar de la inflamación (articulación de rodilla) difiere del lugar de la medición (planta del pie), en este caso se habla de una hiperalgnesia térmica secundaria cuyos mecanismos son importantes para encontrar unos analgésicos efectivos.

- 30 Descripción del ensayo de hiperalgnesia térmica (test de Hargreaves): El animal de laboratorio se coloca en una cámara de plástico sobre una luna de cristal de cuarzo. Antes del ensayo al animal se le dan unos 5 - 15 minutos para acostumbrarse al entorno. Tan pronto como el animal de laboratorio deje de moverse intensamente después de la fase de reconocimiento (fin de la fase de exploración), la fuente de luz infrarroja cuyo foco apunte al nivel del suelo de cristal se posiciona directamente por debajo del pie trasero estimulado. Ahora se inicia un ciclo de ensayo pulsando un botón: La luz infrarroja provoca el aumento de la temperatura dérmica del pie trasero. El desarrollo del ensayo finaliza o bien con el alzado del pie trasero por parte del animal (como expresión de que se ha alcanzado el umbral de dolor) o al alcanzarse una temperatura máxima preestablecida mediante el apagado automático de la fuente de luz infrarroja.
- 35 Mientras el animal permanezca inmóvil sentado se sigue registrando la luz reflejada por el pie. La retirada del pie interrumpe esta reflexión, y después se apaga la fuente de luz infrarroja y se registra el tiempo desde el encendido hasta el apagado. El aparato está calibrado de tal forma que la luz infrarroja tarda 10s en elevar la temperatura dérmica hasta los aprox. 45 grados centígrados (Hargreaves et al. 1988). Para el ensayo se emplea un aparato producido por la empresa Ugo Basile con esta finalidad.
- 40
- 45

CAR ha sido adquirida en Sigma-Aldrich. La aplicación de los inhibidores específicos de la catepsina D según la invención se ha llevado a cabo de manera intraarticular 30 minutos antes de la CAR. Como control positivo se ha empleado triamcinolona (TAC) 10  $\mu\text{g}$ /articulación y como control negativo se ha empleado el disolvente (vehículo). La hiperalgnesia se indica como diferencia de los tiempos de retirada entre el pie inflamado y el pie no inflamado.

- 50 Resultado: El TAC pudo reducir la hinchazón inducida por la CAR, pero no los inhibidores específicos de la catepsina D según la invención. Por el contrario, los inhibidores específicos de la catepsina D según la invención pudieron reducir la dimensión de la hiperalgnesia térmica.

- 55 Evaluación: Se pudo demostrar que los compuestos de la presente invención ejercen un efecto anti-hiperalgético. Esto puede postularse porque los compuestos no ejercen ninguna influencia sobre la hinchazón inflamatoria y por tanto sobre el desencadenante de la hiperalgnesia. Puede suponerse por tanto que los compuestos desarrollan un efecto reductor del dolor en los humanos.

#### **Ejemplo 14: Estabilidad de los compuestos según la invención en el líquido sinovial bovino**

##### 1.) Obtención de líquido sinovial bovino

Al preparar los explantes bovinos (para la cámara de difusión o para otros ensayos) se emplean o bien pezuñas vacunas (articulaciones metacarpiales) o rodillas vacunas. El líquido sinovial se puede obtener de ambas articulaciones. Para ello, diseccionando la articulación se extrae con cuidado de la rodilla el líquido sinovial con una jeringa de 10 ml y una cánula y se vierte en depósitos de Eppendorf de 2 ml previamente dispuestos. Los depósitos de Eppendorf llevan una rotulación distinta para cada animal (con la documentación identificativa del animal). Al preparar las articulaciones hay que procurar que no penetre nada de sangre en el espacio articular. Si esto ocurriera el líquido sinovial se coloraría de rojo y por tanto se tendría que desechar. El líquido sinovial presenta básicamente una elevada viscosidad y es entre transparente y amarillento. Se documentan la extracción y el análisis macroscópico del líquido sinovial.

### 2.) Preparación para el ensayo de estabilidad de sustancias en el LS

Para comprobar la estabilidad de cada uno de los compuestos se prepara una mezcla de 4 líquidos sinoviales bovinos diferentes. Para ello se aplica 1 ml de cada LS. A mezcla se dispone directamente en un recipiente de vidrio de 5 ml. Los LSs se mezclan a fondo, pero con cuidado. Hay que evitar que se generen burbujas de aire y espuma. Para ello se usa un dispositivo Vortex al nivel más bajo. Los compuestos que se han de someter a ensayo se prueban en una concentración inicial (mientras no se exija de otro modo) de 1  $\mu$ M. Después de añadir la sustancia se lleva a cabo un mezclado a fondo y cuidadoso de la preparación. Para el control visual se fotografian todas las preparaciones de LS y las imágenes se archivan en la carpeta eLabBio del ensayo correspondiente. La figura 1 muestra a modo de ejemplo una documentación fotográfica de estas características. Las preparaciones se incuban durante 48 h a 37°C y un 7,5% CO<sub>2</sub> en la estufa incubadora.

### 3.) Toma de muestras

La toma de muestras se lleva a cabo al concluir los plazos previamente establecidos (en tanto no se exija de otro modo, véase más abajo). Para ello se toman en cada momento 200  $\mu$ l del LS de la mezcla, y se transfieren directamente a un depósito Eppendorf «*low-binding*» de 0,5 ml. Se usan depósitos de Eppendorf «*low-binding*» para minimizar el efecto alterante de las sustancias con el material sintético de los recipientes. En el depósito de Eppendorf ya han puesto 200  $\mu$ l de acetonitrilo de modo que a continuación se genera una mezcla 1 + 1 de LS. Esto simplifica la analítica consiguiente, pero puede producirse la precipitación de la proteína directamente después de la adición del LS. Esto debe reflejarse en el acta de ensayo. Directamente después de añadir la sustancia se toma la muestra de 0 h. Esto se corresponde con el 100% del valor en el cálculo de estabilidad. Lo ideal sería volver a encontrar en este punto la concentración aplicada. Las muestras se pueden congelar a -20°C.

- 0 h
- 6 h
- 24 h
- 48 h

Como control negativo se emplea LS sin sustancia. Como control positivo se emplea LS con 1  $\mu$ M de sustancia. Esto se corresponde con el valor de 0h y por tanto con el 100% es estabilidad.

El almacenamiento de las muestras se realiza en recipientes Eppendorf «*low-binding*» a -20°C. A continuación se miden cuantitativamente las muestras.

### 4.) Procesamiento de datos

Las concentraciones medidas (ng/ml) se representan en un gráfico (GraphPad Prism®) como evolución temporal. Al hacerlo se averigua la estabilidad porcentual de la sustancia. Como valor del 100% se utiliza en valor de partida en LS en el momento 0 h. Los datos se archivan con el número de ensayo correspondiente en eLabBio y se notifican en el banco de datos de MSR (como porcentaje de estabilidad después de los tiempos de incubación correspondientes).

### 5.) Resultados

Todos los compuestos medidos permanecieron estables.

### Ejemplo 15: Ensayo de fluorescencia in vitro para la identificación de la actividad inhibidora de la renina

Para la identificación de moduladores de actividad de la renina se ha realizado en placas de microtitulación de Greiner con 384 pocillos una prueba enzimática continua con un péptido sintético que lleva un grupo fluorescente Edans (=5-(aminoetil)aminonaftaleno sulfonato), que mediante transferencia energética de un grupo dabcilo (4'-dimetilaminoazobenceno-4-carboxilato) se apaga en la misma molécula. La disociación del sustrato peptídico por la renina produce un incremento en la intensidad de la fluorescencia. Para determinar la efectividad de las sustancias, el incremento en función del tiempo en la intensidad de la fluorescencia en presencia de la sustancia se ha comparado con el aumento de la fluorescencia en función del tiempo en ausencia de las sustancias. Como sustancia de reverencia se ha empleado el inhibidor de renina 2 (Z-Arg-Arg-Pro-Fe-His-Sta-Ile-His N-Boc-Lis metil éster Z) (Sigma-Aldrich). Como sustrato se ha empleado **renina FRET sustrato I** (DABCYL - g - Abu - Ile - His - Pro - Fe - His - Leu - Val - Ile - His - Tr - EDANS) (Anaspec, Fremont CA). Como encima se ha empleado renina humana (Proteos, Kalamazoo, MI) en una concentración final de 10 nM. El ensayo se realizó en un tampón MOPS de 50 mM, 1,5 % (v/v) DMSO, 0,1 % (p/v)

5 Igepal®, pH 7.2, 0.5 % (p/v) BSA. Por cada 4 µl de solución de renina se han aportado 2 µl de solución de sustancia de una concentración de sustancia diluida en serie, y se incubaron 15 min a temperatura ambiente. La reacción se inició aportando 4 µl de solución de sustrato (concentración final de 5 µM). Después de realizar una medición de la fluorescencia en el punto de arranque (longitud de onda de excitación de 340 nm/longitud de onda de emisión de 495 nm) con un lector Envision Multilabel (Perkin Elmer) se ha incubado la reacción 60 min a 37°C. A continuación, se midió la cantidad del fragmento péptido disociado durante el tiempo de reacción determinando el incremento de la intensidad de fluorescencia a 495 nm (longitud de onda de excitación de 340 nm).

Resultado: Todos los compuestos medidos tienen un IC<sub>50</sub> de selectividad de renina >30µM.

10 **Ejemplo 16: Viales para inyección**

15 Una solución de 100 g de compuesto de la fórmula I y 5 g de fosfato hidrogenado disódico se ajusta a un valor de pH de 6,5 con ácido clorhídrico 2 N en 3 L de, en una proporción de 3 a 1, en agua doblemente destilada, con 2 n de ácido clorhídrico a un valor pH de 6,5, se somete a un filtrado de esterilización, se envasa en viales inyectables en condiciones estériles, se liofiliza bajo condiciones estériles y se precinta de forma estéril. Cada vaso de inyección contiene 5 mg de un compuesto de la fórmula I.

**Ejemplo 17: Solución**

20 Se prepara una solución de 1 g de un compuesto de la fórmula I, 9,38 g NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · 2 H<sub>2</sub>O, 28,48 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 12 H<sub>2</sub>O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua doblemente destilada. Se ajusta a un pH 6,8, se llena hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución se puede emplear en forma de colirio.

25 **Ejemplo 18: Ungüentos**

Se mezclan 500 mg de un compuesto de la fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

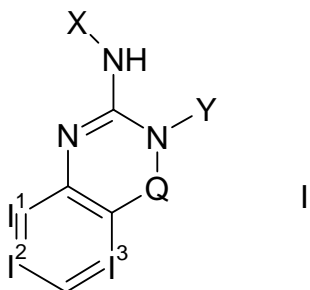
**Ejemplo 19: Ampollas**

30 Se filtra de manera estéril una solución de 1 kg de un compuesto de la fórmula I en 60 l d agua bidestilada, se envasa en ampollas, se liofiliza bajo condiciones estériles y se cierran de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de un compuesto de la fórmula I.



## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de la fórmula I



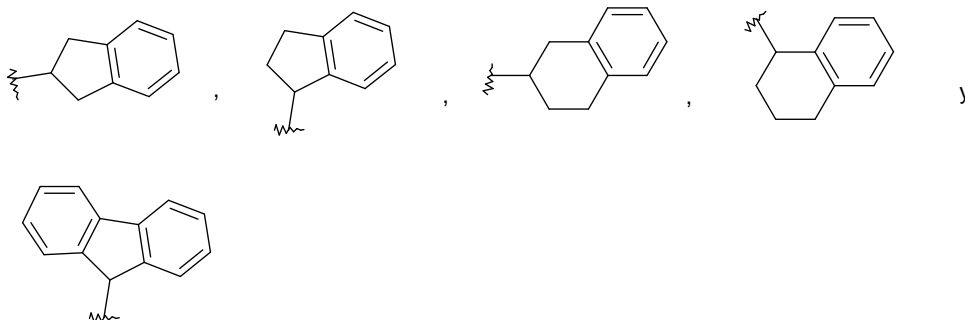
5 en los que

- $I^1, I^2, I^3$  significan  $CR^1$  o CT, con independencia entre sí,  
 X significa H o  $NH_2$ ,  
 Y significa un grupo de alquilarilo cíclico, **caracterizado porque** en un alquilo cíclico no sustituido o en uno sustituido una o dos veces por =S, =NR, =O, R, T, OR, NRR', SOR,  $SO_2R$ ,  $SO_2NRR'$ , CN, COOR, CONRR', NRCOR', NRCONR'R'' y/o  $NRSO_2R'$ , con 5 o 6 átomos de C, donde uno o dos grupos  $CH_2$ , con independencia entre sí, pueden reemplazarse por O, S, SO,  $SO_2$ , NR, -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -NRSO<sub>2</sub>R'-, -COO-, -CONR-, y/o también 1-11 átomos de H por F y/o Cl, hay condensados 1 o 2 anillos aromáticos,  
 Ar significa un fenilo o un naftilo no sustituido o sustituido una, dos, tres o cuatro veces por  $R^1$ , o un heterociclo aromático de doble núcleo con de 1 a 4 átomos de N, O y/o S que es no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por R, =S, =NR' y/o =O,  
 Q significa  $CH_2$ ,  $CR^1R^2$  o C=O,  
 T significa un fenilo o naftilo no sustituido o sustituido una, dos, tres o cuatro veces por  $R^1$ , o un heterociclo de doble núcleo saturado, insaturado o aromático con de 1 a 4 átomos de N, O y/o S que puede ser reemplazado una, dos o tres veces por R, =S, =NR' y/o =O,  
 20  $R^1, R^2$  significan H, OR, Hal, C(Hal)<sub>3</sub>, NRR', SOR,  $SO_2R$ ,  $SO_2NRR'$ , CN, COOR, CONRR', NRCOR', NR'CONR'R'',  $NRSO_2R'$  independientes entre sí, un alquilo de cadena lineal o ramificada no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por =S, =NR, =O, Hal, C(Hal)<sub>3</sub>, OR, NRR',  $SO_2R$ ,  $SO_2NRR'$ , CN, CONRR', NRCOR' y/o NRCONRR' con 1-10 átomos de C, en los que uno, dos o tres grupos  $CH_2$  pueden reemplazarse con independencia entre sí por O, S, SO,  $SO_2$ , NR, -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -NRSO<sub>2</sub>R'-, -COO-, -CONR-, -NRCO-, grupos -C≡C- y/o por grupos -CH=CH y/o también 1-20 átomos de H por F y/o Cl, o un alquilo cíclico no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por =S, =NR, =O, Hal, OR, NRR',  $SO_2R$ ,  $SO_2NRR'$ , CN, CONRR', NRCOR', y/o NRCONRR' con 3-7 átomos de C, en los que uno, dos o tres grupos  $CH_2$  independientes entre sí por O, S, SO,  $SO_2$ , NR, -OCO-, -NRCONR'-, -NRCO-, -NRSO<sub>2</sub>R'-, -COO-, -CONR-, -NRCO- y/o por grupos -CH=CH y/o también 1-11 átomos de H por F y/o Cl,  
 30  $R, R', R''$  significan, independientemente entre sí, H, T, OH, Hal, C(Hal)<sub>3</sub>,  $NH_2$ , SOalquilo,  $SO_2$ alquilo,  $SO_2NH_2$ , CN, COOH,  $CONH_2$ ,  $NHCO$ alquilo,  $NHCONH_2$ ,  $NHSO_2$ alquilo y/o  $NHCO$ alquilo, un alquilo de cadena lineal o ramificada no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por =S, =NR, =O, Hal, C(Hal)<sub>3</sub>, OH,  $NH_2$ ,  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2NH_2$ , CN,  $CONH_2$ ,  $NHCOCH_3$ , y/o  $NHCONH_2$  con 1-10 átomos de C, en los que uno, dos o tres grupos  $CH_2$  pueden ser reemplazados con independencia entre sí por O, S, SO,  $SO_2$ , NH,  $NCH_3$ , -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NHSO<sub>2</sub>alquilo-, -COO-, -CONH-, -NCH<sub>3</sub>CO-, grupos C≡C- y/o por grupos -CH=CH y/o también 1-20 átomos de H por F y/o Cl, o significan un alquilo cíclico no sustituido o uno sustituido una, dos o tres veces por =S, =NR, =O, C(Hal)<sub>3</sub>, OH,  $NH_2$ ,  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2NH_2$ , CN,  $CONH_2$ ,  $NHCOCH_3$ , y/o  $NHCONH_2$  con 3-7 átomos de C, en los que uno, dos o tres grupos  $CH_2$  pueden ser reemplazados con independencia entre sí por O, S, SO,  $SO_2$ , NH,  $NCH_3$ , -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NHSO<sub>2</sub>alquilo-, -COO-, -CONH-, -NCH<sub>3</sub>CO-, -CONCH<sub>3</sub>- y/o por grupos -CH=CH- y/o también 1-11 átomos de H por F y/o Cl, o R y R' o R y R'' o R' y R'', cuando ambos están enlazados a un N, pueden formar un ciclo con 3-7 átomos de C con inclusión de un N, en el que uno, dos o tres grupos  $CH_2$  pueden reemplazarse con independencia entre sí por O, S, SO,  $SO_2$ , NH,  $Nalquilo$ ,  $Narilo$ , -CHT-, -CH(CH<sub>2</sub>T)-, -OCO-, -NHCONH-, -NHCO-, -NHSO<sub>2</sub>-, -COO-, -CONalquilo- y/o por grupos -CH=CH y/o también 1-11 átomos de H por F y/o Cl, **caracterizado porque** en este ciclo pueden condensarse 1 o 2 anillos aromáticos Ar y  
 45 Hal significa F, Cl, Br o I con independencia entre sí,

así como sus sales, solvatos, y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

## 2. Compuesto según una o varias reivindicaciones precedentes, en donde

Y se selecciona del grupo formado por los siguientes restos no sustituidos o uno sustituido una o dos veces por =S, =NR, =O, R, T, OR, NRR', SOR, SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NRR', CN, COOR, CONRR', NRCOR', NRCONR'R'' y/o NRSO<sub>2</sub>R':

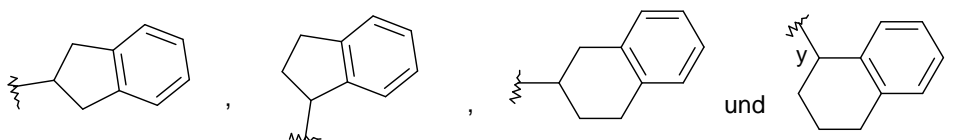


5 Q significa CH<sub>2</sub> o C=O y  
 R<sup>1</sup> significa, con independencia entre sí, H, CF<sub>3</sub>, OR, Hal, CN, CONRR', un alquilo de cadena lineal o ramificada no sustituido o uno sustituido una, dos o tres veces por =O, Hal, C(Hal)<sub>3</sub>, OR, NRR', SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NRR', CN, CONRR', NRCOR' y/o NRCONRR' con 1-10 átomos de C u un alquilo cíclico sustituido con 3-7 átomos de C, en los que uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados con independencia entre sí por O, grupos -CH=CH- y/o también 1-11 átomos de H por F y/o Cl,

y I<sup>1</sup>, I<sup>2</sup>, I<sup>3</sup>, X, Ar, T, R, R', R'' y Hal que tengan los significados indicados en la reivindicación 1, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuestos según una o varias reivindicaciones precedentes, en donde

15 I<sup>1</sup> significa CH,  
 I<sup>2</sup> significa CR<sup>1</sup> o CT,  
 I<sup>3</sup> significa CH o CCl,  
 X significa H,  
 Y se selecciona del grupo formado por los siguientes restos no sustituidos o uno sustituido una o dos veces por =S, =NR, =O, R, T, OR, NRR', SOR, SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NRR', CN, COOR, CONRR', NRCOR', NRCONR'R'' y/o

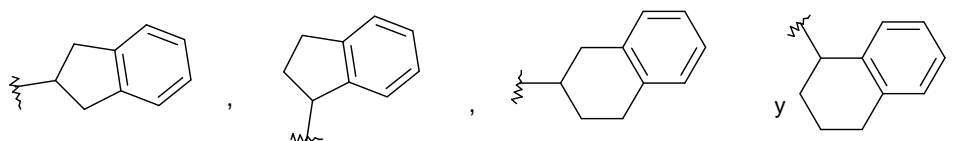


20 NRSO<sub>2</sub>R':  
 Q significa CH<sub>2</sub>,  
 R<sup>1</sup> significa, con independencia entre sí, H, CF<sub>3</sub>, OR, Hal, CN, CONRR', un alquilo de cadena lineal o ramificada no sustituido o uno sustituido una, dos o tres veces por =O, Hal, C(Hal)<sub>3</sub>, OR, NRR', SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NRR', CN, CONRR', NRCOR' y/o NRCONRR' con 1-10 átomos de C u un alquilo cíclico sustituido con 3-7 átomos de C, en los que uno, dos o tres grupos CH<sub>2</sub> pueden ser reemplazados con independencia entre sí por O, grupos -CH=CH- y/o también 1-11 átomos de H por F y/o Cl,

y Ar, T, R, R', R'' y Hal que tengan los significados indicados en la reivindicación 1, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

4. Compuestos según una o varias reivindicaciones precedentes, en donde

30 I<sup>1</sup> significa CH,  
 I<sup>2</sup> significa CR<sup>1</sup> o CT,  
 I<sup>3</sup> significa CH o CCl,  
 X significa H,  
 Y se selecciona del grupo formado por los siguientes restos no sustituidos o uno sustituido una o dos veces por metoxilo:



Q significa CH<sub>2</sub>,

5  $R^1$  significa, con independencia entre sí, H,  $CF_3$ , OR, Hal, CN,  $CONRR'$ , un alquilo de cadena lineal o ramificada no sustituido o uno sustituido una, dos o tres veces por =O, Hal,  $C(Hal)_3$ , OR,  $NRR'$ ,  $SO_2R$ ,  $SO_2NRR'$ , CN,  $CONRR'$ ,  $NRCOR'$  y/o  $NRCONRR'$  con 1-10 átomos de C u un alquilo cíclico sustituido con 3-7 átomos de C, en los que uno, dos o tres grupos  $CH_2$  pueden ser reemplazados con independencia entre sí por O, grupos  $-CH=CH-$  y/o también 1-11 átomos de H por F y/o Cl,

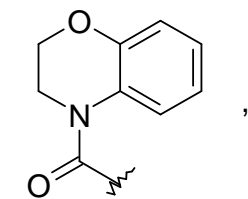
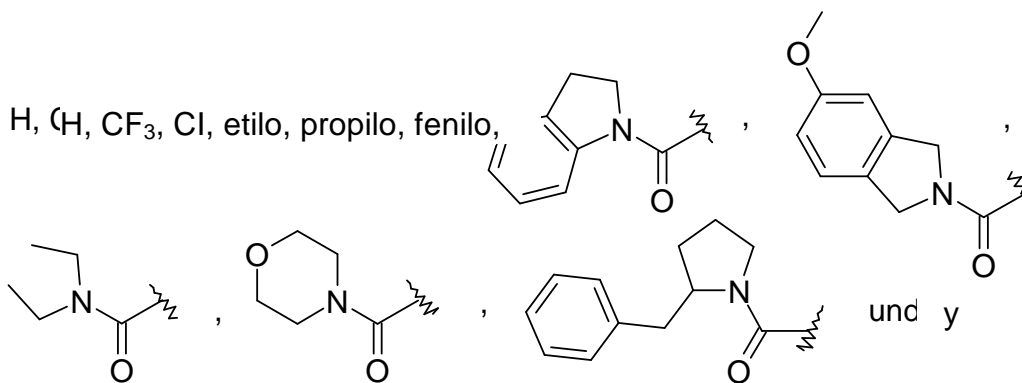
y Ar, T, R,  $R'$ ,  $R''$  y Hal que tengan los significados mencionados en la reivindicación 1, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5. Compuestos según una o varias reivindicaciones precedentes, en donde

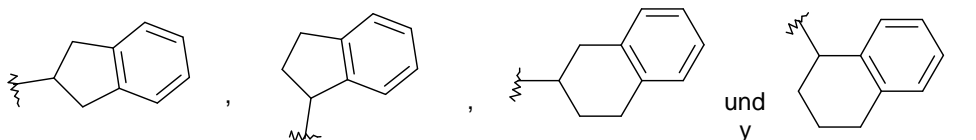
10 R y  $R'$  o R y  $R''$  o  $R'$  y  $R''$ , cuando ambos están enlazados a un N, pueden formar un ciclo con 3-7 átomos de C con inclusión de un N, en el que uno, dos o tres grupos  $CH_2$  pueden reemplazarse con independencia entre sí por O, S, SO,  $SO_2$ , NH, Nalquilo, Narilo,  $-CHT-$ ,  $-CH(CH_2T)-$ ,  $-OCO-$ ,  $-NHCONH-$ ,  $-NHCO-$ ,  $-NHSO_2-$ ,  $-COO-$ ,  $-CONalquilo-$  y/o por grupos  $-CH=CH-$  y/o también 1-11 átomos de H por F y/o Cl, **caracterizado porque** en este ciclo pueden estar condensados 1 o 2 anillos aromáticos Ar y  $I^1$ ,  $I^2$ ,  $I^3$ , X, Ar, T, R,  $R'$ ,  $R''$  y Hal que tengan los significados mencionados en la reivindicación 1, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

6. Compuestos según una o varias reivindicaciones precedentes, en donde

$I^1$  significa  $CH_1$ ,  
 $I^2$  significa  $CR^1$  o CT y  $R^1$  o T están seleccionados del grupo compuesto por:



20  $I^3$  significa CH o CCl,  
 X significa H,  
 Y se selecciona del grupo formado por un resto no sustituido o uno sustituido una o dos veces por metoxilo siguiente:



25 Q significa  $CH_2$ ,

así como sus sales, solvatos, y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

7. Compuesto contemplado en la reivindicación 1, seleccionado del grupo compuesto por:

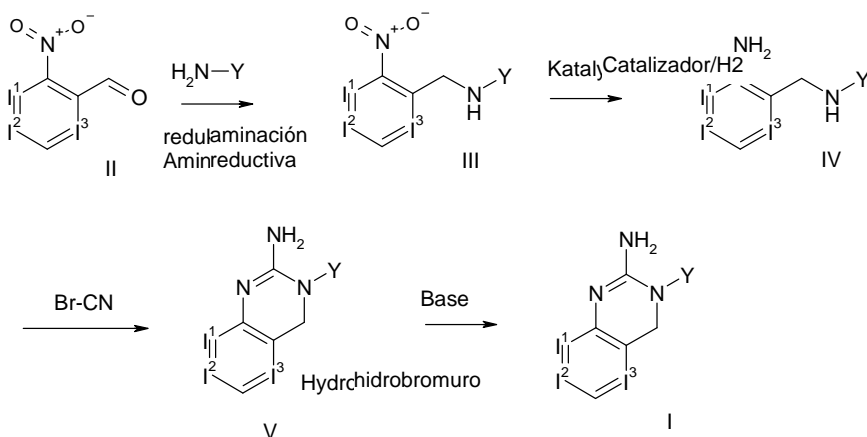
a) 3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina

- b) 7-cloro-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina
- c) 5-cloro-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina
- d) 3-indan-2-ilo-7-fenilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina
- e) 7-cloro-3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo)-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina
- 5 f) 3-indan-2-ilo-7-propilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina
- g) 7-cloro-3-(5,6-dimetoxi-indan-2-ilo)-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina
- h) 3-indan-2-ilo-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina
- i) 7-cloro-3-(4,5-dimetoxi-indan-2-ilo)-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina
- j) 7-cloro-3-(4-metoxi-indan-2-ilo)-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina
- 10 k) 3-indan-1-ilo-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina
- l) 7-cloro-3-(5-metoxi-indan-2-ilo)-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina
- m) 3-(9H-fluoren-9-ilo)-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina
- n) 3-(5-metoxi-indan-2-ilo)-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina
- o) 7-etilo-3-(5-metoxi-indan-2-ilo)-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina
- 15 p) 3-((S)-5-metoxi-indan-2-ilo)-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina
- q) 3-((R)-5-metoxi-indan-2-ilo)-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina
- r) 3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilo)-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-quinazolin-2-ilamina
- s) (2-amino-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-7-ilo)-(2,3-dihidro-indol-1-ilo)-metanona
- t) (2-amino-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-7-ilo)-(5-metoxi-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo)-metanona
- 20 u) 2-amino-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-7-dietilamida de ácido carbónico
- v) (2-amino-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-7-ilo)-morfolin-4-ilo-metanona
- w) 2-amino-3-indan-2-ilo-7-trifluorometilo-3H-quinazolin-4-on
- x) 2-hidrazino-3-indan-2-ilo-7-trifluorometilo-3H-quinazolin-4-ona
- y) (2-amino-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-7-ilo)-(2-bencilo-pirrolidina-1-ilo)-metanona
- 25 z) (2-amino-3-indan-2-ilo-3,4-dihidro-quinazolin-7-ilo)-(2,3-dihidro-benzo[1,4]oxacin-4-ilo)-metanona
- aa) 3-((1R,2S)-1-metoxi-indan-2-ilo)-7-trifluorometilo-3,4-dihidro-1H-quinazolin-2-iloidenamina

así como sus sales, solvatos, y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

8. Procedimiento para la elaboración de compuestos de la fórmula I conforme a la reivindicación 1, en donde

- 30 X significa H,
- Q significa CH<sub>2</sub> y
- y I<sup>1</sup>, I<sup>2</sup>, I<sup>3</sup>, Y, Ar, T, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R, R', R'' y Hal tienen los significados mencionados en la reivindicación 1, **caracterizado**
- porque** un compuesto de la fórmula II se transforma mediante una aminación reductiva en un compuesto de la fórmula III; un compuesto de la fórmula III se transforma mediante hidrogenación en presencia de un catalizador en un
- 35 compuesto de la fórmula IV; un compuesto de la fórmula IV con bromociano se transforma en un compuesto de la fórmula V como hidrobromuro y un compuesto de la fórmula V se transforma en un compuesto de la fórmula I mediante un tratamiento con una base.



9. Procedimiento para la elaboración de compuestos de la fórmula I conforme a la reivindicación 1, en donde

- X significa H o NH<sub>2</sub> y
- Q significa C=O

y I<sup>1</sup>, I<sup>2</sup>, I<sup>3</sup>, Y, Ar, T, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R, R', R'' y Hal tienen los significados antes mencionados, **caracterizado porque** un compuesto de la fórmula VI se transforma en un compuesto de la fórmula VII por reacción con tiofosgeno u otro reactivo similar, un compuesto de la fórmula VII se transforma en un compuesto de la fórmula VIII bajo condiciones básicas con un amino apropiado y dado el caso añadiendo reactivos básicos y un compuesto de la fórmula VIII con hidracina se transforma en un compuesto de la fórmula Ia o resp. en un compuesto de la fórmula Ib, en los que

X significa NH<sub>2</sub> y

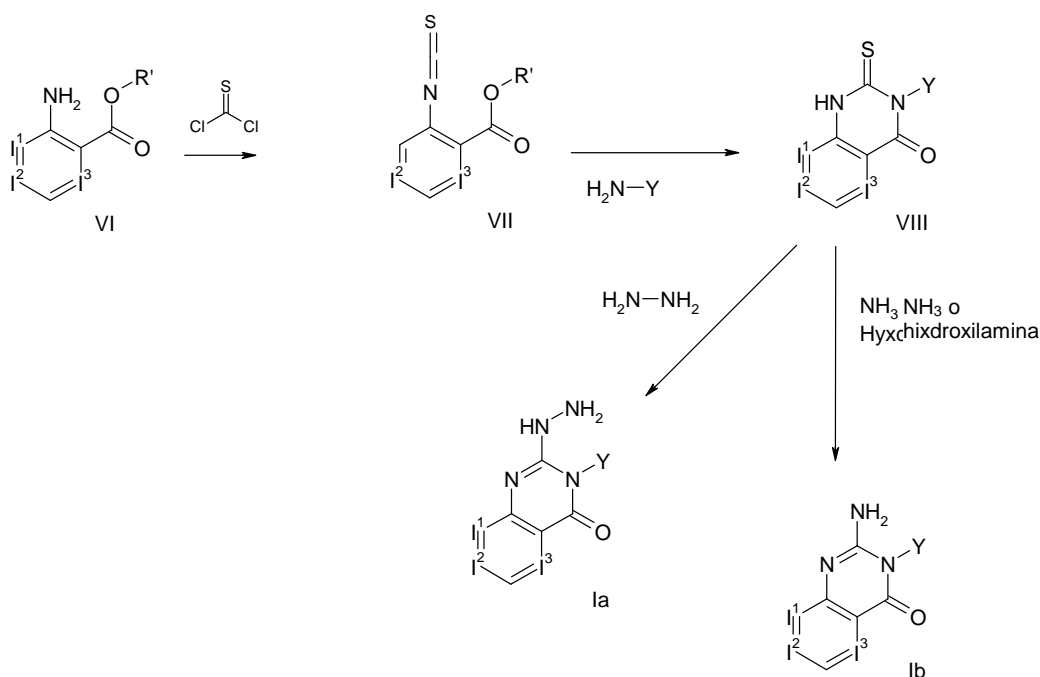
Q significa C=O

y I<sup>1</sup>, I<sup>2</sup>, I<sup>3</sup>, Y, Ar, T, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R, R', R'' y Hal tienen los significados antes mencionados, o un compuesto de la fórmula VIII se transforma en un compuesto de la fórmula Ib o resp. en un compuesto de la fórmula I con amoniaco o hidroxilamina, y dado el caso aplicando tertbutil hidroperoxido, en los que

X significa H,

Q significa C=O y

y I<sup>1</sup>, I<sup>2</sup>, I<sup>3</sup>, Y, Ar, T, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R, R', R'' y Hal tienen los significados indicados en la reivindicación 1.



15

**10.** Procedimiento para la elaboración de compuestos de la fórmula I conforme a la reivindicación 1, **caracterizado porque**

a) la base de un compuesto de la fórmula I se convierte en una de sus sales mediante tratamiento con un ácido, o bien

b) un ácido de un compuesto de la fórmula I se convierte en una de sus sales mediante el tratamiento con una base.

25

**11.** Compuestos de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 7 y sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones como inhibidores de la catepsina D.

**12.** Preparado farmacéutico que contiene al menos un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 7 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

**13.** Preparado farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 10 que contengan más excipientes y/o coadyuvantes.

**14.** Preparado farmacéutico que contiene al menos un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 7 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como al menos otro principio activo para medicamentos.

35

- 5 **15.** Procedimiento para la elaboración de un preparado farmacéutico, **caracterizado porque** se le da a un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 7 y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, con un excipiente o coadyuvante sólido, líquido y/o semilíquido una forma de dosificación adecuada.
- 10 **16.** Medicamento que contiene al menos un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 7 y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su aplicación en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos.
- 15 **17.** Medicamento que contiene al menos un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 7 y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su aplicación en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos seleccionados del grupo compuesto por artrosis, lesiones traumáticas del cartílago, artritis, dolor, alodinia o hiperalgesia.
- 20 **18.** Medicamento que contiene al menos un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 7 y/o una de sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la aplicación en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos, seleccionados del grupo compuesto por enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, mucopolisidosis, cáncer, en particular cáncer de mama, dermatitis de contacto, tipo tardío de la reacción de hipersensibilidad, inflamaciones, endometriosis, cicatrización, la hiperplasia prostática benigna, osteosarcoma, raquitis, enfermedades dermatológicas como la psoriasis, las enfermedades inmunitarias, las enfermedades autoinmunitarias y las enfermedades de inmunodeficiencia.
- 25 **19.** Preparado farmacéutico de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 12 a la 14, para el uso para la aplicación intraarticular en el tratamiento y/o la profilaxis de estados fisiológicos y/o patofisiológicos, seleccionados del grupo compuesto por artrosis, lesiones traumáticas del cartílago, artritis, dolor, alodinia o hiperalgesia.
- 30 **20.** Estuche (kit) constituido por envases independientes de
- a) una cantidad efectiva de un compuesto un compuesto de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones de la 1 a la 7 y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente inocuos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y
- b) una cantidad activa de otro producto activo para medicamentos.
- 35