



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 897**

51 Int. Cl.:
C07D 231/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05729376 .3**

96 Fecha de presentación : **04.04.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1765788**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.03.2007**

54 Título: **Derivados de 3-aminoindazoles y su empleo para el tratamiento de enfermedades asociadas con cinasa dependiente del suero humano y del glucocorticoide (SGK).**

30 Prioridad: **15.06.2004 DE 10 2004 028 862**

73 Titular/es: **Merck Patent GmbH
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.10.2009

72 Inventor/es: **Dorsch, Dieter;
Burgdorf, Lars, Thore;
Gericke, Rolf;
Beier, Norbert;
Mederski, Werner y
Lang, Florian**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.10.2009

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 326 897 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 3-aminoindazoles y su empleo para el tratamiento de enfermedades asociadas con cinasa dependiente del suero humano y del glucocorticoide (SGK).

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

La presente invención se refiere a compuestos, en los cuales juega un papel la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de cinasas, especialmente de la cinasa h-sgk humana reguladora del volumen celular (cinasa dependiente del suero humano y del glucocorticoide -human serum and glucocorticoid dependent kinase- o SGK), además la invención se refiere a composiciones farmacéuticas, que contienen estos compuestos, así como al empleo de los compuestos para el tratamiento de enfermedades dependientes de la SGK.

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

Los compuestos, de conformidad con la invención, son, de manera preferente, inhibidores selectivos de la SGK-1. Por otra parte, estos compuestos pueden ser inhibidores de la SGK-2 y/o de la SGK-3.

En particular, la presente invención se refiere a compuestos que, inhiben, regulan y/o modulan la transducción de señales de la SGK, a composiciones, que contienen estos compuestos, así como a procedimientos para su empleo en el tratamiento de las enfermedades y de los padecimientos que dependen de la SGK tales como la diabetes (por ejemplo la Diabetes mellitus, la nefropatía diabética, la neuropatía diabética, la angiopatía diabética y la microangiopatía), la lipomatosis, el síndrome metabólico (dislipidemia), la hipertensión sistémica y pulmonar, las enfermedades de la circulación cardíaca (por ejemplo la fibrosis cardíaca tras infarto de miocardio, la hipertrofia cardíaca y la insuficiencia cardíaca, la arterioesclerosis) y las enfermedades renales (por ejemplo la glomeruloesclerosis, la nefroesclerosis, la nefritis, la nefropatía, los desórdenes de la secreción de los electrolitos), en general en cualquier tipo de fibrosis y de procesos inflamatorios (por ejemplo la cirrosis hepática, la fibrosis pulmonar, la pancreatitis fibrosante, el reumatismo y la artrosis, el Morbus Crohn, la bronquitis crónica, la fibrosis radiogénica, la esclerodermatitis, la fibrosis cística, la cicatrización, el Morbus Alzheimer).

Los compuestos, de conformidad con la invención, pueden inhibir así mismo el crecimiento de las células tumorales y de las metástasis tumorales y, por lo tanto, son adecuados, para la terapia de los tumores.

Los compuestos, de conformidad con la invención, encuentran aplicación, por otra parte, para el tratamiento de las coagulopatías, tal como por ejemplo la disfibrinogenemia, la hipoproconvertinemia, la hemofilia B, el defecto de Stuart-Prower, la carencia del complejo de protrombina, la coagulopatía intravascular diseminante, la hiperfibrinólisis, la inmunocoagulopatía o las coagulopatías complejas, así como, también, el caso de la excitabilidad neuronal, por ejemplo la epilepsia. Los compuestos, de conformidad con la invención, pueden ser empleados, así mismo, de manera terapéutica, en el tratamiento de un glaucoma o catarata.

Los compuestos, de conformidad con la invención, encuentran aplicación, por otra parte, en el tratamiento de las infecciones bacterianas así como en una terapia antiinfecciosa. Los compuestos, de conformidad con la invención, pueden ser empleados, así mismo, de manera terapéutica para aumentar la capacidad de aprendizaje y la atención. Por otra parte, los compuestos de conformidad con la invención se oponen al envejecimiento celular y, por lo tanto, aumentan la esperanza de vida y el bienestar en la vejez.

Los compuestos, de conformidad con la invención, encuentran aplicación, por otra parte, en el tratamiento de tinitus.

Por consiguiente, es deseable y constituye un objeto de la presente invención la identificación de compuestos pequeños que inhiban, regulen y/o modulen de manera específica la transducción de señales de la SGK.

Se ha encontrado que los compuestos, de conformidad con la invención, y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas con una buena compatibilidad.

De manera especial, los compuestos presentan propiedades inhibidoras en la SGK.

Por consiguiente, el objeto de la presente invención está constituido por los compuestos, de conformidad con la invención, como medicamentos y/o como principios activos para medicamentos destinados al tratamiento y/o a la profilaxis de las enfermedades citadas y está constituido por el empleo de los compuestos de conformidad con la invención para la fabricación de un producto farmacéutico destinado al tratamiento y/o a la profilaxis de las enfermedades citadas así como también por un procedimiento destinado al tratamiento de los enfermedades citadas que abarca la administración de uno o varios compuestos, de conformidad con la invención, a un paciente que necesite una administración de este tipo.

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, por ejemplo a una especie de primates, especialmente a los seres humanos; a los roedores, con inclusión de los ratones, las ratas y los hámsteres; los conejos; los caballos, el ganado bovino, los perros, los gatos, etc. Los modelos con animales son interesantes para investigaciones experimentales, poniéndose a disposición un modelo para el tratamiento de una enfermedad de los seres humanos.

Se han desarrollado por diversos científicos modelos o sistemas modelo adecuados para la identificación de una vía de transferencia de señales y para demostrar las interacciones entre diversas vías de transferencia de señales, por ejemplo modelos de cultivos celulares (por ejemplo Khwaja *et al.*, EMBO, 1997, 16, 2783-93) y modelos de animales transgénicos (por ejemplo White *et al.*, Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Pueden aprovecharse compuestos interactuantes para la determinación de determinadas etapas en la cascada de transferencia de señales con objeto de modular la señal (por ejemplo Stephens *et al.*, Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Los compuestos, de conformidad con la invención, pueden ser empleados así mismo como reactivos para el ensayo de vías de transferencia de señales asociadas con la cinasa en animales y/o en modelos de cultivos celulares o en las enfermedades clínicas, que han sido citadas en esta solicitud.

La medición de la actividad cinasa es una técnica perfectamente conocida por el técnico en la materia. En la literatura se han descrito sistemas de ensayo genéricos para la determinación de la actividad cinasa con sustratos, por ejemplo Histon (por ejemplo Alessi *et al.*, FEBS Lett. 1996, 399, 3, páginas 333-338) o con proteína básica de mielina (por ejemplo Campos-González, R. y Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, página 14535).

Se dispone de diversos sistemas de ensayo para la identificación de los inhibidores de cinasa. En el ensayo de proximidad por escintilación (Sorg *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) y en el ensayo FlashPlate se mide la fosforilación radioactiva de una proteína o de un péptido como sustrato con γ ATP. Cuando esté presente un compuesto inhibidor no puede identificarse una señal radioactiva disminuida o no puede medirse ninguna señal de este tipo. Por otra parte son útiles como procedimientos de ensayo las tecnologías de transferencia de energía de resonancia por fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo -Homogeneous Time-resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer- (HTR-FRET) y las tecnologías de polarización por fluorescencia (FP) (Sills *et al.*, J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

Otros procedimientos de ensayo ELISA, no radioactivos, utilizan fosfo-anticuerpos específicos (fosfo-AK). El fosfo-AK únicamente enlaza al sustrato fosforilado. Este enlace puede ser identificado con un segundo anticuerpo anti-oveja conjugado con peroxidasa mediante quimioluminiscencia (Ross *et al.*, Biochem. J., 2002, 366, 977-981).

Estado de la técnica

Se han descrito en la publicación WO 03/064397 otros derivados de indazol a título de inhibidores de proteína cinasa.

En la publicación WO 00/62781 se ha descrito el empleo de medicamentos que contienen productos inhibidores de la cinasa humana reguladora del volumen celular H-SGK.

El empleo de inhibidores de cinasa en la terapia antiinfecciosa ha sido descrito por C. Doerig en Cell. Mol. Biol. Lett. Vol. 8, No. 2A, 2003, 524-525.

Se ha descrito por N. Perrotti en J. Biol. Chem. 2001, marzo 23; 276(12):9406-9412 el empleo de inhibidores de cinasa en la lipomatosis.

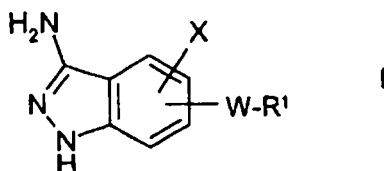
Se ha sugerido y/o se ha descrito en las citas bibliográficas siguientes el empleo de inhibidores de la SGK en el tratamiento de enfermedades:

- 1: Chung EJ, Sung YK, Farooq M, Kim Y, Im S, Tak WY, Hwang YJ, Kim YI, Han HS, Kim JC, Kim MK. Análisis del perfil de expresión génica en el carcinoma hepatocelular humano por biochip de ADNc -Gene expression profile analysis in human hepatocellular carcinoma by cDNA microarray-. *Mol Cells*. 2002; 14:382-7.
- 2: Brickley DR, Mikosz CA, Hagan CR, Conzen SD. Ubiquitina modificación de suero y de glucocorticoide inducida por la proteína cinasa-1 (SGK-1) -Ubiquitin modification of serum and glucocorticoid-induced protein kinase- 1(SGK-1). *J Biol Chem*. 2002; 277:43064-70.
- 3: Fillon S, Klingel K, Warntges S, Sauter M, Gabrysch S, Pestel S, Tanneur V, Waldegger S, Zipfel A, Viebahn R, Haussinger D, Broer S, Kandolf R, Lang F. Expresión de serina/treonina cinasa hSGK1 en hepatitis Arica crónica -Expression of the serine/threonine kinase hSGK1 in chronic viral hepatitis-. *Cell Physiol Biochem*. 2002; 12:47-54.
- 4: Brunet A, Park J, Tran H, Hu LS, Hemmings BA, Greenberg ME. La proteína cinasa SGK induce señales de supervivencia por fosforilación del factor de transcripción forkhead FKHRL1 1 (FOX03a) -Preotein kinase SGK mediates survival signals by phosphorylating the forkhead transcription factor FKHRL1 1 (FOX03a). *Mol Cell Biol* 2001; 21:952-65

- 5: Mikosz CA, Brickley DR, Sharkey MS, Moran TW, Conzen SD. La protección contra la apoptosis inducida por glucocorticoide está asociada con la inducción del gen de supervivencias de la serina/treonina cinasa sgk-1 -Glucocorticoid receptor-mediated protection from apoptosis is associated with induction of the serine/threonine survival kinase gene, sgk-1-. *J Biol Chem.* 2001; 276:16649-54.
- 6: Zuo Z, Urban G, Scammell JG, Dean NM, McLean TK, Aragon I, Honkanen RE. Ser/Thr proteína fosfatasa tipo 5 (PP5) es un regulador negativo de la detención del crecimiento favorecido por el receptor de glucocorticoide -Ser/Thr protein phosphatase type 5 (PP5) is a negative regulator of glucocorticoid receptor-mediated growth arrest. *Biochemistry.* 1999; 38:8849-57.
- 7: Buse P, Tran SH, Luther E, Phu PT, Aponte GW, Firestone GL. Ciclo celular y control hormonal de la localización nuclear-citoplásmica de la proteína cinasa inducible por el suero y por el glucocorticoide, Sgk, en células tumorales de mamíferos. Un nuevo punto de convergencia de las vías de señalización celular anti-proliferantes y proliferantes -Cell cycle and hormonal control of nuclear-cytoplasmic localization of the serum- and glucocorticoid-inducible protein kinase, Sgk, in mammary tumor cells. A novel convergence point of anti-proliferative and proliferative cell signalling pathways. *J Biol Chem.* 1999; 274:7253-63.

Resumen de la invención

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



en la que

W significa $-[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nCONH[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nNR^3CO[C(R^3)_2]_nNR^3-$, $-[C(R^3)_2]_nO[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nNR^3[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nN[C(R^3)_2R^1][C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nNR^3C(R^3)_2]_nCONR^3[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nCO[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nCONHNH[C(R^3)_2]_n-$, $-(C(R^3)_2)_nNHCO[C(R^3)_2]_n-$, $-C(R^3)=C(R^3)CONR^3(C(R^3)_2)_n$ o $-C(R^3)=N-NR^3CO[C(R^3)_2]_n$,

X significa H,

R^1 significa fenilo o naftilo, que puede estar substituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por $-(CH_2)_nOH$, por OA, por fenilo, por fenoxi, por benciloxi, por piridin-4-ilmetil-, por piperidin-4-oxi-, por NO_2 , por CN, por $-(CH_2)_nCOOR^3$, por $O-(CH_2)_nCOOR^3$, por SO_2A , por $NHCOA$, por $(CH_2)_nNH_2$, por $(CH_2)_nNHA$, por $(CH_2)_nNA_2$, por $-[C(R^3)_2]_nCONH_2$, por $(CH_2)_nCONHNH_2$ o por $O-(CH_2)_nCONHNH_2$,

o

significa un heterociclo saturado o no saturado, con 1 hasta 4 átomos de N, de O y/o de S, mononuclear o binuclear, saturado o no saturado, no substituido o substituido una o. dos veces por NH_2 , por A, por OH, por CH_2OH , por $COOH$ y/o por $COOA$,

R^3 significa H o A,

A significa alquilo no ramificado o ramificado, con 1 hasta 6 átomos de carbono, pudiendo estar reemplazados entre 1 y 7 átomos de H por F,

Hal significa F, Cl, Br o I,

n significa 0, 1 o 2,

así como sus sales, sus isómeros E, Z, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus monohidratos, sus dihidratos y sus alcoholatos farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

El objeto de la invención está constituido por los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como por un procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-2, así como de sus sales, sus

ES 2 326 897 T3

isómeros E, Z, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus monohidratos, sus dihidratos y sus alcoholatos farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, caracterizado porque

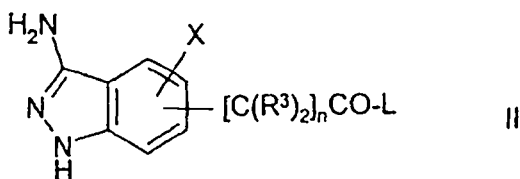
a) para la obtención de los compuestos de la fórmula I, en la que

W significa

i) $-[C(R^3)_2]_n CONH(C(R^3)_2)_n-$ o

ii) $-[C(R^3)_2]_n CONHNH[C(R^3)_2]_n-$,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



en la que

X, R^3 y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

y L significa Cl, Br, I o significa un grupo OH libre o reactivo, funcionalmente modificado, con

i) un compuesto de la fórmula IIIa



en la que

R^1 , R^3 y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1, o

ii) un compuesto de la fórmula IIIb



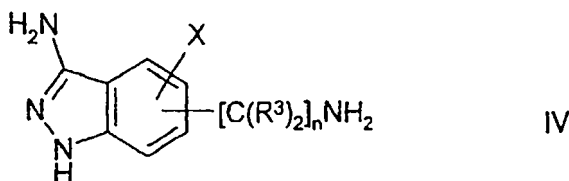
en la que

R^1 , R^3 y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1, o

b) para la obtención de los compuestos de la fórmula I, en la que

W significa $-[C(R^3)_2]_n NHCO[C(R^3)_2]_n-$,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV



en la que X, R^3 y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula V



en la que

L significa Cl, Br, I o significa un grupo OH libre o reactivo, funcionalmente modificado y

R¹, R³ y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

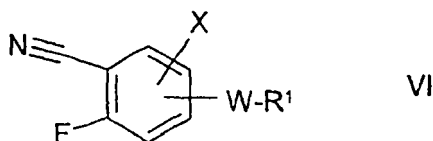
o

c) para la obtención de los compuestos de la fórmula I,

en la que

W significa $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n-$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n-$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{CO}[\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n-$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{NR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n-$ o $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{NR}^1[\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n-$,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula VI



en la que

R¹, W y X tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con hidrazina,

o

d) para la obtención de los compuestos de la fórmula I,

en la que

W significa $-\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2\text{]}_n-$,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula VII



en la que R¹, R³ y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o

e) porque se libera a partir de uno de sus derivados funcionales por medio del tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante,

y/o

se transforma una base o un ácido de la fórmula I en una de sus sales.

El objeto de la invención está constituido, así mismo, por los estereoisómeros (isómeros E, Z) así como por los hidratos y los solvatos de estos compuestos. Se entenderá por solvatos de los compuestos, los productos de adición de moléculas de disolventes inertes sobre los compuestos, que se formen debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, los monohidratos o los dihidratos o los alcoholatos.

Se entenderá por derivados farmacéuticamente empleables, por ejemplo, las sales de los compuestos de conformidad con la invención así como también los compuestos denominados profármacos.

Se entenderá por derivados profármacos los compuestos de la fórmula I modificados por ejemplo con grupos alquilo o grupos acilo, con azúcares o con oligopéptidos, que se disocian rápidamente en el organismo para dar los compuestos activos de conformidad con la invención.

A éstos pertenecen también los derivados polímeros biodegradables de los compuestos de conformidad con la invención, como los que han sido descritos, por ejemplo, en la publicación hit. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

El término "cantidad activa" significa la cantidad de un medicamento o de un principio activo farmacéutico, que provoca una respuesta biológica o medicinal en un tejido, en un sistema, en un animal o en un ser humano, que sea buscada o pretendida por un investigador o por un médico.

Por otra parte, el término “cantidad terapéuticamente activa” significa una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente, que no haya recibido esta cantidad, tenga como consecuencia lo siguiente: el tratamiento curativo mejorado, la curación, la prevención o la eliminación de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado patológico, de una padecimiento, de un desorden o de efectos secundarios o incluso la disminución del avance de una enfermedad, de un padecimiento o de un desorden.

El concepto de “cantidad terapéuticamente activa” abarca también las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

El objeto de la invención está constituido, así mismo, por las mezclas de los compuestos de conformidad con la invención de la fórmula I, por ejemplo por las mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la relación de 1:1, de 1:2, de 1:3, de 1:4, de 1:5, de 1:10, de 1:100 o de 1:1.000.

De una manera especialmente preferente se trata en este caso de mezclas de compuestos estereoisómeros.

Se cumple para todos los restos, que aparezcan varias veces, tales como por ejemplo R^2 , R^3 o n , que sus significados son independientes entre sí.

En lo que precede y a continuación, los restos o bien los parámetros W , X y R^1 tienen los significados que han sido indicados para la fórmula I, en tanto en cuanto no se diga expresamente otra cosa.

A significa alquilo, que no está ramificado (lineal) o que está ramificado, y que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. De manera preferente, A significa metilo, además significa etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o terc.-butilo, así mismo, también significa pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, de una manera más preferente significa, por ejemplo, trifluórmétilo.

De una manera muy especialmente preferente, A significa alquilo con 1, con 2, con 3, con 4, con 5 o con 6 átomos de carbono, de manera preferente significa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, pentilo, hexilo, trifluórmétilo, pentafluóretilo o 1,1,1-trifluóretilo.

De manera preferente cicloalquilo significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

De manera especialmente preferente, W significa $(CH_2)_n$, $CONH(CH_2)_n$, $NHCO(CH_2)_n$, $CONHNH$, O , $O(CH_2)_n$, $NHCO$, $CONH$, CO , $NH(CH_2)_n$, $N[(CH_2)_nR^1](CH_2)_n$, $NHCO-(CH_2)_nNH$, $NHCONH$, $CONHCHR^3$, $-CH=CH-CONH(CH_2)_n$ o $-CH=N-NHCO(CH_2)_n$.

De una manera muy especialmente preferente, W significa un enlace, $CONHCH_2$, $NHCOCH_2$, $CONHNH$, O , OCH_2 , $NHCO$, $CONH$, $CONH(CH_2)_2$, CO , $NHCH_2$, $N(CH_2R^1)CH_2$, $NHCO-CH_2NH$, $NHCONH$, $NHCO(CH_2)_2$, $CONHCHR^3$, $-CH=CH-CONH(CH_2)_n$ o $-CH=N-NHCO(CH_2)_n$.

De manera preferente, X significa H .

De manera preferente, carbociclo saturado significa ciclopentilo o ciclohexilo. De manera preferente, carbociclo no saturado significa fenilo, naftilo o bifenilo, de manera especialmente preferente significa fenilo. En otra forma de realización, R^1 significa, de manera especialmente preferente, fenilo o naftilo, que puede estar substituido una, dos o tres veces por Hal , por A , por $-(CH_2)_nOH$, por OA , por fenilo, por fenoxi, por benciloxi, por piridin-4-ilmetil-, por piperidin-4-oxi-, por NO_2 , por CN , por $(CH_2)_nCOOR^3$, por $O-(CH_2)_nCOOR^3$, por SO_2A , por $NHCOA$, por $(CH_2)_nNH_2$, por $(CH_2)_nNHA$, por $(CH_2)_nNA_2$, por $-[C(R^2)_2]_nCONH_2$, por $(CH_2)_nCONHNH_2$ o por $O-(CH_2)_nCONHNH_2$.

En otra forma de realización, R^1 significa, de manera preferente, un heterociclo con 1 hasta 4 átomos de N , de O y/o de S , mononuclear o binuclear, saturado o no saturado, no substituido o substituido una o dos veces por NH_2 , por A , 1 por OH , por CH_2OH , por $COOH$ y/o por $COOA$.

Heterociclo con 1 hasta 4 átomos de N , de O y/o de S saturado o no saturado, mononuclear o binuclear, no substituido significa, de manera preferente, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, de una manera más preferente significa 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, de una manera más preferente significa 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, 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-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, de una manera más preferente significa 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluórmetilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o incluso 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además, de manera preferente, significa 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.

De una manera especialmente preferente, R^1 significa también 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, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalini-
lo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, 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, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 2,3-
metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluórmetilendioxi)feni-
lo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo,
2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo no sustituido o sustituido una o dos veces por NH_2 , por A,
por OH, por CH_2OH , por $COOH$ y/o por $COOA$.

Por otra parte, R^1 significa, de manera preferente, fenilo o naftilo, que puede estar sustituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por $-(CH_2)_nOH$, por OA, por fenilo, por fenoxi, por benciloxi, por piridin-4-ilmetil-, por piperidin-4-oxi-, por NO_2 , por CN, por $-(CH_2)_nCOOR^3$, por $O-(CH_2)_nCOOR^3$, por SO_2A , por $NHCOA$, por $(CH_2)_nNH_2$, por $(CH_2)_nNHA$, por $(CH_2)_nNA_2$, por $-[C(R^2)_2]_nCONH_2$, por $(CH_2)_nCONHNH_2$ o por $O-(CH_2)_nCONHNH_2$,

o significa un heterociclo con 1 a 4 átomos de N, de O y/o de S, saturado o no saturado, mononuclear o binuclear, no sustituido o sustituido una o dos veces por NH_2 , por A, por OH, por CH_2OH , por $COOH$ y/o por $COOA$.

Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o varios centros quirales y, por lo tanto, pueden presentarse en diversas formas estereoisómeras. La fórmula I abarca todas estas formas.

Por consiguiente, el objeto de la invención está constituido, de manera especial, por aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales al menos uno de los restos citados tenga uno de los significados preferentes que han sido citados precedentemente. Algunos grupos preferentes de compuestos pueden ser expresados por medio de la fórmula parcial siguiente Ia, que corresponde a la fórmula I y en la que los restos que no han sido descritos con mayor detalle tienen el significado indicado en el caso de la fórmula I, en la que, sin embargo

en Ia

W significa $-[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nCONH[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nNR^3-CO[C(R^3)_2]_nNR^3-$, $-[C(R^3)_2]_nO[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nNR^3[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nN[C(R^3)_2R^1][C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nNR^3C(R^3)_2]_nCONR^3[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nCO[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nCONHNH[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_n-$, $-C(R^3)=C(R^3)CONR^3C(R^3)_2]_n$ o $-C(R^3)=N-NR^3CO[C(R^3)_2]_n$,

X significa H,

R^1 significa fenilo o naftilo, que puede estar sustituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por $-(CH_2)_nOH$, por OA, por fenilo, por fenoxi, por benciloxi, por piridin-4-ilmetil-, por piperidin-4-oxi-, por NO_2 , por CN, por $-(CH_2)_nCOOR^3$, por $O-(CH_2)_nCOOR^3$, por SO_2A , por $NHCOA$, por $(CH_2)_nNH_2$, por $(CH_2)_nNHA$, por $(CH_2)_nNA_2$, por $-[C(R^2)_2]_nCONH_2$, por $(CH_2)_nCONHNH_2$ o por $O-(CH_2)_nCONHNH_2$,

o

significa un heterociclo con 1 hasta 4 átomos de N, de O y/o de S, saturado o no saturado, mononuclear o binuclear, no sustituido o sustituido una o dos veces por NH_2 , por A, por OH, por CH_2OH , por $COOH$ y/o por $COOA$,

R^3 significa H o A,

A significa alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, pudiendo estar reemplazados entre 1 y 7 átomos de H por F,

Hal significa F, Cl, Br o I,

n significa 0, 1 o 2,

así como sus sales, sus isómeros E, Z, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus monohidratos, sus dihidratos y sus alcoholatos farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

Los compuestos, de conformidad con la invención, y así mismo los productos de partida para su obtención se preparan, por lo demás, según métodos en sí conocidos, como los que han sido descritos en la literatura (por ejemplo en los manuales tal como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) y, concretamente, bajo condiciones de la reacción que sean conocidas y adecuadas para las reacciones citadas. En este caso pueden utilizarse, así mismo, variantes en sí conocidas, que no han sido citadas aquí con mayor detalle.

Los productos de partida pueden ser formados también *in situ*, en caso deseado, de tal manera que no son aislados de la mezcla de la reacción sino que se hacen reaccionar inmediatamente a continuación para dar los compuestos de conformidad con la invención.

Los compuestos de partida son conocidos por regla general. En el caso en que sean nuevos, éstos pueden ser preparados sin embargo según métodos en sí conocidos.

Los compuestos de la fórmula I, en la que

W significa

i) $-(C(R^3)_2)_nCONH(C(R^3)_2)_n-$ o

ii) $-[C(R^3)_2]_nCONHNH[C(R^3)_2]_n-$

pueden ser obtenidos, de manera preferente, por medio de la reacción de los compuestos de la fórmula II con los compuestos de la fórmula IIIa o bien de la fórmula IIIb.

La reacción se lleva a cabo, por regla general, en un disolvente inerte, en presencia de un agente aceptor de ácido, de manera preferente de una base orgánica tal como la DIPEA, la trietilamina, la dimetilalanilina, la piridina o la quinolina o de un exceso del componente carboxi de la fórmula II.

Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, los hidrocarburos tales como el hexano, el éter de petróleo, el benceno, el tolueno o el xileno; los hidrocarburos clorados tales como el tricloroetileno, el 1,2-dicloroetano, el tetracloruro de carbono, el cloroformo o el diclorometano; los alcoholes tales como el metanol, el etanol, el isopropanol, el n-propanol, el n-butanol o el terc.-butanol; los éteres tales como el dietiléter, el diisopropiléter, el tetrahidrofurano (THF) o el dioxano; los glicoléteres tales como el etilenglicolmonometiléter o el etilenglicolmonoetiléter (metilglicol o etilglicol), el etilenglicoldimetiléter (diglimo); las cetonas tales como la acetona o la butanona; las amidas tales como la acetamida, la dimetilacetamida o la dimetilformamida (DMF); los nitrilos tal como el acetonitrilo; los sulfóxidos tal como el dimetilsulfóxido (DMSO); el sulfuro de carbono; los ácidos carboxílicos tales como el ácido fórmico o el ácido acético; los nitrocompuestos tales como el nitrometano o el nitrobenzeno; los ésteres tales como el acetato de etilo o mezclas de los disolventes citados.

De la misma manera, puede ser conveniente la adición de un hidróxido, de un carbonato o de un bicarbonato de metal alcalino o de metal alcalinotérreo o de otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o de los metales alcalinotérreos, de manera preferente del potasio, del sodio, del calcio o del cesio.

El tiempo necesario para la reacción se encuentra comprendido, según las condiciones empleadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de la reacción está comprendida entre aproximadamente -30° y 140° , normalmente está comprendida entre -10° y 90° , de manera especial está comprendida entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70° .

De manera preferente, L significa en los compuestos de la fórmula II, Cl, Br, I o un grupo OH libre o un grupo OH modificado, reactivo, tal como, por ejemplo, un éster activado, un imidazoluro o un alquilsulfoniloxi con 1 hasta 6 átomos de carbono (de manera preferente metilsulfoniloxi o trifluormetilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6 a 10 átomos de carbono (de manera preferente fenilsulfoniloxi o p-tolilsulfoniloxi). Tales restos para la activación del grupo carboxi en las reacciones de acilación típicas están descritos en la literatura (por ejemplo en los manuales tal como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart).

Los ésteres activados se forman convenientemente *in situ*, por ejemplo por medio de la adición de HOBt o de N-hidroxisuccinimida.

Así mismo, los compuestos de la fórmula I, en la que W significa $-[C(R^3)_2]_nNHCO[C(R^3)_2]_n-$, pueden ser obtenidos, de manera preferente, haciéndose reaccionar los compuestos de la fórmula IV con los compuestos de la fórmula V.

La reacción se lleva a cabo, por regla general, en un disolvente inerte y bajo condiciones como las que han sido dadas precedentemente.

ES 2 326 897 T3

En los compuestos de la fórmula IV, L significa, de manera preferente, Cl, Br, I o significa un grupo OH libre o un grupo OH modificado, reactivo, tal como, por ejemplo, un éster activado, un imidazoluro o un alquilsulfoniloxi con 1 a 6 átomos de carbono (de manera preferente metilsulfoniloxi o trifluórmetsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi con 6 a 10 átomos de carbono (de manera preferente fenilsulfoniloxi o p-tolilsulfoniloxi).

Los compuestos de la fórmula I, en la que

W significa $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n-$, $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{O}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n-$, $-\text{C}(\text{R}^3)_3]_n\text{NR}^3[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n-$ o $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{NR}^1[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n-$,

pueden ser obtenidos además, de manera preferente, haciéndose reaccionar los compuestos de la fórmula VI con hidrazina.

La reacción se lleva a cabo, por regla general, en un disolvente inerte y bajo condiciones como las que han sido dadas precedentemente.

Los compuestos de la fórmula I, en la que

W significa $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{NHCONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n-$,

pueden ser obtenidos además, de manera preferente, haciéndose reaccionar los compuestos de la fórmula IV con los compuestos de la fórmula VII.

La reacción se lleva a cabo, por regla general, en un disolvente inerte y bajo condiciones como las que han sido dadas precedentemente.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser obtenidos, de igual modo, liberándose los compuestos de la fórmula I a partir de uno de sus derivados funcionales por medio de un tratamiento con un agente solvolizante o con un agente hidrogenolizante.

Los productos de partida preferentes para la solvolisis o bien para la hidrogenolisis son aquellos que corresponden, por lo demás, a la fórmula I, pero que, contienen, en lugar de uno o de varios grupos amino y/o grupos hidroxilo libres, los correspondientes grupos amino y/o los grupos hidroxilo protegidos, de manera preferente aquellos que portan un grupo protector de amino; en lugar de un átomo de H, que está enlazado con un átomo de N, de manera especial aquellos que portan un grupo $\text{R}'\text{-N}$, en lugar de un grupo HN, significando R' un grupo protector de amino, y/o aquellos que portan un grupo protector de hidroxilo en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo, por ejemplo aquellos que corresponden a la fórmula I, pero que portan un grupo $-\text{COOR}''$, en lugar de un grupo $-\text{COOH}$, significando R'' un grupo protector de hidroxilo.

De igual modo, en la molécula del producto de partida pueden estar presentes varios grupos amino y/o varios grupos hidroxilo protegidos - iguales o diferentes -. Cuando los grupos protectores presentes sean diferentes entre sí, éstos pueden disociarse selectivamente en muchos casos.

El término “grupo protector de amino” es conocido en general y se refiere a aquellos grupos que son adecuados para proteger (para bloquear) a un grupo amino frente a las reacciones químicas, pero que pueden ser eliminados fácilmente, una vez que haya sido llevada a cabo la reacción química deseada en otros puntos de la molécula. Son típicos de manera especial para tales grupos, los grupos acilo, arilo, aralcoximetilo o aralquilo no substituidos o substituidos. Puesto que los grupos protectores de amino son eliminados una vez realizada la reacción (o la serie de reacciones) deseada, no son críticos, por lo demás, ni su tipo ni su tamaño; sin embargo son preferentes aquellos con 1 a 20 átomos de carbono, de manera especial con 1 a 8 átomos de carbono. El término “grupo acilo” debe ser interpretado en el sentido más amplio de la palabra en relación con el procedimiento presente. Este término abarca los grupos acilo, derivados de los ácidos carboxílicos o de los ácidos sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos así como, de manera especial, los grupos alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo y, ante todo, los grupos aralcoxícarbonilo. Ejemplos de tales grupos acilo son alcanoilo, tales como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanoilo, tal como fenilacetilo; aroilo, tales como benzoilo o toluilo; ariloxíalcanoilo, tal como POA; alcóxicarbonilo, tales como metoxícarbonilo, etoxícarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxícarbonilo, BOC (terc.-butiloxícarbonilo), 2-yodoetoxícarbonilo; aralquíloxícarbonilo, tales como CBZ (“carbóbenzoxi”), 4-metoxibenciloxícarbonilo, FMOC; arilsulfonilo, tal como Mtr. Los grupos protectores de amino preferentes son BOC y Mtr, además CBZ, Fmoc, bencilo y acetilo.

El término “grupo protector de hidroxilo” es, así mismo, conocido en general y se refiere a aquellos grupos que son adecuados para proteger a un grupo hidroxilo frente a las reacciones químicas, pero que puedan ser fácilmente eliminados, una vez que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en otros puntos de la molécula. Son típicos para tales grupos los grupos arilo, aralquilo o acilo, no substituidos o substituidos, que han sido citados precedentemente, así mismo también los grupos alquilo. No es crítica ni la naturaleza ni el tamaño de los grupos protectores de hidroxilo puesto que son eliminados de nuevo tras la reacción o tras la serie de reacciones químicas deseadas; son preferentes los grupos con 1 a 20, de manera especial con 1 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son, entre otros, bencilo, 4-metoxibencilo, p-nitrobenzoilo, p-toluenosulfonilo, terc.-butilo y acetilo, siendo especialmente preferentes bencilo y terc.-butilo.

La liberación de los compuestos de la fórmula I a partir de sus derivados funcionales se consigue - de conformidad con los grupos protectores que han sido empleados - por ejemplo con ácidos fuertes, convenientemente con TFA o con ácido perclórico, así como también con otros ácidos inorgánicos fuertes tales como el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico, con ácidos carboxílicos orgánicos fuertes tales como el ácido tricloroacético o con ácidos sulfónicos tales como el ácido bencenosulfónico o el ácido p-toluenosulfónico. Es posible la presencia de un disolvente inerte, adicional, pero no es siempre necesaria. Como disolventes inertes son adecuados, de manera preferente, los disolventes orgánicos, por ejemplo los ácidos carboxílicos tal como el ácido acético, los éteres tales como el tetrahidrofurano o el dioxano, las amidas tal como la DMF, los hidrocarburos halogenados tal como el diclorometano, así como también los alcoholes tal como el metanol, el etanol o el isopropanol, así como el agua. Por otra parte entran en consideración mezclas de los disolventes que han sido citados precedentemente. De manera preferente, es utilizado en TFA en exceso sin aporte de otros disolventes, el ácido perclórico en forma de una mezcla constituida por ácido acético y por ácido perclórico al 70% en la proporción de 9:1. Las temperaturas de la reacción, para la disociación, se encuentran comprendidas, de manera conveniente, entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50°, trabajándose, de manera preferente, entre 15 y 30° (temperatura ambiente).

Los grupos BOC, OBut y Mtr pueden ser disociados, por ejemplo, de manera preferente con TFA en diclorometano o con HCl aproximadamente 3 a 5n en dioxano a 15-30°; los grupos FMOC pueden ser disociados con una, solución aproximadamente al 5 hasta el 50% de dimetilamina, de dietilamina o de piperidina en DMF a 15-30°.

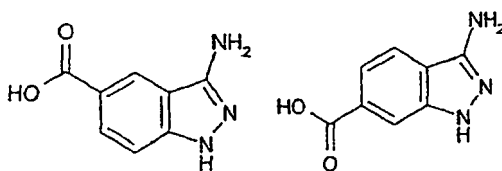
Los grupos protectores, que pueden ser eliminados por hidrogenolisis (por ejemplo CBZ, bencilo o la liberación de los grupos amidino a partir de su derivado de oxadiazol) pueden ser disociados, por ejemplo, por medio de un tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (por ejemplo de un catalizador de metal noble tal como paladio, convenientemente sobre un soporte tal como carbón). Como disolventes son adecuados, en este caso, los que han sido indicados precedentemente, de manera especial, por ejemplo, los alcoholes tal como el metanol o el etanol o las amidas tal como la DMF. La hidrogenolisis se lleva a cabo, por regla general, a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 0 y 100° y a presiones comprendidas entre aproximadamente 1 y 200 bares, de manera preferente a 20-30° y a 1-10 bares. Se consigue una buena hidrogenolisis de los grupos CBZ, por ejemplo, sobre Pd/C al 5 hasta el 10% en metanol o con formiato de amonio (en lugar de hidrógeno) sobre Pd/C en metanol/DMF a 20-30°.

Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, los hidrocarburos tales como el hexano, el éter de petróleo, el benceno, el tolueno o el xileno; los hidrocarburos clorados tales como el tricloroetileno, el 1,2-dicloroetano, el tetracloruro de carbono, el trifluórmethylbenceno, el cloroformo o el diclorometano; los alcoholes tales como el metanol, el etanol, el isopropanol, el n-propanol, el n-butanol o el terc.-butanol; los éteres tales como el dietiléter, el diisopropiléter, el tetrahidrofurano (THF) o el dioxano; los glicoléteres tales como el etilenglicolmonometiléter o el etilenglicolmonoetiléter (metilglicol o etilglicol), el etilenglicoldimetiléter (diglimo); las cetonas tales como la acetona o la butanona; las amidas tales como la acetamida, la dimetilacetamida, la N-metilpirrolidona (NMP) o la dimetilformamida (DMF); los nitrilos tal como el acetonitrilo; los sulfóxidos tal como el dimetilsulfóxido (DMSO); el sulfuro de carbono; los ácidos carboxílicos tales como el ácido fórmico o el ácido acético; los nitrocompuestos tales como el nitrometano o el nitrobenzono; los ésteres tal como el acetato de etilo o mezclas de los disolventes, que han sido citados.

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

Por otra parte, los grupos amino libres pueden ser acilados, de manera usual, con un cloruro de acilo o con un anhídrido de ácido o pueden ser alquilados con un halogenuro de alquilo no sustituido o sustituido, o pueden hacerse reaccionar con $\text{CH}_3\text{-C(=NH)-OEt}$, convenientemente en un disolvente inerte tal como diclorometano o THF y/o en presencia de una base tal como la trietilamina o la piridina a temperaturas comprendidas entre -60 y +30°C.

El objeto de la invención está constituido, así mismo, por los compuestos intermedios elegido entre el grupo



Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos citados de conformidad con la invención pueden emplearse en su forma no salina definitiva. Por otro lado la presente invención abarca también el empleo de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos orgánicos e inorgánicos y de diversas bases orgánicas e inorgánicas según las formas de proceder conocidas en el ramo. Las formas salinas de los compuestos de la fórmula I, farmacéuticamente aceptables, se preparan en su mayor parte de manera convencional. En tanto en cuanto el com-

puesto de la fórmula I contenga un grupo de ácido carboxílico, podrá formarse una de sus sales adecuadas por medio de la reacción del compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición con bases. Tales bases son, por ejemplo, los hidróxidos de los metales alcalinos, entre los cuales se encuentran el hidróxido de potasio, el hidróxido de sodio y el hidróxido de litio; los hidróxidos de los metales alcalinos tales como el hidróxido de bario y el hidróxido de calcio; los alcoholatos de los metales alcalinos, por ejemplo el metanolato de potasio y el propanolato de sodio; así como diversas bases orgánicas tales como la piperidina, la dietanolamina y la N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I pertenecen igualmente a este grupo. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I pueden formarse las sales de adición con ácidos por medio del tratamiento de estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los ácidos hidrácidos halogenados tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico o el ácido yodhídrico, con otros ácidos minerales y con sus sales correspondientes tales como el sulfato, el nitrato o el fosfato y similares así como los sulfonatos de alquilo y de monoarilo tales como el etanosulfonato, el toluenosulfonato y el bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes tales como el acetato, el trifluoracetato, el tartrato, el maleato, el succinato, el citrato, el benzoato, el salicilato, el ascorbato y similares. Por lo tanto pertenecen a las sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I las siguientes: el acetato, el adipato, el alginato, el arginato, el aspartato, el benzoato, el bencenosulfonato (besilato), el bisulfato, el bisulfito, el bromuro, el butirato, el alcanforato, el alcanforsulfonato, el caprilato, el cloruro, el clorobenzoato, el citrato, el ciclopentanopropionato, el digluconato, el dihidrógenofosfato, el dinitrobenzoato, el dodecilsulfato, el etanosulfonato, el fumarato, el galacturato (procedente del ácido místico), el galacturonato, el glucoheptanoato, el gluconato, el glutamato, el glicerofosfato, el hemisuccinato, el hemisulfato, el heptanoato, el hexanoato, el hipurato, el hidrocloreto, el hidrobromuro, el hidroyoduro, el 2-hidroxi-etanosulfonato, el yoduro, el isetionato, el isobutirato, el lactato, el lactobionato, el malato, el maleato, el malonato, el mandelato, el metafosfato, el metanosulfonato, el metilbenzoato, el monohidrógenofosfato, el 2-naftalinasulfonato, el nicotinato, el nitrato, el oxalato, el oleato, el pamoato, el pectinato, el persulfato, el fenilacetato, el 3-fenilpropionato, el fosfato, el fosfonato, el ftalato, lo cual no representa ningún tipo de limitación.

De igual modo, pertenecen a las sales con bases de los compuestos de conformidad con la invención las sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férricas(III), ferrosas(II), de litio, de magnesio, manganicas(III), manganosas(II), de potasio, de sodio y de cinc, lo cual no debe representar ningún tipo de limitación. Entre las sales precedentemente citadas son preferentes el amonio; las sales de metales alcalinos de sodio y de potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos de calcio y de magnesio. A las sales de los compuestos de la fórmula I, que se derivan de las bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables pertenecen las sales de las aminas primarias, secundarias y terciarias, las aminas substituidas, entre las cuales se encuentran también las aminas substituidas de origen natural, las aminas cíclicas así como las resinas intercambiadoras de iones básicas, por ejemplo la arginina, la betaína, la cafeína, la cloroprocaína, la colina, la N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), la dicitclohexilamina, la dietanolamina, la dietilamina, el 2-dietilaminoetanol, el 2-dimetilaminoetanol, la etanolamina, la etilendiamina, la N-etilmorfolina, la N-etilpiperidina, la glucamina, la glucosamina, la histidina, la hidrabamina, la iso-propilamina, la lidocaína, la lisina, la meglumina, la N-metil-D-glucamina, la morfolina, la piperazina, la piperidina, las resinas poliamínicas, la procaína, la purina, la teobromina, la trietanolamina, la trietilamina, la trimetilamina, la tripropilamina así como la tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no debe representar ningún tipo de limitación.

Los compuestos de la presente invención, que contengan grupos nitrogenados básicos, pueden cuaternizarse con agentes tales como los halogenuros de alquilo (con 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo con el cloruro, el bromuro y el yoduro de metilo, de etilo, de isopropilo y de terc.-butilo; los sulfatos de dialquilo (con 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo el sulfato de dimetilo, de dietilo y de diamilo; los halogenuros de alquilo (con 10 a 18 átomos de carbono), por ejemplo el cloruro, el bromuro y el yoduro de decilo, de dodecilo, de laurilo, de miristilo y de estearilo; así como los halogenuros de aril-alquilo (con 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo el cloruro de bencilo y el bromuro de fenetilo. Con estas sales pueden prepararse compuestos, de conformidad con la invención, tanto solubles en agua así como también solubles en aceite.

A las sales farmacéuticas precedentemente citadas, que son preferentes, pertenecen el acetato, el trifluoracetato, el besilato, el citrato, el fumarato, el gluconato, el hemisuccinato, el hipurato, el hidrocloreto, el hidrobromuro, el isetionato, el mandelato, la meglumina, el nitrato, el oleato, el fosfonato, el pivalato, el fosfato de sodio, el estearato, el sulfato, el sulfosalicilato, el tartrato, el tiomalato, el tosilato y la trometamina, lo cual no debe representar ningún tipo de limitación.

Las sales de adición con ácidos de los compuestos básicos de la fórmula I se preparan poniéndose en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, con lo cual se prepara la sal de manera usual. La base libre puede regenerarse por medio de la puesta en contacto de la forma salina con una base y aislamiento de la base libre de manera usual. Las formas básicas libres se diferencian en cierto sentido de las correspondientes formas salinas en lo que se refiere a 1 determinadas propiedades físicas tales como la solubilidad en los disolventes polares; en el ámbito de la invención las sales corresponden, sin embargo, por lo demás, a sus correspondientes formas básicas libres.

Tal como se ha citado, se forman las sales de adición con bases de los compuestos de la fórmula I, farmacéuticamente aceptables, con metales o con aminas tales como los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos o con las aminas orgánicas. Los metales preferentes son el sodio, el potasio, el magnesio y el calcio. Las aminas orgánicas preferentes son la N,N'-dibenciletilendiamina, la cloroprocaína, la colina, la dietanolamina, la etilendiamina, la N-metil-D-glucamina y la procaína.

Las sales de adición con bases de los compuestos ácidos, de conformidad con la invención, se preparan poniéndose en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, con lo cual se forma la sal de manera usual. Puede regenerarse el ácido libre por medio de la puesta en contacto de la forma salina con un ácido y aislamiento del ácido libre de manera usual. Las formas ácidas libres se diferencian en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes en lo que se refiere a determinadas propiedades físicas, tal como la solubilidad en los disolventes polares; en el ámbito de la invención las sales corresponden, sin embargo, por lo demás, a sus correspondientes formas ácidas libres.

Cuando un compuesto, de conformidad con la invención, contenga más de un grupo, que pueda formar tales sales farmacéuticamente aceptables, la invención abarcará también sales múltiples. A las formas salinas múltiples típicas pertenecen, por ejemplo, el bitartrato, el diacetato, el difumarato, la dimeglumina, el difosfato, el disodio y el trihidrocloruro, lo cual no debe representar ningún tipo de limitación.

En lo que se refiere a lo que se ha dicho anteriormente se observa que debe entenderse por el término de “sal farmacéuticamente aceptable” en el presente contexto, un principio activo que contenga un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, especialmente cuando esta forma salina proporcione propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o en comparación con cualquier otra forma salina del principio activo, que hubiera sido empleada con anterioridad. La forma salina farmacéuticamente aceptable del principio activo podrá proporcionar, así mismo, a este principio activo por primera vez una propiedad farmacocinética deseada, de la cual no disponía inicialmente, e incluso puede influenciar positivamente en el cuerpo sobre la farmacodinámica de este principio activo en lo que se refiere a su actividad terapéutica.

Los compuestos de la fórmula I, de conformidad con la invención, pueden ser quirales, como consecuencia de su estructura molecular y pueden presentarse, de manera correspondiente, en diversas formas enantiómeras. Estos compuestos pueden presentarse, por lo tanto, en forma racémica o en forma ópticamente activa.

Puesto que puede ser diferente la actividad farmacéutica de los racematos o bien de los estereoisómeros de los compuestos, de conformidad con la invención, puede ser deseable emplear los enantiómeros. En estos casos, puede separarse el producto final o, también, ya los productos intermedios, en los compuestos enantiómeros con ayuda de medidas químicas o físicas, conocidas por el técnico en la materia, o pueden ser empleados ya como tales en la síntesis.

En el caso de las aminas racémicas, los diastereómeros se formarán a partir de la mezcla por medio de una reacción con un agente de separación ópticamente activo. Como agentes de separación son adecuados, por ejemplo, los ácidos ópticamente activos tales como las formas R y S del ácido tartárico, del ácido diacetiltartárico, del ácido dibenzoiltartárico, del ácido mandélico, del ácido málico, del ácido láctico, de los aminoácidos convenientemente N-protectados (por ejemplo la N-benzoilprolina o la N-bencenosulfonilprolina) o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. De igual modo, es ventajosa una separación de los enantiómeros por medio de una cromatografía con ayuda de un agente de separación ópticamente activo (por ejemplo la dinitrobenzoilfenilglicina, el triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato derivatizados de manera quiral, fijados sobre gel de sílice). Como eluyentes son adecuados, para esta finalidad, las mezclas de disolventes acuosos o alcohólicas tales como, por ejemplo, el hexano / isopropanol / acetonitrilo en la proporción, por ejemplo, de 82 : 15 : 3.

El objeto de la invención está constituido, además, por el empleo de los compuestos y/o de sus sales fisiológicamente aceptables para la fabricación de un medicamento (preparación farmacéutica), especialmente por ruta no química. En este caso, pueden llevarse hasta una forma de dosificación adecuada junto con, al menos, un excipiente o producto auxiliar en estado sólido, líquido y/o semilíquido y, en caso dado, en combinación con uno o varios principios activos adicionales.

De la misma manera, constituyen el objeto de la invención los medicamentos que contengan, al menos, un compuesto de conformidad con la invención y/o sus sales, sus isómeros E, Z, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus monohidratos, sus dihidratos y sus alcoholatos, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, así como, en caso dado, excipientes y/o productos auxiliares.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación, que contengan una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, entre 0,5 mg y 1 g, de manera preferente entre 1 mg y 700 mg, de manera especialmente preferente entre 5 mg y 100 mg de un compuesto de conformidad con la invención, de acuerdo con el estado patológico tratado, de la vía de administración y de la edad, del peso y del estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosificación, que contengan cantidades predeterminadas de principio activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de las unidades de dosificación preferentes son aquellas, que contengan una dosis diaria o una dosis parcial, como se ha indicado precedentemente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. De igual modo, pueden prepararse tales formulaciones farmacéuticas con un procedimiento conocido en general en el sector farmacéutico.

Las formulaciones farmacéuticas 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 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 o de la vía intradérmica). Tales

formulaciones pueden prepararse según todos los procedimientos conocidos en el sector farmacéutico, combinándose, por ejemplo, el principio activo con el o bien con los excipientes o con el o bien con los productos auxiliares.

Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración oral, pueden administrarse como unidades independientes, tales como, por ejemplo, cápsulas o tabletas; en forma de polvo o de granulado; en forma de soluciones o de suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; en espumas comestibles o en alimentos en forma de espuma; o como emulsiones líquidas de aceite-en-agua o como emulsiones líquidas de agua-en-aceite.

Por consiguiente, pueden combinarse los componentes del principio activo con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como por, ejemplo, el etanol, la glicerina, el agua y similares, por ejemplo en el caso de una administración oral en forma de una tableta o de una cápsula. Los polvos se preparan por medio del desmenuzado del compuesto hasta un tamaño de finura adecuado y mezcla con un excipiente farmacéutico desmenuzado de manera similar, tal como por ejemplo con un hidrato de carbono comestible tal como por ejemplo el almidón o la manita. De igual modo, pueden estar presentes un producto mejorador del sabor, un agente para la conservación, un agente dispersante o un colorante.

Las cápsulas se preparan por medio de la preparación de una mezcla en polvo tal como se ha descrito precedentemente y su envasado en revestimientos de gelatina moldeados. Pueden añadirse a la mezcla en polvo como paso previo al proceso de envasado agentes para mejorar el deslizamiento y lubricantes tales como por ejemplo el ácido silícico altamente dispersado, el talco, el estearato de magnesio, el estearato de calcio o el polietilenglicol en forma sólida. De igual modo, puede añadirse un agente de desintegración o un solubilizante tal como, por ejemplo, el agar-agar, el carbonato de calcio o el carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingestión de la cápsula.

De igual modo, pueden incorporarse también en la mezcla, cuando esto sea deseable o necesario, agentes aglutinantes, lubricantes y de desintegración adecuados así como colorantes. A los agentes aglutinantes adecuados pertenecen el almidón, la gelatina, los azúcares naturales, tales como por ejemplo la glucosa o la beta-lactosa, los edulcorantes a partir del maíz, las gomas naturales y sintéticas, tales como por ejemplo la acacia, el tragacanto o el alginato de sodio, la carboximetilcelulosa, el polietilenglicol, las ceras y similares. A los agentes lubricantes empleados en estas formas de dosificación pertenecen el oleato de sodio, el estearato de sodio, el estearato de magnesio, el benzoato de sodio, el acetato de sodio, el cloruro de sodio y similares. A los agentes de desintegración pertenecen, sin que esto represente ningún tipo de limitación, el almidón, la metilcelulosa, el agar, la bentonita, la goma de xantano y similares. Las tabletas se formulan preparándose, por ejemplo, una mezcla en polvo, que se granula o que se prensa en seco, añadiéndose un agente lubricante y un agente de desintegración y el conjunto se prensa para dar tabletas. Se prepara una mezcla en polvo mezclándose el compuesto, desmenuzado de manera adecuada, con un diluyente o con una base, tal como se ha descrito precedentemente y, en caso dado, con un agente aglutinante, tal como por ejemplo la carboximetilcelulosa, con un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, con un retardador de la disolución, tal como por ejemplo la afina, con un acelerador de la resorción, tal como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, tal como por ejemplo la bentonita, el caolín o el fosfato. dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse por medio de una humectación de la misma con un agente aglutinante, tal como por ejemplo jarabe, pasta de almidón, baba de Acacia o soluciones constituidas por materiales celulósicos o por materiales polímeros y prensado a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación puede hacerse pasar la mezcla en polvo a través de una máquina entabletadora, formándose grumos de forma irregular, que se rompen en granulados. Los granulados pueden engrasarse por medio de la adición de ácido esteárico, de una sal de estearato, de talco o de aceite mineral para impedir una adherencia sobre los moldes de colada para las tabletas. La mezcla engrasada se prensa entonces para dar tabletas. Los compuestos de conformidad con la invención pueden combinarse también con un excipiente inerte de libre fluencia y a continuación pueden prensarse directamente para dar tabletas sin la realización de la fase de granulación o de la fase de prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente o no transparente, constituida por un sellado formado a partir de goma laca, una capa formada por azúcar o material polímero y una capa brillante formada por cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para poder distinguir entre diversas unidades de dosificación.

Los líquidos orales tales como por ejemplo las soluciones, los jarabes y los elixires pueden prepararse en forma de unidades de dosificación de tal manera, que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse por medio de la disolución del compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan por medio del empleo de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por medio de la dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. De igual modo, pueden añadirse agentes solubilizantes y agentes emulsionantes, tales como por ejemplo los alcoholes isoestearílicos etoxilados y los polioxietilensorbitoléteres, agentes para la conservación, aditivos para mejorar el sabor, tales como por ejemplo la esencia de menta piperita o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes sintéticos, y similares.

Las formulaciones de las unidades de dosificación para la administración oral pueden incluirse en caso dado en microcápsulas. La formulación puede prepararse también de tal manera que se prolongue o se ralentice la liberación, por ejemplo por medio del recubrimiento o la incrustación del material en forma de partículas en polímeros, ceras y similares.

Los compuestos, de conformidad con la invención, así como las sales, los solvatos y los derivados fisiológicamente funcionales de los mismos pueden administrarse también en forma de sistemas de aporte en liposomas, tales 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 colesterolina, la estearilamina o las fosfatidilcolinas.

5 Los compuestos, de conformidad con la invención, así como las sales, los solvatos y los derivados fisiológicamente funcionales de los mismos pueden administrarse también por medio del empleo de anticuerpos monoclonales a título de excipientes individuales, copulados con la molécula del compuesto. Los compuestos 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 polihidroxietilaspártamido-
10 midofenol o la polietilénóxidopolilisina, 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 polihidroxibutírico, los poliortoésteres, los poliactetales, los polidihidroxipiranos, los policianoacrilatos y los copolímeros bloque vulcanizados o anfipáticos de hidrogeles.

15 Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración transdérmica, pueden administrarse en forma de emplastro autónomo para un contacto prolongado, estrecho, con la epidermis del receptor. De este modo, el principio activo puede aportarse al emplastro, por ejemplo, por medio de iontoforesis, como se ha descrito en general en la publicación Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

20 Los compuestos farmacéuticos, adaptados para la administración tópica, pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, nebulizados, aerosoles o aceites.

Las formulaciones se aplican, de manera preferente, en forma de ungüentos o de cremas tópicas destinado al
25 tratamiento del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo de la boca o de la piel. Cuando se realiza la formulación para formar un ungüento, el principio activo puede emplearse o con una base para cremas parafínica o con una base para cremas miscible con el agua. De manera alternativa, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base para cremas de aceite-en- agua o con una base para cremas de agua-en-aceite.

30 A las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la aplicación tópica en el ojo, pertenecen las gotas oculares, estando disuelto o suspendido el principio activo en un excipiente adecuado, especialmente en un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la aplicación tópica en la boca, comprenden tabletas para ser
35 disueltas en la boca, pastillas y enjuagues bucales.

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

40 Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración nasal, en las que la sustancia excipiente es un producto sólido, contienen un polvo de tamaño grosero con un tamaño de las partículas, por ejemplo, en el intervalo comprendido entre 20 y 500 micras, que se administra de la misma forma y manera en la que se toma el tabaco para estornudar, es decir por medio de una inhalación rápida a través de la vía nasal a partir de un recipiente con el polvo que se mantiene próximo a la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración en forma de aerosol nasal o de gotas nasales con un líquido como sustancia excipiente comprenden soluciones del principio activo en agua o en
45 aceite.

Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración por inhalación, comprenden polvos o nebuli-
zados de partículas muy finas, que pueden generarse por medio de diversos modos de expendedores de dosis, que se encuentran bajo presión, con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

50 Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración vaginal, pueden administrarse en forma de pesarios, de tampones, de cremas, de geles, de pastas, de espumas o de formulaciones en forma de aerosol.

A las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración parenteral, pertenecen las soluciones para in-
yección acuosas y no acuosas, estériles, que contienen antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio
55 de 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
60 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 recepta, a partir de polvos estériles, de granulados y de tabletas.

65 Es evidente que las formulaciones pueden contener, además de los constituyentes citados precedentemente de manera especial, otros agentes usuales en el ramo con relación al tipo correspondiente de la formulación; de este modo las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener, por ejemplo, productos para mejorar el sabor.

Una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de la presente invención depende de una serie de factores, con inclusión, por ejemplo, de la edad y del peso del ser humano o del animal, del estado patológico exacto, que requiera el tratamiento, así como del grado de gravedad, de las características de la formulación así como de la vía de administración y, finalmente, se determina por el médico o bien por el veterinario que realizan el tratamiento. Sin embargo, una cantidad activa de un compuesto, de conformidad con la invención, destinado al tratamiento se encuentra en general en el intervalo comprendido entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamíferos) por día y, de manera especialmente típica, en el intervalo comprendido entre 1 y 10 mg/kg de peso corporal por día. De este modo, para un mamífero adulto con un peso de 70 kg la cantidad real por día estaría comprendida, usualmente, entre 70 y 700 mg, pudiéndose administrar esta cantidad como dosis unitaria por día o, usualmente, en una serie de dosis parciales (tal como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día de tal manera, que la dosis total diaria sea la misma. Una cantidad activa de una sal o de un solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede determinarse como parte de la cantidad activa del compuesto, de conformidad con la invención, *per se*. Puede suponerse que son adecuadas dosificaciones similares destinadas al tratamiento de los otros estados patológicos precedentemente citados. El objeto de la invención está constituido también por un estuche (kit), constituido por envases independientes de

- (a) una cantidad activa de un compuesto de conformidad con la invención y/o de sus sales, sus isómeros E, Z, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus monohidratos, sus dihidratos y sus alcoholatos, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, y
- (b) una cantidad activa de otro principio activo para medicamentos.

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, en las cuales estén presentes respectivamente una cantidad activa de un compuesto de conformidad con la invención y/o de sus sales, sus isómeros E, Z, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus monohidratos, sus dihidratos y sus alcoholatos, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad activa de otro principio activo para medicamentos disuelto o en forma liofilizada.

Empleo

Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, especialmente para los seres humanos, en el tratamiento de las enfermedades asociadas con la SGK.

Por lo tanto, el objeto de la invención está constituido por el empleo de los compuestos según la reivindicación 1, así como de sus derivados, de sus solvatos y de sus estereoisómeros, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades, en las cuales juegue un papel la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de cinasas. En este caso es preferente la SGK.

Es preferente el empleo de los compuestos según la reivindicación 1, así como de sus sales, sus isómeros E, Z, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus monohidratos, sus dihidratos y sus alcoholatos, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades, que queden influenciadas por medio de la inhibición de la SGK a través de los compuestos según la reivindicación 1.

La presente invención abarca el empleo de los compuestos, de conformidad con la invención, según la reivindicación 1, y/o de sus sales y solvatos, fisiológicamente aceptables, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o la profilaxis de la diabetes (por ejemplo la Diabetes mellitus, la nefropatía diabética, la neuropatía diabética, la angiopatía diabética y la microangiopatía), de la lipomatosis, del síndrome metabólico (dislipidemia), de la hipertensión sistémica y pulmonar, de las enfermedades de la circulación cardíaca (por ejemplo la fibrosis cardíaca tras infarto de miocardio, la hipertrofia cardíaca y la insuficiencia cardíaca, la arterioesclerosis) y de las enfermedades renales (por ejemplo la glomeruloesclerosis, la nefroesclerosis, la nefritis, la nefropatía, los desórdenes de la secreción de los electrolitos), en general en cualquier tipo de fibrosis y de procesos inflamatorios (por ejemplo la cirrosis hepática, la fibrosis pulmonar, la pancreatitis fibrosante, el reumatismo y la artrosis, el Morbus Crohn, la bronquitis crónica, la fibrosis radiogénica, la esclerodermis, la fibrosis cística, la cicatrización, el Morbus Alzheimer).

Los compuestos, de conformidad con la invención, pueden inhibir, así mismo, el crecimiento del cáncer, de las células tumorales y de las metástasis tumorales y, por lo tanto, son adecuados para la terapia de tumores.

Los compuestos, de conformidad con la invención, encuentran aplicación, por otra parte, para el tratamiento de las coagulopatías, tal como por ejemplo la disfibrinogenemia, la hipoproconvertinemia, la hemofilia B, el defecto de Stuart-Prower, la carencia del complejo de protrombina, la coagulopatía intravascular diseminante, la hiperfibrinólisis, la inmunocoagulopatía o las coagulopatías complejas, así como, también, el caso de la excitabilidad neuronal, por ejemplo la epilepsia. Los compuestos, de conformidad con la invención, pueden ser empleados, así mismo, de manera terapéutica, en el tratamiento de un glaucoma o catarata.

Los compuestos, de conformidad con la invención, encuentran aplicación, así mismo, en el tratamiento de las infecciones bacterianas así como en una terapia antiinfecciosa. Los compuestos, de conformidad con la invención, pueden ser empleados también terapéuticamente para aumentar la capacidad de aprendizaje y la atención.

5 Es preferente el empleo de los compuestos de conformidad con la reivindicación 1, así como de sus sales, sus isómeros E, Z, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus monohidratos, sus dihidratos y sus alcoholatos, farmacéu-
ticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la fabricación de un medica-
10 mento destinado al tratamiento o a la profilaxis de la diabetes, de la lipomatosis, del síndrome metabólico (disli-
pidemia), de la hipertensión sistémica y pulmonar, de las enfermedades circulatorias del corazón y de las enferme-
dades renales, en general en cualquier tipo de fibrosis y de procesos inflamatorios, del cáncer, de las células tu-
morales, de las metástasis tumorales de la coagulopatía, de la excitabilidad neuronal, del glaucoma, de la catarata,
de las infecciones bacterianas así como en una terapia antiinfecciosa, para aumentar la capacidad de aprendizaje y la
atención.

15 En el caso de la diabetes se trata, de manera preferente, de la Diabetes mellitus, de la nefropatía diabética, de la neuropatía diabética, de la angiopatía, diabética y de la microangiopatía.

En el caso de las enfermedades de la circulación del corazón se trata, de manera preferente, de la fibrosis cardíaca
tras infarto de miocardio, de la hipertrofia cardíaca, de la insuficiencia cardíaca y de la arterioesclerosis.

20 En el caso de las enfermedades renales se trata, de manera preferente, de la glomeruloesclerosis, de la nefroescle-
rosis, de la nefritis, de la nefropatía y de los desórdenes de la secreción de los electrolitos.

En el caso de las fibrosis y de los procesos inflamatorios se trata, de manera preferente, de la cirrosis hepática,
25 de la fibrosis pulmonar, de la pancreatitis fibrosante, del reumatismo y de la artrosis, del Morbus Crohn, de la bron-
quitis crónica, de la fibrosis radiogénica, de la esclerodermis, de la fibrosis cística, de la cicatrización, del Morbus
Alzheimer.

30 Ensayos

Los compuestos de conformidad con la invención, que han sido descritos en los ejemplos, se ensayaron en los
análisis que han sido descritos más adelante y se encontró que presentan una actividad inhibidora de la cinasa. Otros
ensayos son conocidos por la literatura y pueden ser realizados fácilmente por el técnico en la materia (véanse, por
35 ejemplo, las publicaciones Dhanabal *et al.*, Cancer Res. 59:189-197; Xin *et al.*, J. Biol. Chem. 274:9116-9121; Sheu
et al., Anticancer Res. 18:4435-4441; Ausprunk *et al.*, Dev. Biol. 38:237-248; Gimbrone *et al.*, J. Natl. Cancer Inst.
52:413-427; Nicosia *et al.*, *In Vitro* 18:538- 549).

En lo que antecede y a continuación, todas las temperaturas están dadas en °C. En los ejemplos siguientes el
40 concepto de "elaboración usual" significa: se añade, en caso necesario, agua, se regula, en caso necesario, el valor
del pH entre 2 y 10, según 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 concentra por evaporación y se purifica por medio de una
cromatografía sobre gel de sílice y/o por medio de una cristalización. Valores R_f sobre gel de sílice; eluyente: acetato
de etilo/metanol 9:1.

45 Espectrometría de masas (MS):

El (ionización por bombardeo electrónico) M⁺

50 FAB (bombardeo atómico rápido) (M+H)⁺

ESI (ionización por electrospray) (M+H)⁺ (cuando no se diga otra cosa).

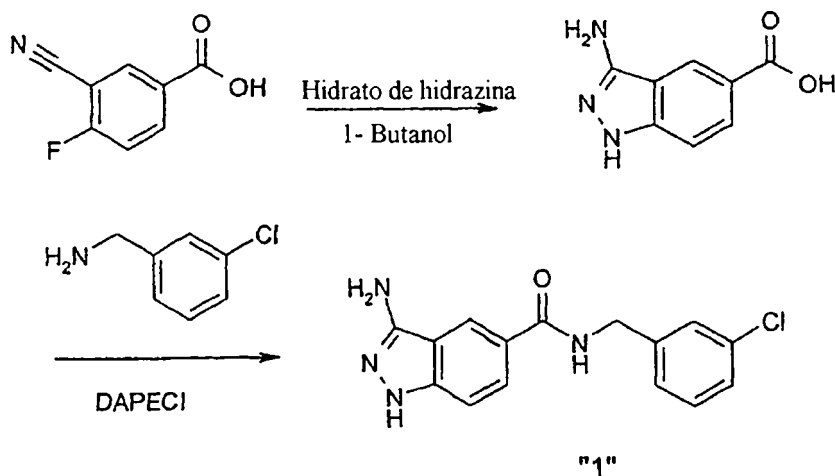
55

60

65

Ejemplo 1

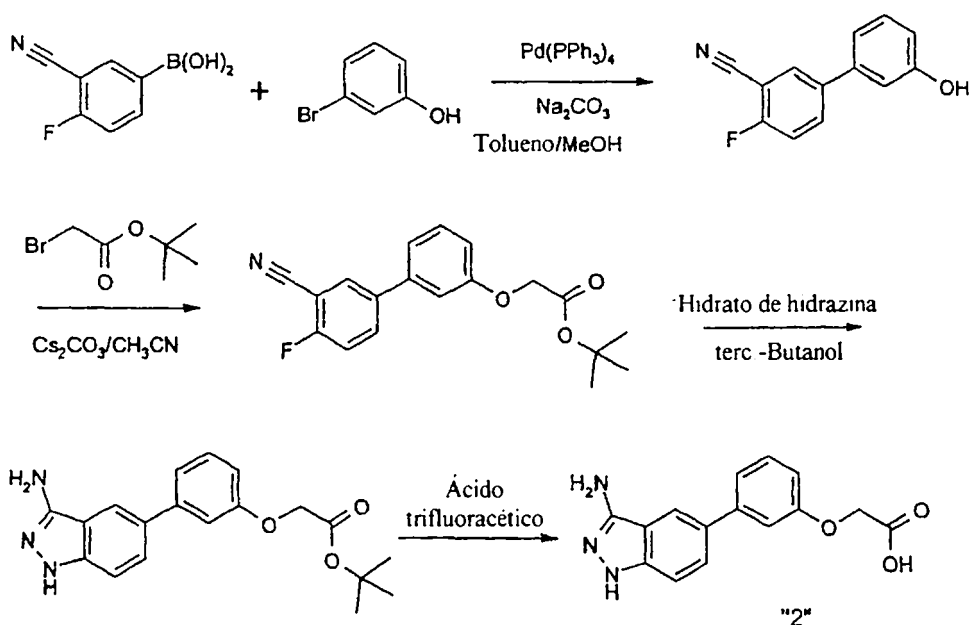
La obtención de la 3-cloro-bencilamida del ácido 3-amino-1*H*-indazol-5-carboxílico ("1") se llevó a cabo de manera análoga a la del esquema siguiente:



- Se combina una solución de 22,0 g (133 mmoles) del ácido 3-ciano-4-flúorbenzoico en 400 ml de 1-butanol con 8 ml de hidrato de hidrazina y se calienta durante 3 horas a 110°C. La mezcla de la reacción se alcaliniza con lejía de hidróxido de sodio 1 N y se extrae con acetato de etilo. La fase acuosa se lleva con HCl 1 N a un valor del pH de 4 aproximadamente y el precipitado formado se separa por filtración: ácido 3-amino-1*H*-indazol-5-carboxílico en forma de producto sólido incoloro; ESI 178.
- Se combina una solución de 88,6 mg (0,50 mmoles) del ácido 3-amino-1*H*-indazol-5-carboxílico y de 70,8 mg (0,50 mmoles) de 3-clorobencilamina en 1 ml de DMF, con 125 mg (0,65 mmoles) de hidrocloreuro de la *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (DAPECI) y se agita durante 18 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vierte sobre solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y el precipitado formado se separa por filtración: 3-clorobencilamida del ácido 3-amino-1*H*-indazol-5-carboxílico ("1") en forma de producto sólido incoloro; ESI 301.

Ejemplo 2

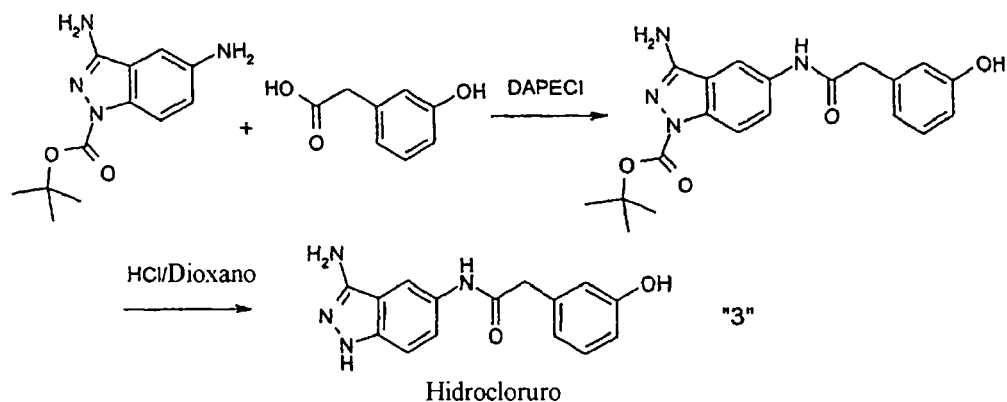
Se llevó a cabo la obtención del ácido [3-(3-amino-1*H*-indazol-5-il)-fenoxi]-acético ("2") de manera análoga a la del esquema siguiente:



ESI 284

Ejemplo 3

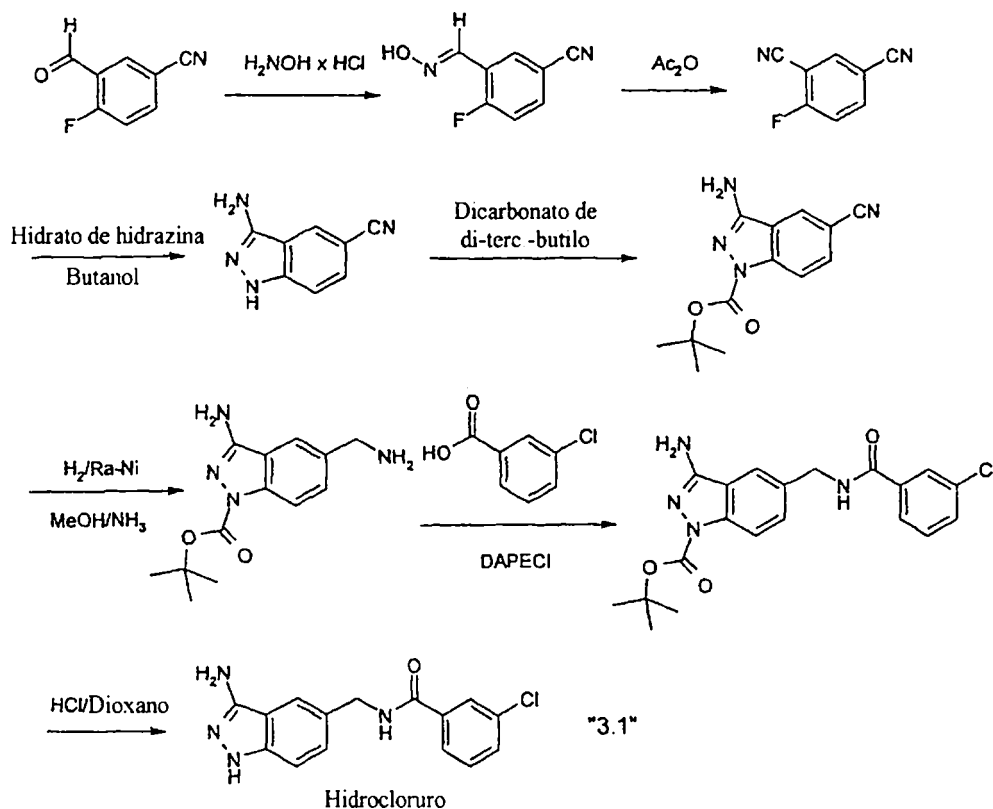
Se llevó a cabo la obtención del hidrocloreto de la N-(3-amino-1*H*-indazol-5-il)-2-(3-hidroxi-fenil)-acetamida ("3") de manera análoga a la del esquema siguiente:



- Se combina una solución de 149 mg (0,60 mmoles) del éster de terc.-butilo del ácido 3,5-diaminobenzimidazol-1-carboxílico (obtención descrita en la publicación WO 03/064397), 91,3 mg (0,60 mmoles) del ácido 3-hidroxifenilacético en 3 ml de DMF, con 153 mg (0,80 mmoles) de DAPECI y se agita durante 18 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vierte sobre agua y el precipitado formado se separa por filtración: éster de terc.-butilo del ácido 3-amino-5-[2-(3-hidroxi-fenil)-acetilamino]-indazol-1-carboxílico en forma de producto sólido incoloro; ESI 383.
- Se combinan 110 mg (0,288 mmoles) del éster de terc.-butilo del ácido (3-amino-5-[2-(3-hidroxi-fenil)-acetilamino]-indazol-1-carboxílico con 10 ml de HCl 4 N en dioxano y se agita durante 18 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentra por evaporación, se digiere con dietiléter y se filtra. El residuo se seca: hidrocloreto de la N-(3-amino-1*H*-indazol-5-il)- 2-(3-hidroxifenil)-acetamida ("3") en forma de producto sólido incoloro; ESI 283.

Ejemplo 3.1

Se llevó a cabo la obtención del hidrocloreto de la N-(3-amino-1*H*-indazol-5-ilmetil)-3-clorobenzamida ("3.1") de manera análoga a la del esquema siguiente:

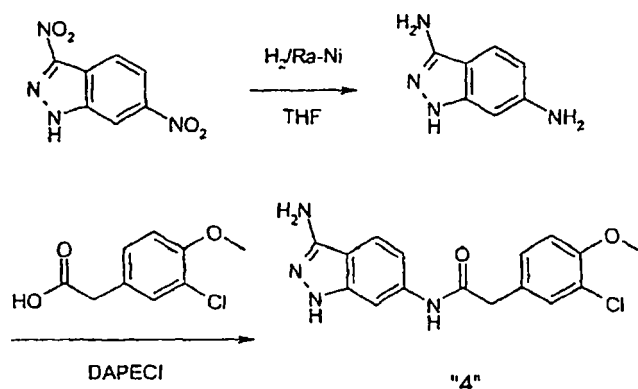


ES 2 326 897 T3

1. Se añade una solución de 4,5 g (80 mmoles) de hidróxido de potasio en 20 ml de agua a una solución de 4,0 g (58 mmoles) de cloruro de hidroxilamonio en 20 ml de agua y la solución formada se enfría a 0°C. Se añaden lentamente a esta solución, bajo agitación, 5,0 g (33,5 mmoles) de 4-flúor-3-formil-benzonitrilo. Se agita durante otras 2 horas a la temperatura ambiente, a continuación se añade ácido acético hasta que se alcance un valor del pH comprendido entre 7 y 8 y el producto sólido formado se separa por filtración: 4-flúor-3-(hidroxiimino-metil)-benzonitrilo en forma de producto sólido incoloro; ESI 165.
2. Se calienta durante 3 horas a ebullición una solución de 5,0 g (30 mmoles) de 4-flúor-3-(hidroxiimino-metil)-benzonitrilo en 40 ml de anhídrido del ácido acético. El anhídrido en exceso se elimina por destilación y el residuo se distribuye entre 200 ml de terc.-butilmetiléter y solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra por evaporación, se disuelve en dietiléter y se combina con éter de petróleo. El producto sólido formado se separa por filtración: 4-flúorisoftalonitrilo en forma de producto sólido incoloro; ESI 147.
3. Se combina una solución de 3,30 g (22,6 mmoles) de 4-flúorisoftalonitrilo en 50 ml de 1-butanol, con 4,86 ml (100 mmoles) de hidrato de hidrazina y se calienta durante 1 hora a 110°C. Se deja enfriar la mezcla de la reacción y se añaden 300 ml de agua. El precipitado formado se separa por filtración y se seca en vacío: 3-amino-1*H*-indazol-5-carbonitrilo en forma de producto sólido incoloro; ESI 159.
4. Se combina una solución de 2,60 g (16,4 mmoles) de 3-amino-1*H*-indazol-5-carbonitrilo en 200 ml de THF, con 2,02 g (20,0 mmoles) de trietilamina, 696 mg (5,70 mmoles) de 4-(dimetilamino)-piridina y 4,37 g (20,0 mmoles) de dicarbonato de di-terc.-butilo y la mezcla de la reacción se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente. La mayor parte del THF se elimina por destilación y el residuo se distribuye entre acetato de etilo y solución saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra por evaporación y el residuo se recrystaliza en terc.-butilmetiléter/éter de petróleo: éster de terc.-butilo del ácido 3-amino-5-cian-indazol-1-carboxílico en forma de producto sólido incoloro; ESI 259.
5. Se combina una solución de 3,70 g (14,3 mmoles) del éster de terc.-butilo del ácido 3-amino-5-cian-indazol-1-carboxílico en solución metanólica de amoníaco, con 1,8 g de níquel Raney humedecido con agua y se hidrogena a 40°C y a una presión de 4 bares. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra por evaporación: éster de terc.-butilo del ácido 3-amino-5-aminometil-indazol-1-carboxílico en forma de producto sólido incoloro; ESI 263.
6. Se combina una solución de 157,0 mg (0,60 mmoles) del éster de terc.-butilo el ácido 3-amino-5-aminometilindazol-1-carboxílico y 93,9 mg (0,60 mmoles) del ácido 3-clorobenzoico en 3 ml de DMF, con 153 mg (0,80 mmoles) de DAPECI y se agita durante 18 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vierte sobre solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y el precipitado formado se separa por filtración. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo como eluyente: éster de terc.-butilo del ácido 3-amino-5-[(3-cloro-benzoilamino)-metil]-indazol-1-carboxílico en forma de producto sólido incoloro, ESI 401.
7. Se combinan 100 mg (0,249 mmoles) del éster de terc.-butilo del ácido 3-amino-5-[(3-cloro-benzoilamino)-metil]-indazol-1-carboxílico, con 10 ml de HCl 4 N en dioxano y se deja reposar durante 18 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentra por evaporación y se seca en vacío, se digiere con dietiléter y se filtra. El residuo se seca en vacío: hidrocioruro de la N-(3-amino-1*H*-indazol-5-ilmetil)-3-clorobenzamida ("3.1") en forma de producto sólido incoloro; ESI 301.

Ejemplo 4

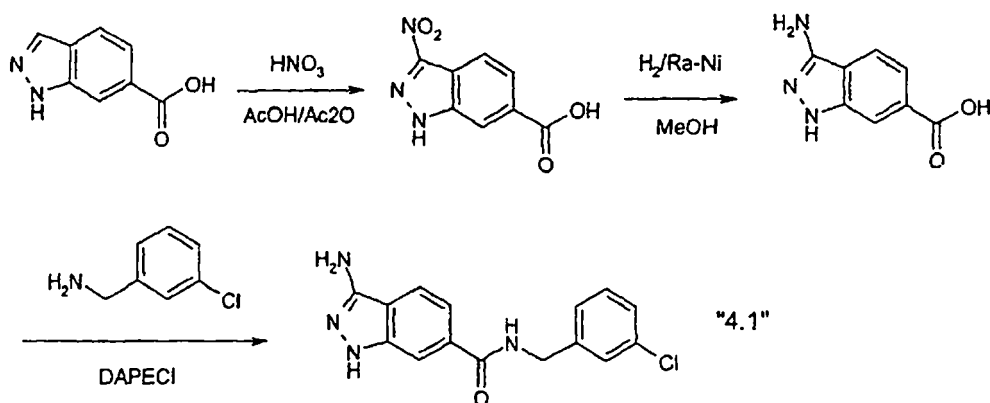
Se llevó a cabo la obtención de la N-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(3-cloro-4-metoxifenil)-acetamida ("4") de manera análoga a la del esquema siguiente:



1. Se combina una solución de 1,71 g (8,22 mmoles) de 3,6-dinitro-1H-indazol [preparado según la publicación de los autores J. Usarewicz *et al.*, Pharmazie 47, 15 (1992)] en 100 ml de THF, con 340 mg de níquel Raney humedecido con THF y se hidrogena a la temperatura ambiente y a presión normal. El: 1H-indazol-3,6-diamina en forma de producto sólido pardo; ESI 149.
2. Se combina una solución de 47,1 mg (0,50 mmoles) de 1H-indazol-3,6-diamina, 100 mg (0,50 mmoles) de ácido 3-cloro-4-metoxifenilacético en 1 ml de DMF, con 124 mg (0,65 mmoles) de DAPECI y se agita durante 18 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vierte sobre solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y el precipitado formado se separa por filtración. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo como eluyente: N-(3-amino-1H-indazol-6-il)-2-(3-cloro-4-metoxifenil)-acetamida ("4") en forma de producto sólido incoloro; ESI 331.

Ejemplo.4.1

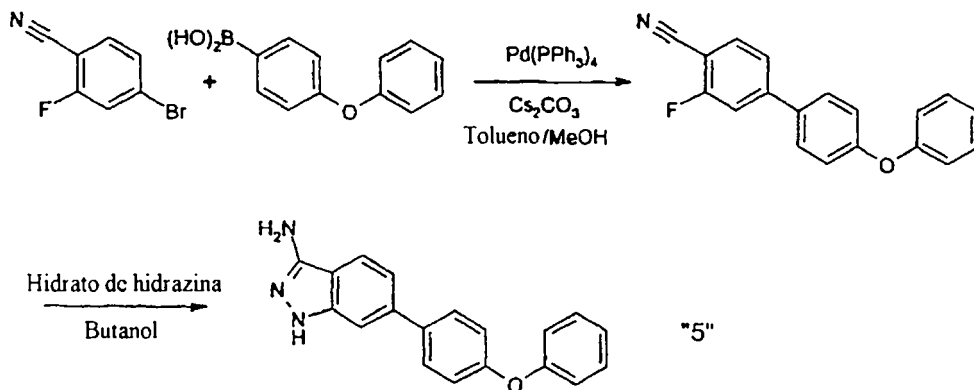
Se llevó a cabo la obtención de la 3-clorobencilamida del ácido 3-amino-1H-indazol-6-carboxílico ("4.1") de manera análoga a la del esquema siguiente:



1. Se calienta a 45°C una solución de 4,80 g (29,6 mmoles) del ácido 1H-indazol-6-carboxílico (obtención descrita en la publicación EP 0 242 167) en 40 ml de ácido acético. Se añaden a esta solución, gota a gota, 1,95 ml (47,0 mmoles) de ácido nítrico al 100%. Se agita una hora a 45°C, se añaden 10 ml de anhídrido del ácido acético y se agita durante otras 18 horas a esta temperatura. Tras enfriamiento hasta la temperatura ambiente se combina la mezcla de la reacción, en primer lugar, con agua, a continuación con NaOH 1 N hasta reacción alcalina. Al cabo de 1 hora se acidifica con HCl concentrado. El precipitado formado se separa por filtración: ácido 3-nitro-1H-indazol-6-carboxílico en forma de producto sólido amarillento; ESI 208.
2. Se combina una solución de 4,50 g (21,7 mmoles) del ácido 3-nitro-1H-indazol-6-carboxílico en 100 ml de metanol, con 1,0 g de níquel Raney humedecido con metanol y se hidrogena a la temperatura ambiente y a presión normal. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra por evaporación: ácido 3-amino-1H-indazol-6-carboxílico en forma de producto sólido incoloro; ESI 178.
3. Se combina una solución de 88,6 mg (0,50 mmoles) del ácido 3-amino-1H-indazol-6-carboxílico y 70,8 mg (0,50 mmoles) de 3-clorobencilamina en 1 ml de DMF, con 125 mg (0,65 mmoles) de DAPECI y se agitó durante 18 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se vierte sobre solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y el precipitado formado se separa por filtración: 3-cloro-bencilamida del ácido 3-amino-1H-indazol-6-carboxílico ("4.1") en forma de producto sólido incoloro; ESI 301.

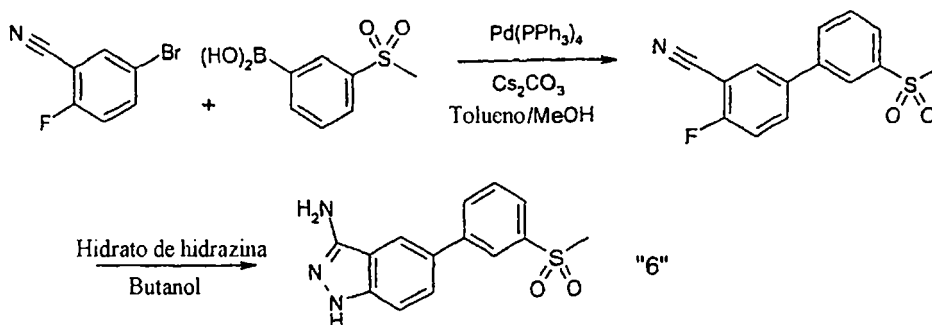
Ejemplo 5

Se llevó a cabo la obtención de la 6-(4-fenoxi-fenil)-1*H*-indazol-3-ilamina ("5") de manera análoga a la del esquema siguiente:



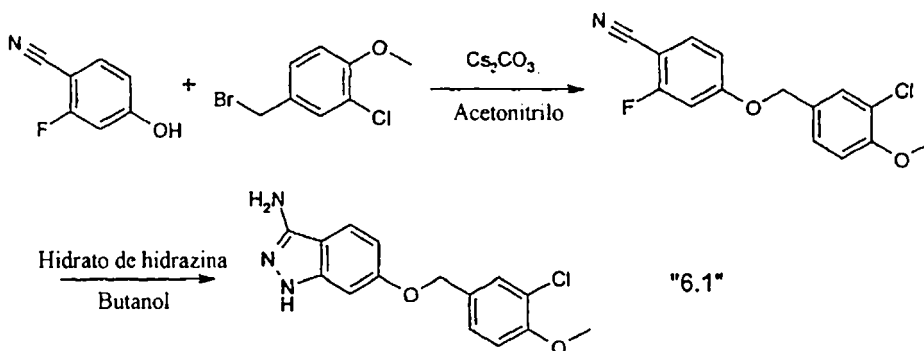
Ejemplo 6

Se llevó a cabo la obtención de la 5-(3-metanosulfonil-fenil)-1*H*-indazol-3-ilamina ("6") de manera análoga a la del esquema siguiente:



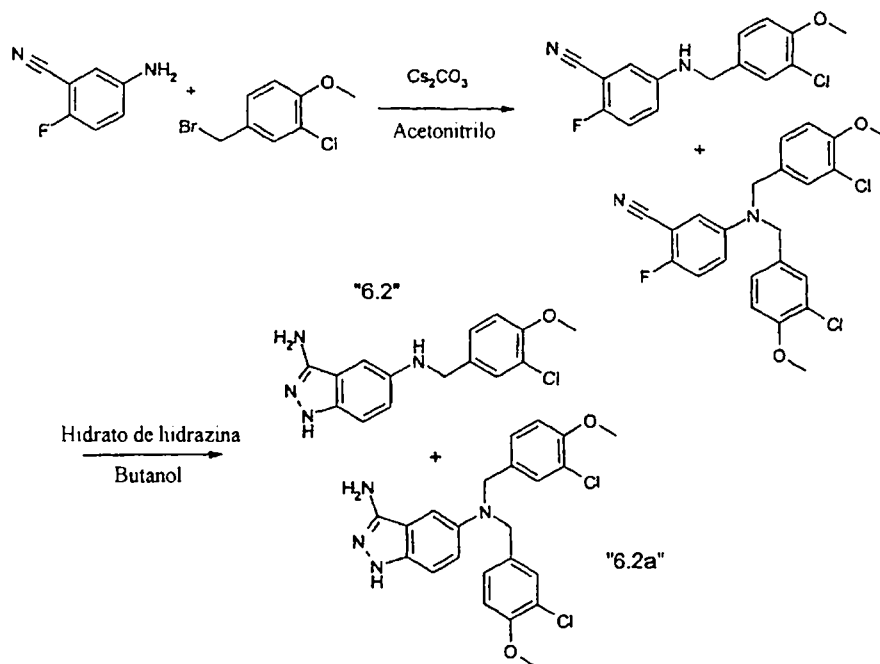
Ejemplo 6.1

Se llevó a cabo la obtención de la 6-(3-cloro-4-metoxi-benciloxi)-1*H*-indazol-3-ilamina ("6.1") de manera análoga a la del esquema siguiente:



Ejemplo 6.2

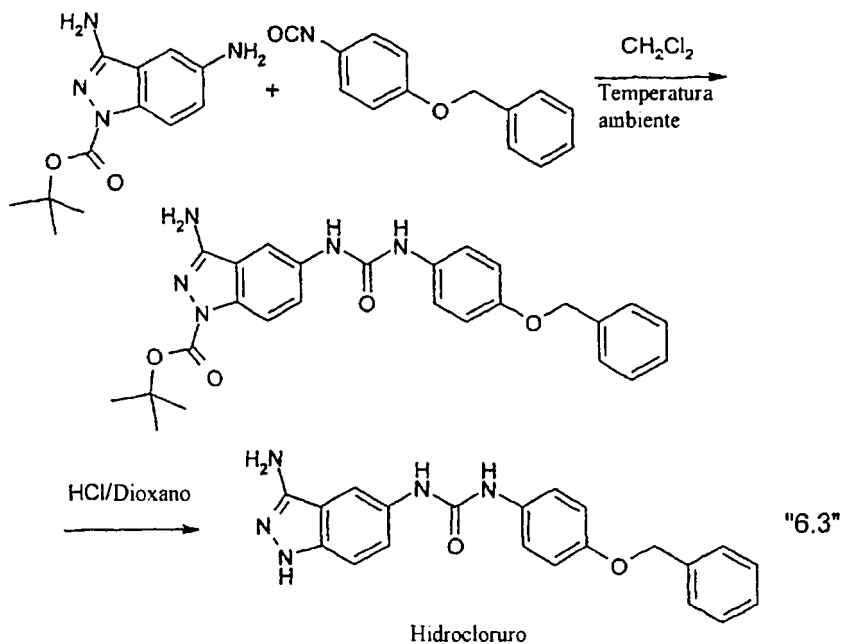
Se llevó a cabo la obtención de la N5-(3-cloro-4-metoxi-bencil)-1*H*-indazol-3,5-diamina ("6.2") y de la N5,N5-bis-(3-cloro-4-metoxi-bencil)-1*H*-indazol-3,5-diamina ("6.2a") de manera análoga a la del esquema siguiente:



Los dos compuestos se separan por medio de una cromatografía preparativa en capa delgada (Si60, acetato de etilo/metanol 9:1).

Ejemplo 6.3

Se llevó a cabo la obtención de la 1-(3-amino-1*H*-indazol-5-il)-3-(4-benciloxi-fenil)-urea ("6.3") de manera análoga a la del esquema siguiente:



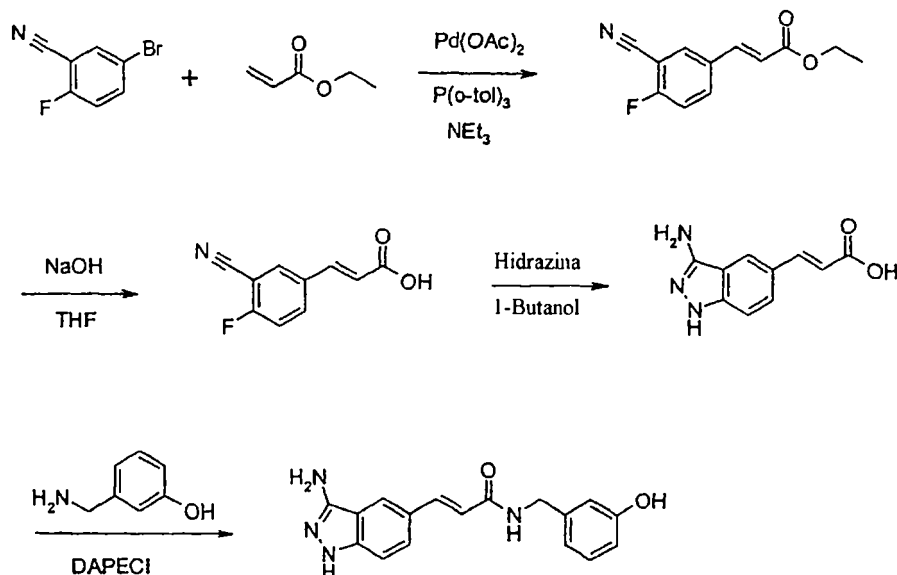
Hidrocloreto

ESI 374

De manera análoga se obtiene el compuesto constituido por la 1-(3-amino-1*H*-indazol-5-il)-3-(3-clorofenil)-urea ("6.3a"), hidrocloreto; ESI 302.

Ejemplo 7

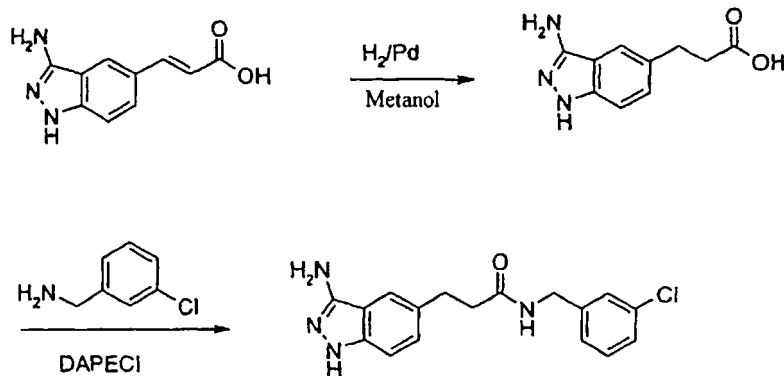
Se llevó a cabo la obtención de la (E)-3-(3-amino-1*H*-indazol-5-il)-*N*-(3-hidroxi-bencil)-acrilamida ("162") de manera análoga a la del esquema siguiente:



- Se combina una solución de 10,0 g (50,0 mmoles) de 5-bromo-2-flúorbenzonitrilo en 70 ml de acetonitrilo, con 5,50 ml de acrilato de etilo, 500 mg (2,2 mmoles) de acetato de paladio(II), 500 mg (2,2 mmoles) de tri-*o*-tolilfosfina y 14 ml trietilamina y se calienta a ebullición durante 2 días, bajo nitrógeno. Tras enfriamiento hasta la temperatura ambiente se combina con agua la mezcla de la reacción y se extrae tres veces con tolueno. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran por evaporación: éster de etilo del ácido 3-(3-cian-4-flúorfenil)-acrílico en forma de producto sólido incoloro, ESI 220.
- Se combina una solución de 10,9 g (49,8 mmoles) del éster de etilo del ácido 3-(3-cian-4-flúorfenil)-acrílico en 200 ml de THF, con 60 ml de lejía acuosa de hidróxido de sodio 1 N y la mezcla de la reacción se agita durante 2 días a la temperatura ambiente. El THF se elimina por destilación, se acidifica el residuo acuoso con HCl concentrado y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación: ácido 3-(3-cian-4-flúorfenil)-acrílico en forma de producto sólido incoloro, ESI 192.
- Se combina una solución de 6,40 g (33,5 mmoles) del ácido 3-(3-cian-4-flúorfenil)-acrílico en 50 ml de 1-butanol, con 10 ml (206 mmoles) de hidróxido de hidrazinio y se calienta durante 3 horas a 100°C. La mezcla de la reacción se concentra por evaporación en vacío hasta un volumen de 20 ml aproximadamente y se combina con agua. El precipitado formado se separa por filtración y se seca: ácido 3-(3-amino-1*H*-indazol-5-il)-acrílico en forma de producto sólido incoloro, ESI 204.
- Se combina una solución de 203 mg (1,00 mmoles) del ácido 3-(3-amino-1*H*-indazol-5-il)-acrílico y 123 mg (1,00 mmoles) de 3-hidroxibencilamina en 2 ml de DMF, con 287 mg (1,50 mmoles) de hidrocloreuro de la *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (DAPECI) y se agita durante 18 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se combina con agua y con HCl 1 N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra por evaporación y el residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/metanol 9:1. Se obtiene la 3-(3-amino-1*H*-indazol-5-il)-*N*-(3-hidroxibencil)-acrilamida ("162") en forma de producto sólido incoloro, ESI 309.

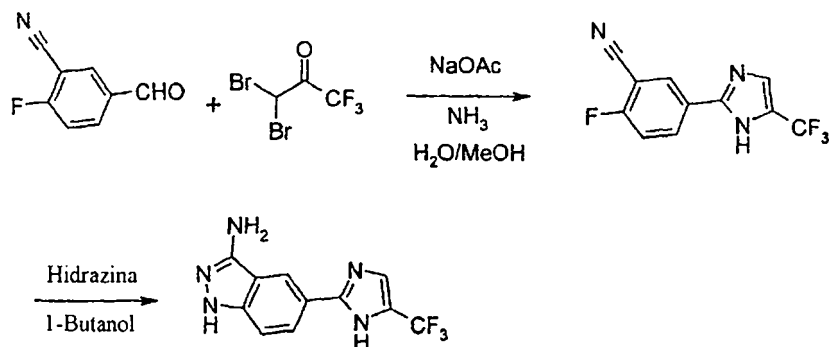
Ejemplo 8

Se llevó a cabo la obtención de la 3-(3-amino-1*H*-indazol-5-il)-*N*-(3-cloro-bencil)-propionamida ("163") de manera análoga a la del esquema siguiente:



Ejemplo 9

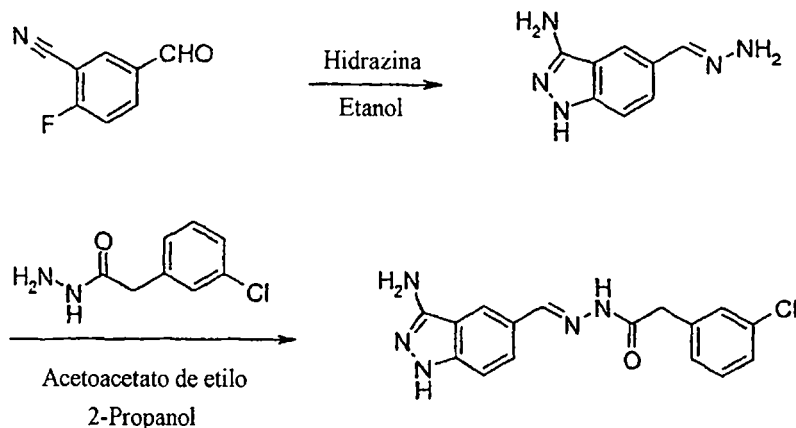
Se llevó a cabo la obtención de la 5-(5-trifluórmetil-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-indazol-3-ilamina ("164") de manera análoga a la del esquema siguiente:



- Se mezclan 16,2 g (60,0 mmoles) de la 1,1-dibromo-3,3,3-trifluoroacetona con 68 ml de agua y se añaden 16,3 g (120 mmoles) de trihidrato de acetato sódico. Esta solución se calienta a 90°C y se añade, en una porción, a una suspensión, preparada de antemano, de 8,95 g (60,0 mmoles) de 2-flúor-4-formilbenzonitrilo en 300 ml de metanol y 84 ml de amoníaco concentrado. La mezcla de la reacción se agita durante 40 horas a la temperatura ambiente. Se concentra por evaporación hasta un volumen de 200 ml aproximadamente y el precipitado formado se separa por filtración: 2-flúor-5-(5-trifluórmetil-1*H*-imidazol-2-il)-benzonitrilo en bruto en forma de producto sólido amarillo parduzco (ESI 256), que se emplea para las reacciones subsiguientes sin otra purificación.
- Se combina una solución de 2,00 g de 2-flúor-5-(5-trifluórmetil-1*H*-imidazol-2-il)-benzonitrilo (aproximadamente al 50%, aproximadamente 3,9 mmoles) en 20 ml de 1-butanol, con 1,17 ml (24 mmoles) de hidróxido de hidrazinio y se calienta durante 3 horas a 100°C. La mezcla de la reacción se concentra por evaporación y el residuo se recoge con acetato de etilo. El precipitado formado se separa por filtración y se seca: 5-(5-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-indazol-3-ilamina ("164") en forma de producto sólido amarillo, ESI 268.

Ejemplo 10

Se llevó a cabo la obtención de la [1-(3-amino-1*H*-indazol-5-il)-met-(*E*)-iliden]-hidrazida del ácido (3-cloro-fenil)-acético ("165") de manera análoga a la del esquema siguiente:

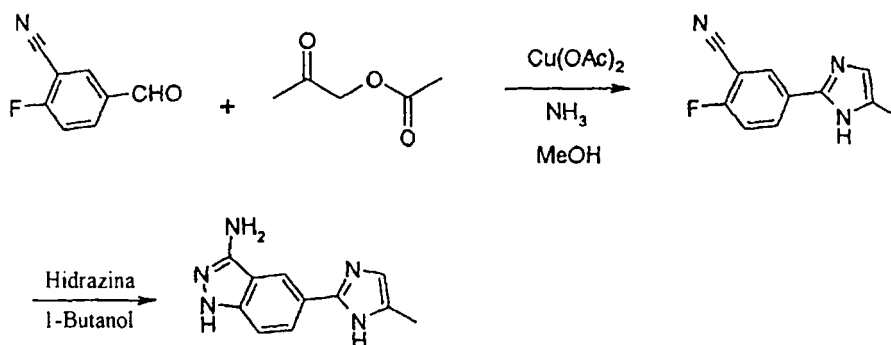


- Se combina una suspensión de 2,00 g (13,4 mmoles) de 3-cian-4-flúorbenzaldehído en 10 ml de etanol, con 9,0 ml (185 mmoles) de hidróxido de hidrazinio y se calienta durante 5 horas a 60°C. El etanol se elimina por destilación y el residuo se deja en el armario de refrigeración durante 14 horas. Los cristales formados se separan por filtración: 5-hidrazonometil-1*H*-indazol-3-ilamina en forma de cristales amarillentos; ESI 176.

Se calienta durante 10 horas a 80°C una solución de 300 mg (1,71 mmoles) de hidrazonometil-1*H*-indazol-3-ilamina, 318 mg (1,72 mmoles) de hidrazida del ácido (3-clorofenil)-acético y 224 mg (1,72 mmoles) de acetoacetato de etilo en 10 ml de 2-propanol. La mezcla de la reacción se concentra por evaporación y se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol 8:2 como eluyente: [1-(3-amino-1*H*-indazol-5-il)-met-(*E*)-iliden]-hidrazida del ácido ((3-cloro-fenil)-acético ("165") en forma de producto sólido amarillento; ESI 328.

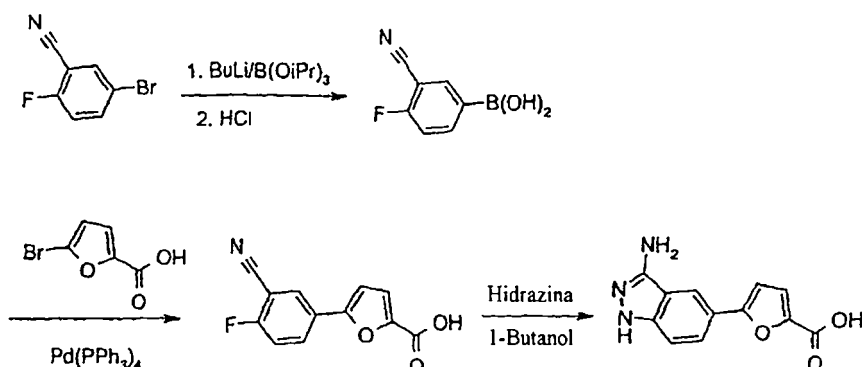
Ejemplo 11

Se llevó a cabo la obtención de la 5-(5-metil-1*H*-imidazol-2-il)-1*H*-indazol-3-ilamina ("166") de manera análoga a la del esquema siguiente:



Ejemplo 12

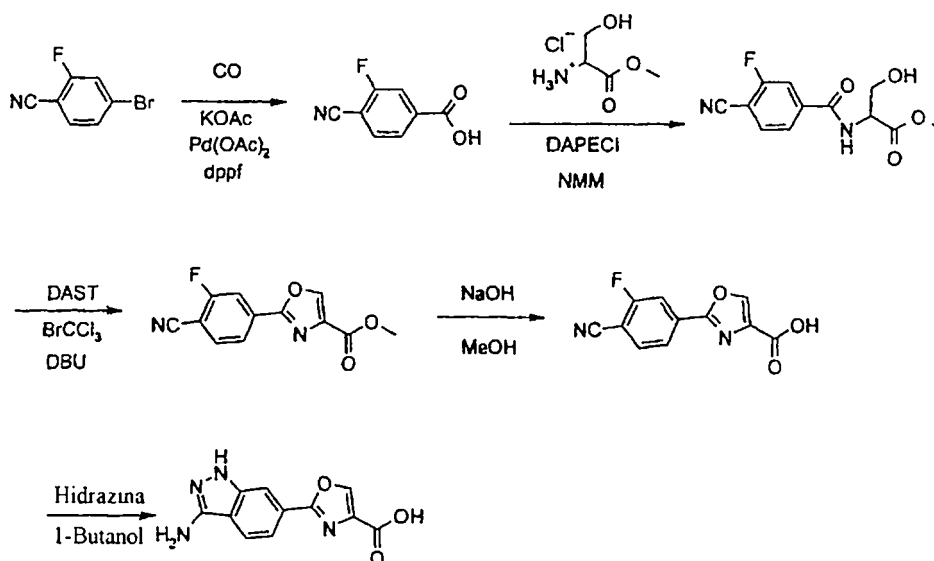
Se llevó a cabo la obtención del ácido 5-(3-amino-1*H*-indazol-5-il)-furan-2-carboxílico ("167") de manera análoga a la del esquema siguiente:



1. Se enfría a -70°C , bajo nitrógeno, una solución de 5,00 g (25,0 mmoles) de 5-bromo-2-fluorbenzonitrilo y 5,64 g (30,0 mmoles) de borato de triisopropilo en una mezcla de 10 ml de THF y 40 ml de tolueno. Se añaden, gota a gota, a esta temperatura, 12 ml de una solución al 15% de *n*-butil-litio en hexano (30 mmoles) en el transcurso de una hora. La mezcla de la reacción se calienta lentamente hasta -20°C y a continuación se añaden 25 ml de HCl 1 N. Tras calentamiento hasta la temperatura ambiente se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación. El residuo sólido se recoge con terc.-butilmetiléter y el precipitado se filtra y se seca: ácido 3-cian-4-fluorobenzenoborónico en forma de producto sólido incoloro, ESI 166.
2. Se combina una solución de 1,30 g (7,88 mmoles) del ácido 3-cian-4-fluorobenzenoborónico y 1,62 g (8,50 mmoles) del ácido 5-bromo-2-furanoico en una mezcla de 10 ml de tolueno y 8 ml de THF, bajo nitrógeno, con 260 mg (0,23 moles) de tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) y se añade una solución de 1,40 g (16,7 mmoles) de hidrógenocarbonato de sodio en 10 ml de agua. La mezcla de la reacción se calienta a ebullición durante 3 horas bajo viva agitación. Tras enfriamiento se distribuye la mezcla de la reacción entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica con HCl concentrado y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación: ácido 5-(3-cian-4-flúorfenil)-furan-2-carboxílico en forma de producto sólido amarillento, ESI 232.
3. Se combina una solución de 870 mg (3,76 mmoles) del ácido 5-(3-cian-4-flúorfenil)-furan-2-carboxílico en 20 ml de 1-butanol, con 1,85 g (37,0 mmoles) de hidróxido de hidrazina y se calienta durante 12 horas a 80°C . El precipitado formado se separa por filtración y se lava con metanol: ácido 5-(3-amino-1*H*-indazol-5-il)-furan-2-carboxílico en forma de producto sólido incoloro, ESI 244.

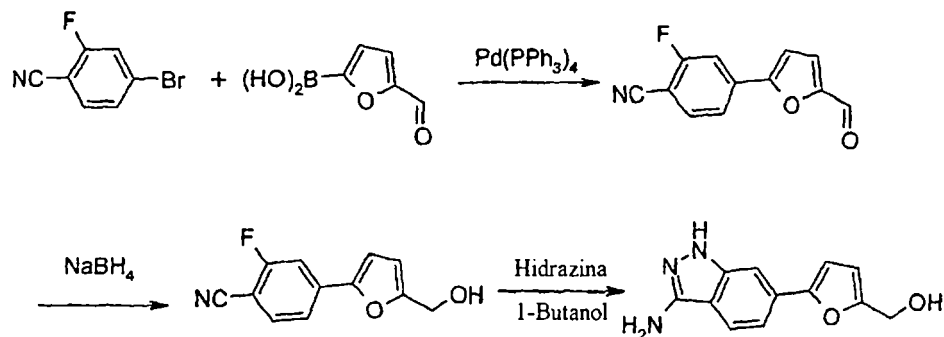
Ejemplo 13

Se llevó a cabo la obtención del ácido 2-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-oxazol-4-carboxílico ("168") de manera análoga a la del esquema siguiente:



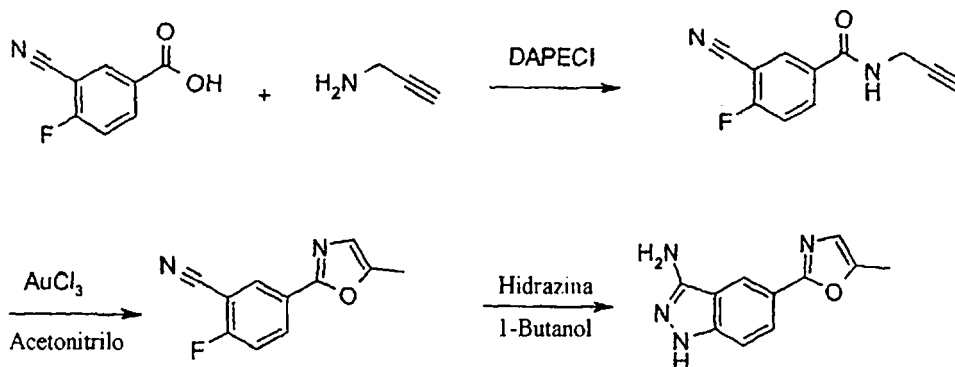
Ejemplo 14

Se llevó a cabo la obtención del [5-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-furan-2-il]-metanol ("169") de manera análoga a la del esquema siguiente:



Ejemplo 15

Se llevó a cabo la obtención de la 6-(5-metil-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-3-ilamina ("170") de manera análoga a la del esquema siguiente:

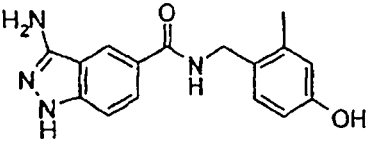
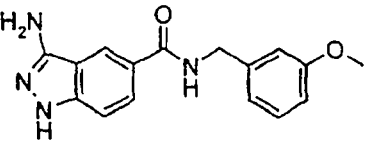
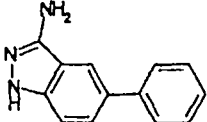
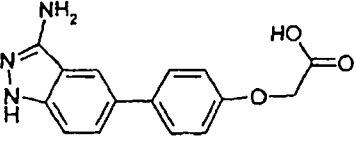
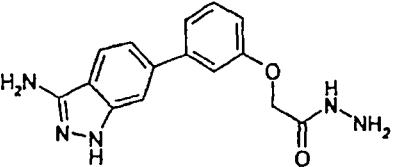
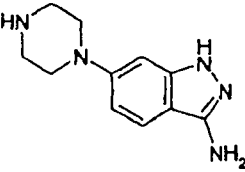
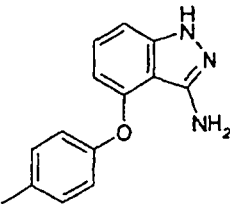


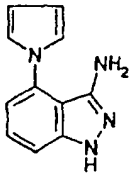
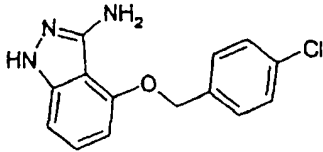
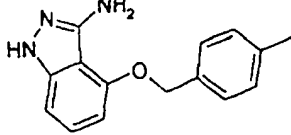
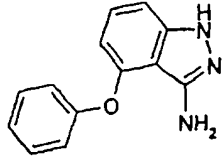
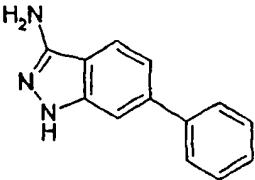
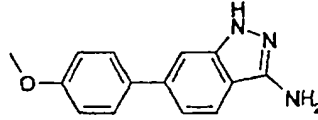
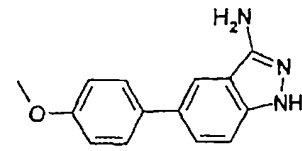
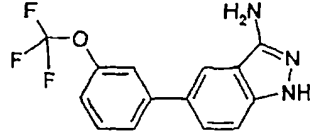
- Se combina una solución de 3,00 g (18,2 mmoles) del ácido 3-cian-4-flúorbenzoico y 1,01 g (18,2 mmoles) de propargilamina en 10 ml de DMF, con 4,53 g (23,6 mmoles) del hidrocloreuro de la *N*-(3-dimetilamino-propil)-*N'*-etilcarbodiimida (DAPECI) y 2,78 g (18,2 mmoles) de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol y se agita durante 18 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se combina con agua y el precipitado formado se separa por filtración: 3-cian-4-flúor-*N*-prop-2-inil-benzamida en forma de producto sólido parduzco, ESI 203.
- Se agita durante 18 horas a la temperatura ambiente una solución de 2,10 g (10,4 mmoles) de la 3-cian-4-flúor-*N*-prop-2-inil-benzamida y 315 mg (1,04 mmoles) de cloruro de oro(III) en 20 ml de acetonitrilo. La mezcla de la reacción se filtra y el filtrado se concentra por evaporación: 2-flúor-5-(5-metiloxazol-2-il)-benzonitrilo en forma de producto sólido parduzco, ESI203.
- Se combina una solución de 100 mg (0,495 mmoles) de 2-flúor-5-(5-metiloxazol-2-il)-benzonitrilo en 1 ml de 1-butanol, con 120 μ l (2,4 mmoles) de hidróxido de hidrazinio y se calienta durante 12 horas a 100°C. La mezcla de la reacción se concentra por evaporación y el residuo se purifica por medio de una HPLC preparativa: 5-(5-metil-oxazol-2-il)-1*H*-indazol-3-ilamina ("170") en forma de producto sólido incoloro; ESI 215.

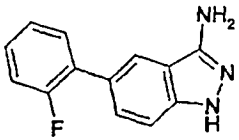
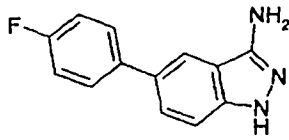
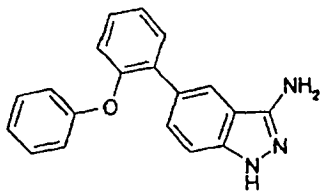
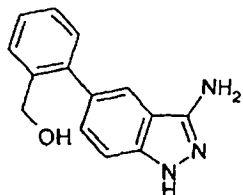
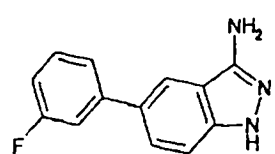
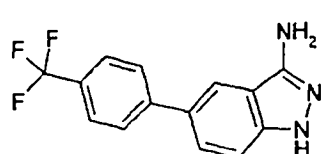
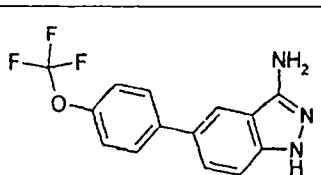
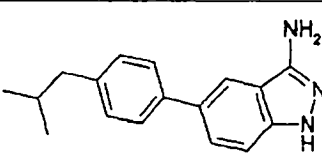
ES 2 326 897 T3

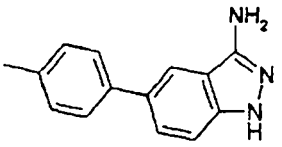
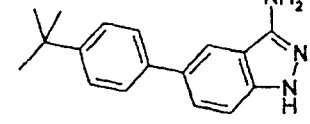
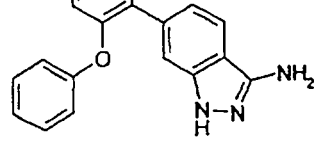
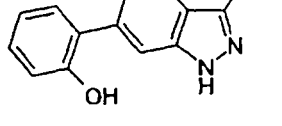
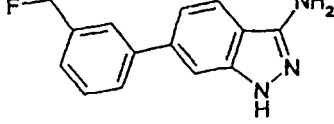
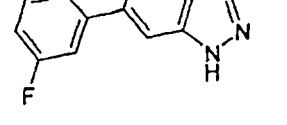
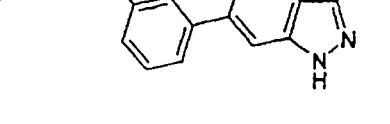
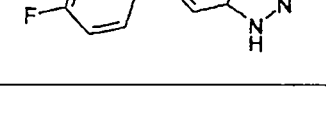
De manera análoga se obtienen los compuestos siguientes

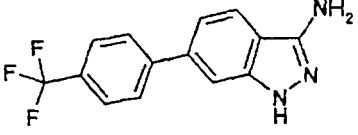
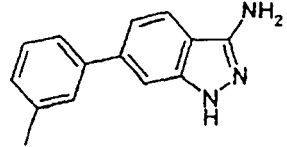
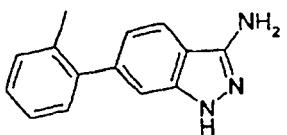
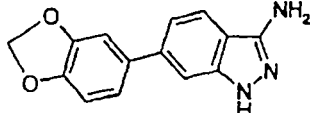
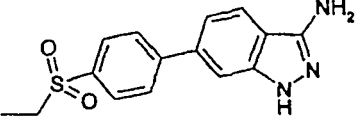
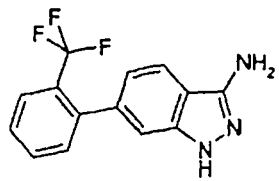
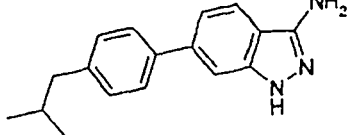
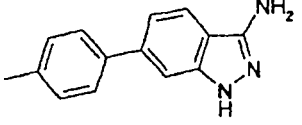
Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
7		268	6
8		288	6
9		332	1
10		303	1
11		318	3
12		325	3
13		283	1
14			1

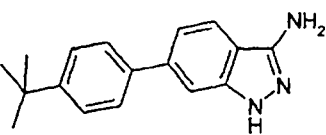
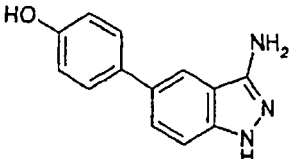
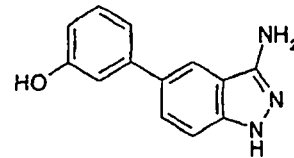
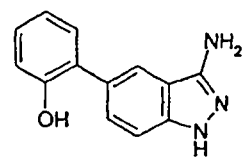
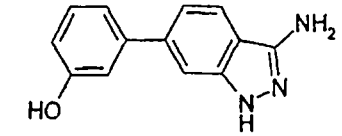
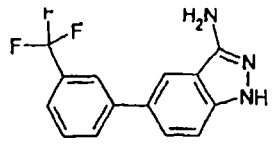
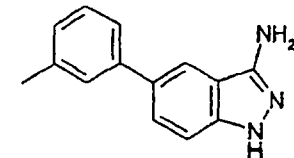
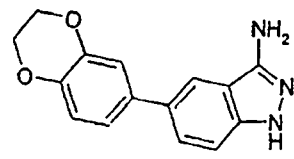
Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
15			1
16			1
17		210	5
18		284	2
19		298	6
20		217	5,6
21		240	5, 6

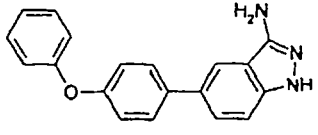
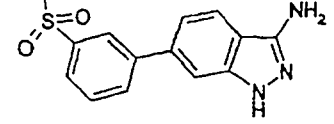
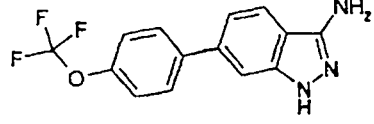
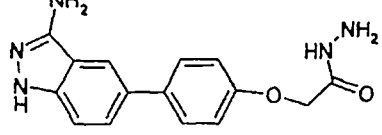
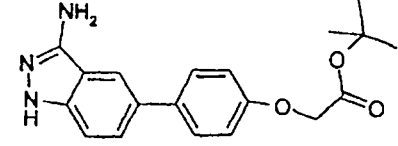
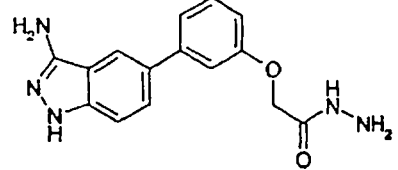
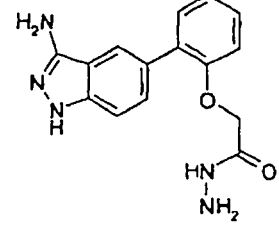
Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
22		199	5, 6
23		275	6.1
24		254	6.1
25		226	5
26		210	5
27		240	5
28		240	6
29		294	6

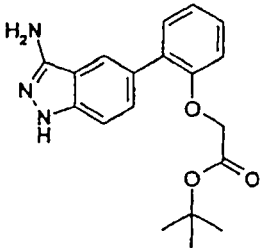
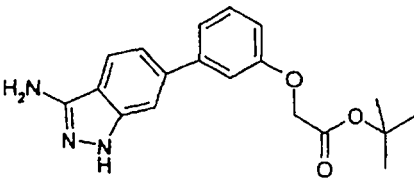
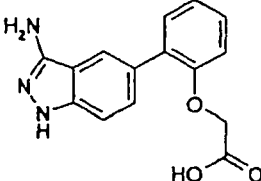
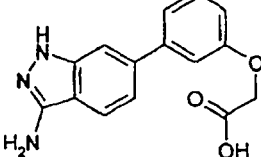
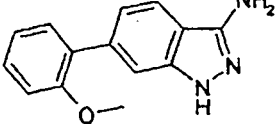
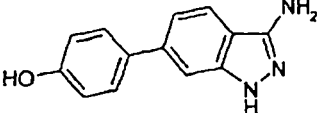
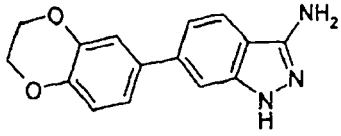
Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
30		228	6
31		228	6
32		302	6
33		240	5
34		228	6
35		278	6
36		294	6
37		26	6

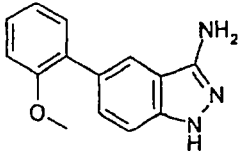
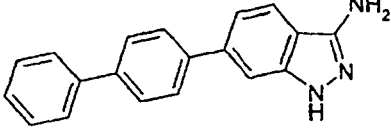
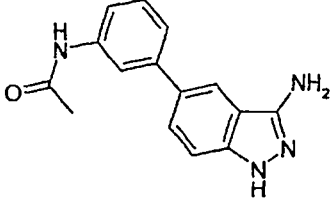
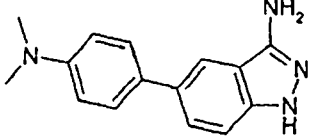
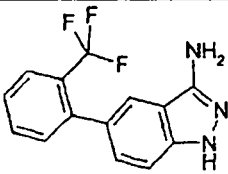
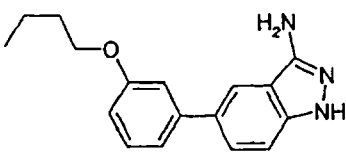
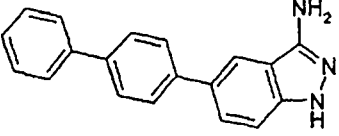
Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
38		224	6
39		266	6
40		302	5
41		226	5
42		278	5
43		228	5
44		282	5
45		228	5

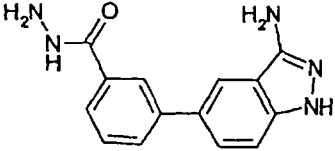
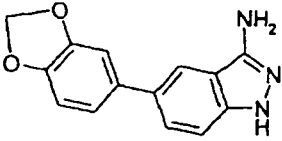
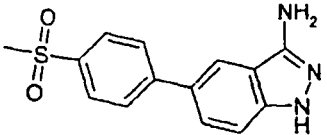
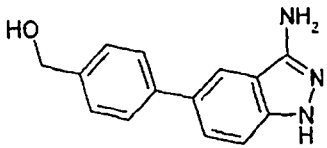
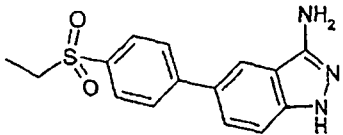
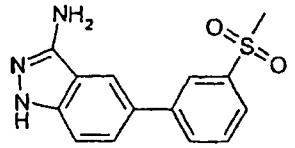
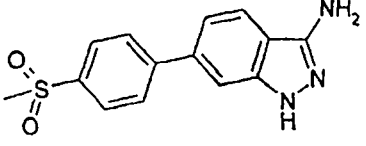
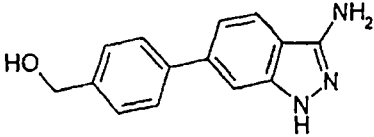
Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
46		278	5
47		224	5
48		224	5
49		254	5
50		278	5
51		278	5
52		266	5
53		224	5

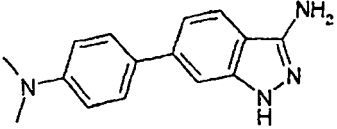
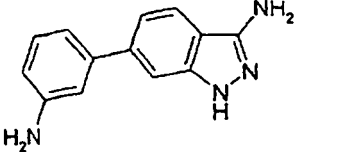
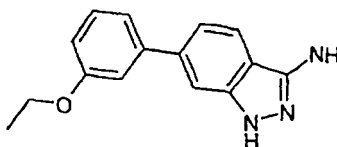
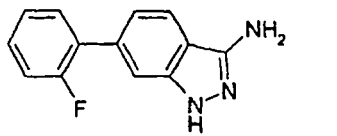
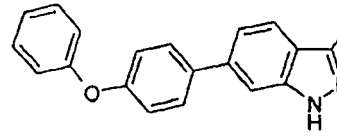
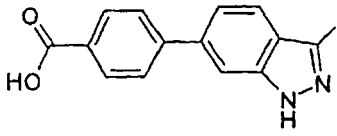
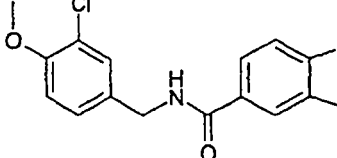
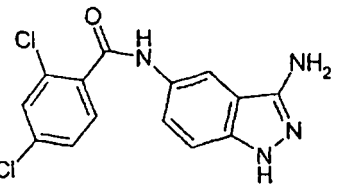
Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
54		266	5
55		226	6
56		226	6
57		226	6
58		226	5
59		278	6
60		224	6
61		268	6

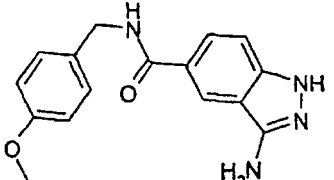
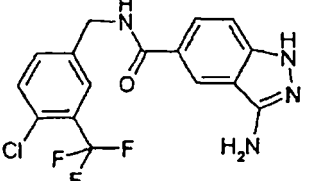
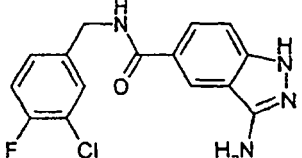
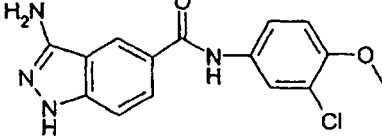
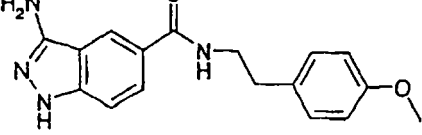
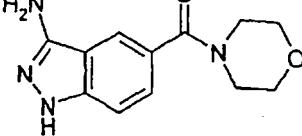
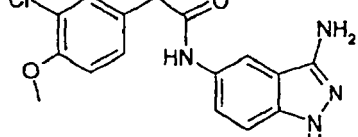
Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
62		302	6
63		287	5
64		294	5
65		298	6
66		340	6
67		298	6
68		298	6

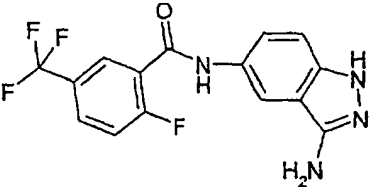
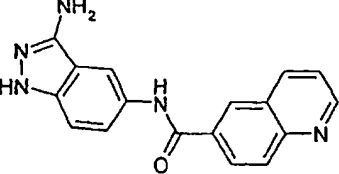
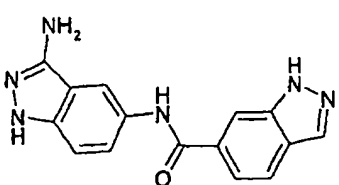
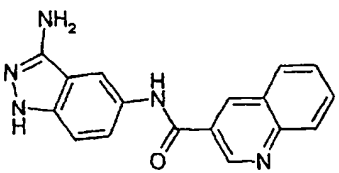
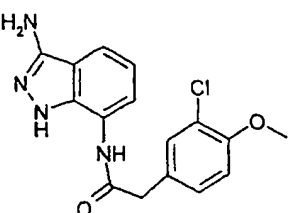
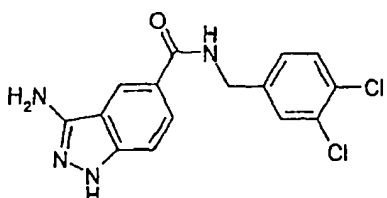
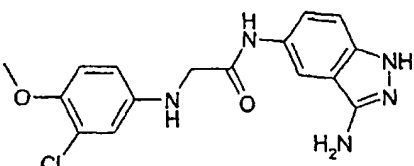
Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
69		340	6
70		340	5
71		284	2
72		284	5
73		240	5
74		226	5
75		268	5

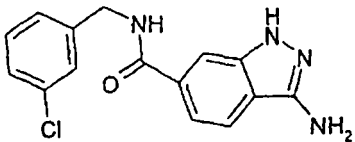
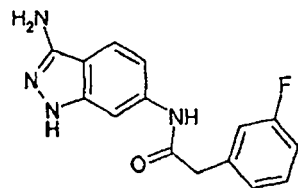
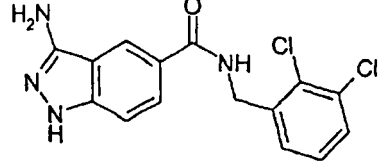
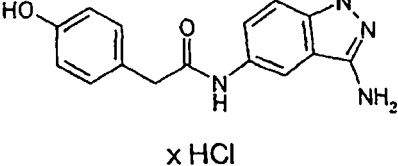
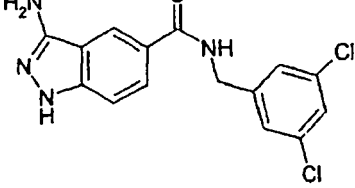
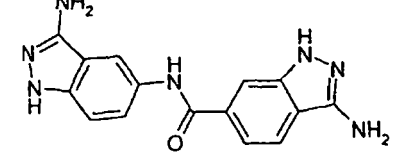
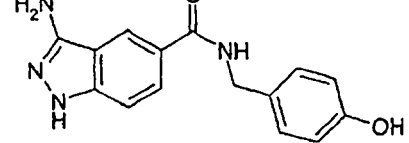
Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
76		240	6
77		286	5
78		267	6
79		253	6
80		278	6
81		282	6
82		286	6

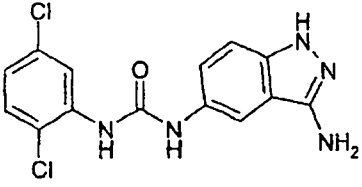
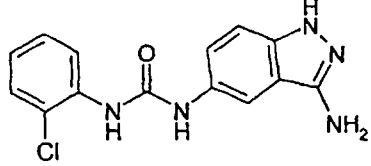
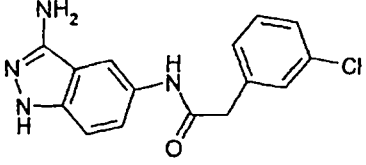
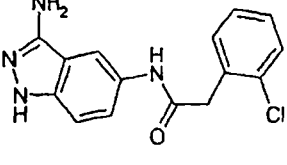
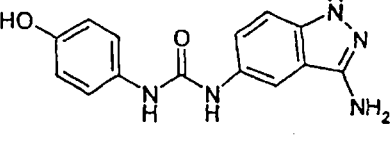
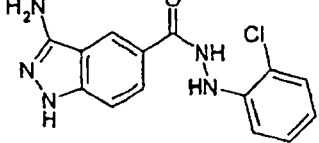
Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
83		268	6
84		254	6
85		288	6
86		240	6
87		302	6
88		288	6
		288	5
90		240	5

Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
91		253	5
92		225	5
93		254	5
94		228	5
95		302	5
96		254	5
97		331	1
98		321	3

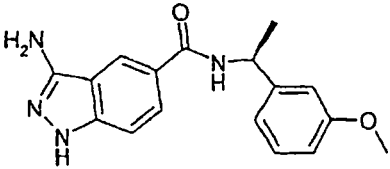
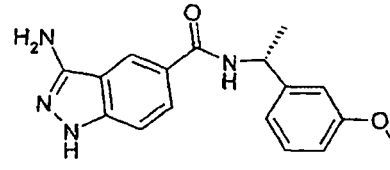
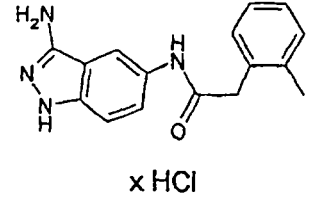
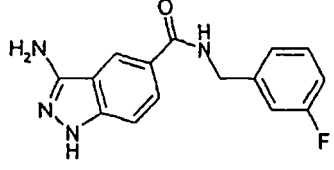
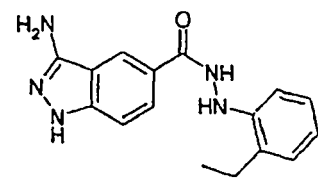
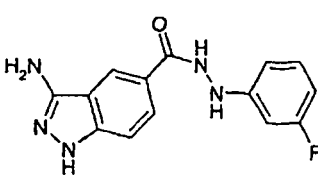
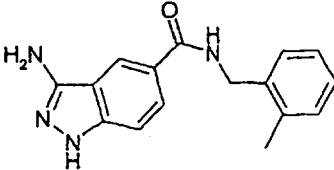
Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
99		297	1
100		369	1
101		319	1
102		317	1
103		311	1
104		247	1
105		331	3

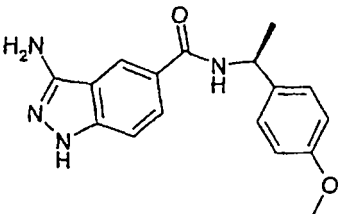
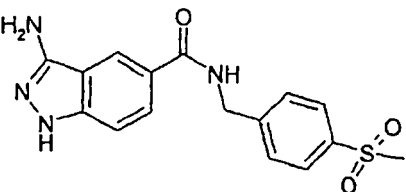
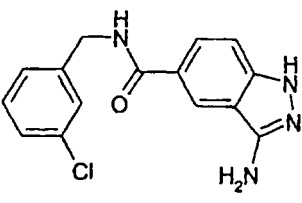
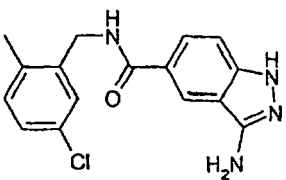
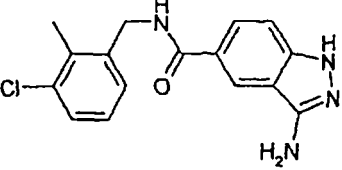
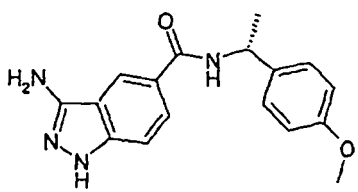
Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
106		339	3
107		304	3
108		293	3
109		304	3
110		331	3
111		335	1
112		346	3

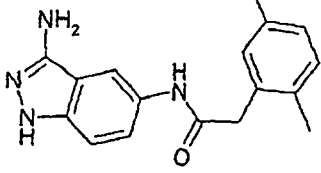
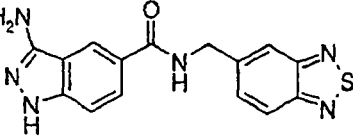
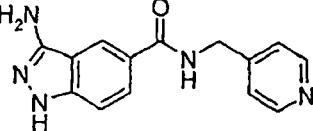
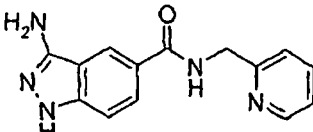
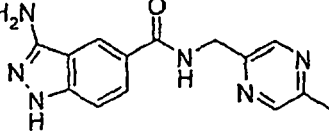
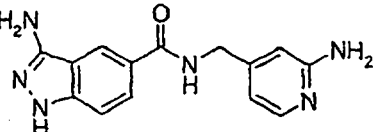
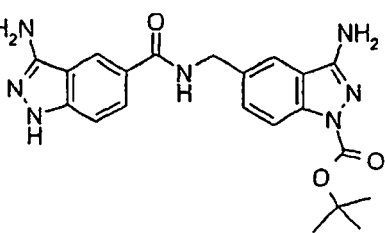
Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
113		301	4.1
114		285	3
115		336	1
116	 x HCl	283	3
117		335	1
118	 x 2 HCl	308	1
119		283	1

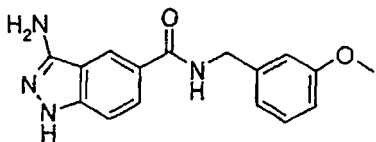
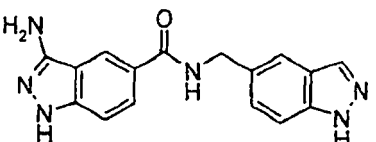
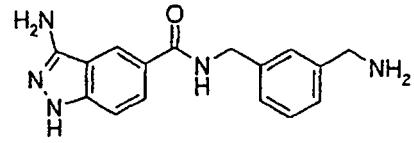
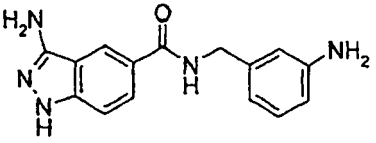
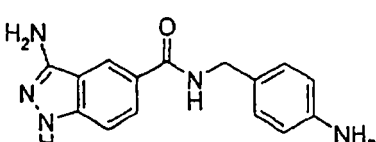
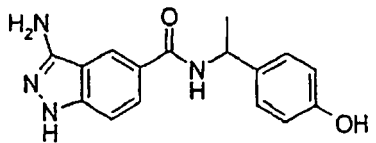
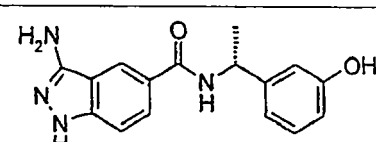
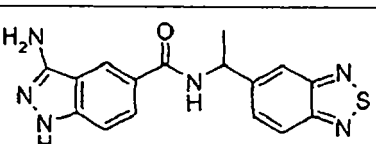
Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
120	 x HCl	336	6.3
121	 x HCl	302	6.3
122	 x HCl	301	3
123	 x HCl	301	3
124	 x HCl	284	6.3 a continuación H ₂ /Pd
125		302	1

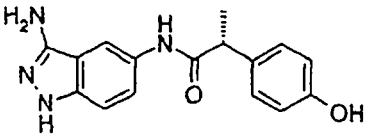
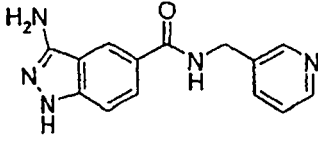
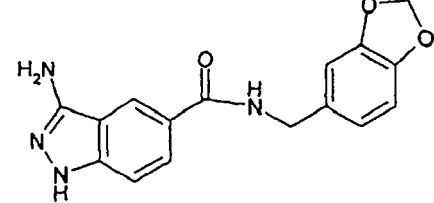
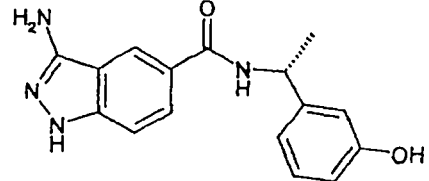
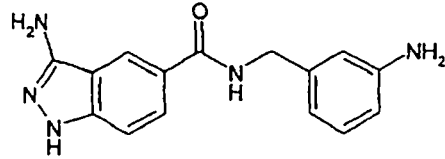
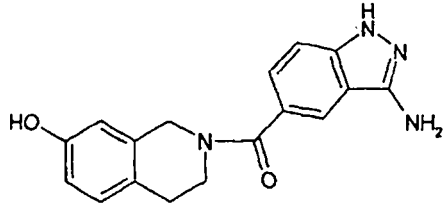
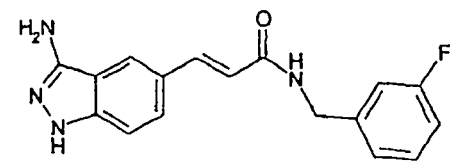
Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
126	 x HCl	297	3
127	 x HCl	335	1
128	 x 2 HCl	322	3.1
129	 x 2 HCl	322	3.1
130	 x 2 HCl	283	3.1
131	 x 2 HCl	283	3.1

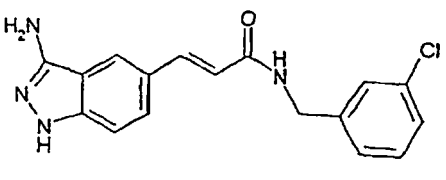
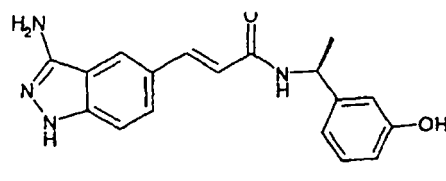
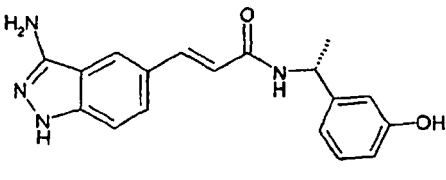
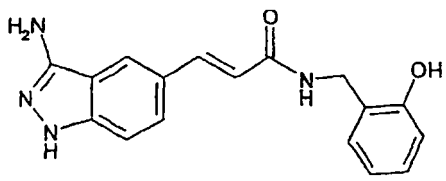
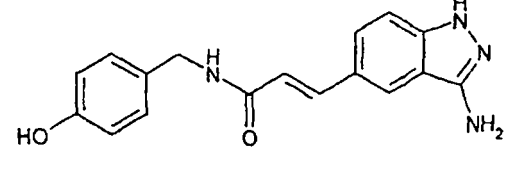
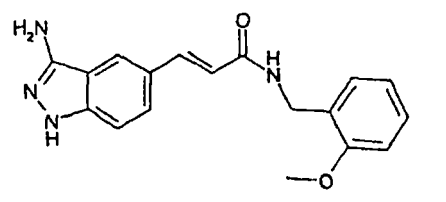
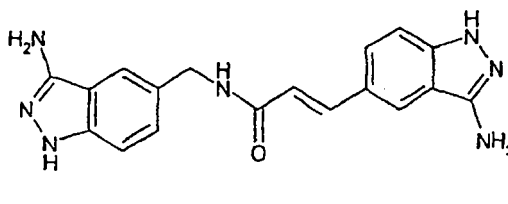
Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
132		311	1
133		311	1
134	 x HCl	281	3
135		285	1
136		296	1
137		286	1
138		281	1

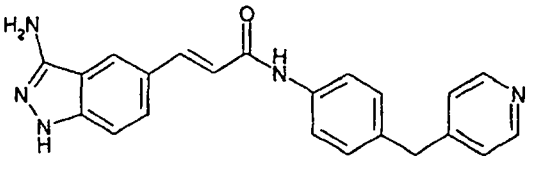
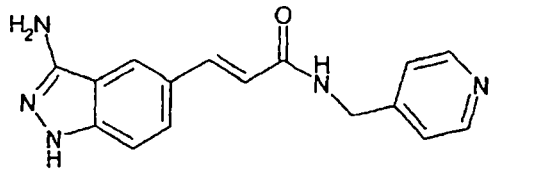
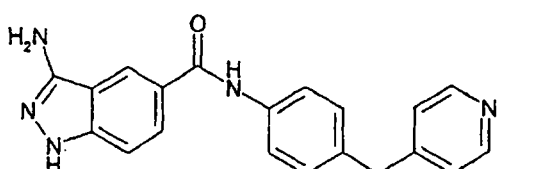
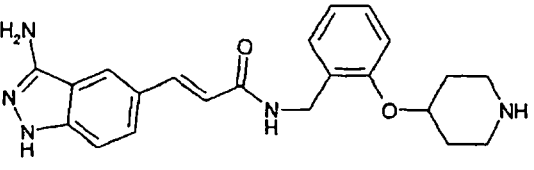
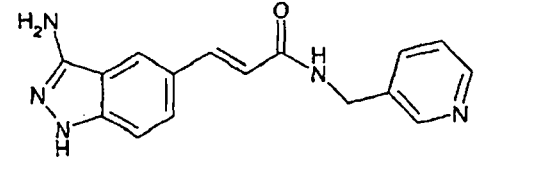
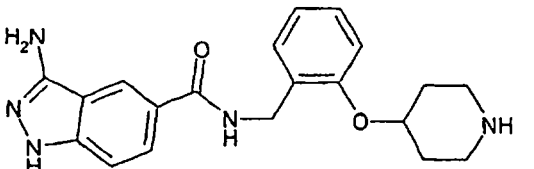
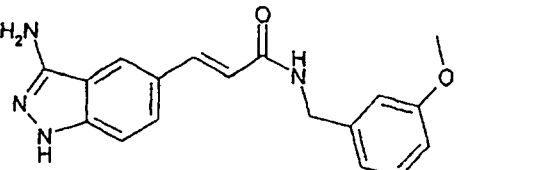
Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
139		311	1
140		345	1
141	 x HCl	301	1
142		315	1
143		315	1
144		311	1

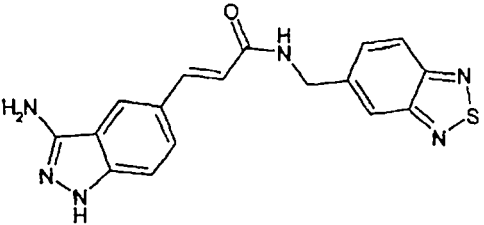
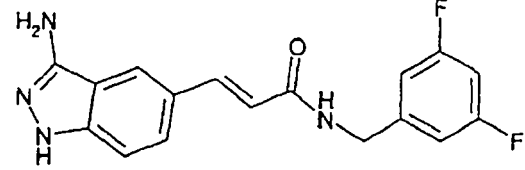
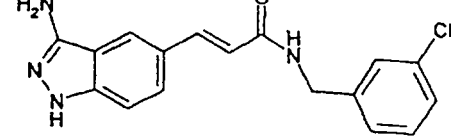
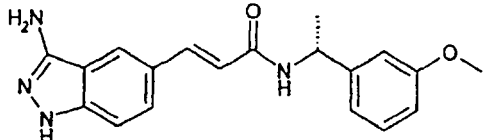
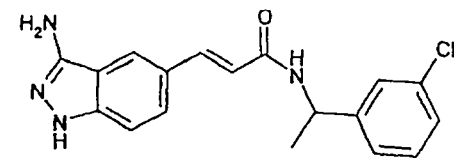
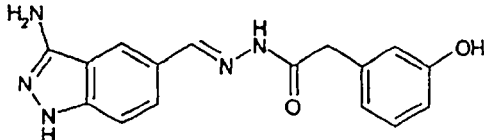
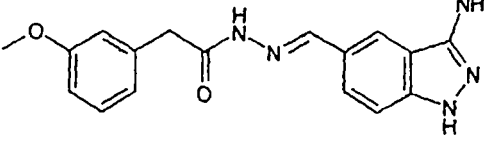
Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
145		299	3
146		325	1
147		268	1
148		268	1
149		283	1
150	 x 2 HCl	283	aminocomponente protegido con BOC; 1; a continuación HCl/dioxano
151		422	1

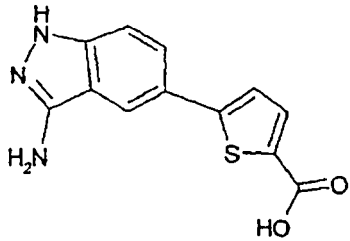
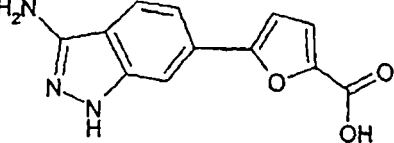
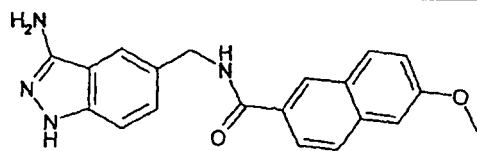
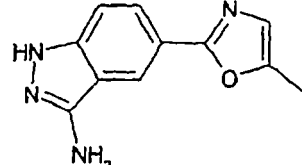
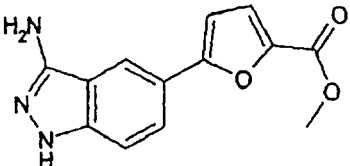
Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
152		297	1
153			
154			
155			
156			
157			
158			a partir de "133" con BBr ₃
159			

Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
160			a partir de "144" con BBr ₃
161			
171		311	1
172	 Hidrocloruro	297	1
173		282	1
174		309	1
175		311	7

Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
176		327	7
177		323	7
178		323	7
179	 Hidrobromuro	309	a partir de "181" por reacción con BBr ₃
180		309	7
181		323	7
182	 Dihidrocloruro	348	1. análogo al ejemplo 7 (aminocomponente protegido con BOC) 2. HCl/dioxano

Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
183		370	7
184		294	7
185		344	1
186		392	1. análogo al ejemplo 7 (aminocomponente protegido con BOC) 2. HCl/dioxano
187		294	7
188	 Dihidrocloruro	366	1. análogo al ejemplo 1 (aminocomponente protegido con BOC) 2. HCl/dioxano
189		323	7

Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
190		351	7
191		329	7
192	 Hidrocloruro	327	7
193		337	7
194		341	7
195		310	10
196		324	10

Nr.	Fórmula estructural	ESI	Obtención análoga a la del ejemplo Nr.
197		260	12
198		244	12
199	 Hidrocloruro	347	3.1
200		215	15
201		258	a partir de "167" con metanol /clorotrimetilsilano

Los ejemplos siguientes se refieren a preparaciones farmacéuticas.

Ejemplo A

Viales para inyección

Se ajusta una solución de 100 g de un principio activo, de conformidad con la invención, y de 5 g de hidrógeno fosfato disódico en 3 litros de agua bidestilada a pH 6,5 empleándose ácido clorhídrico 2 n, se filtra en medio estéril, se transfiere en viales para inyección, se liofilizan bajo condiciones estériles y se cierran en medio estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

ES 2 326 897 T3

Ejemplo B

Supositorios

- 5 Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo, de conformidad con la invención, con 100 g de lecitina de soja y 1.400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

10 Ejemplo C

Solución

- 15 Se prepara una solución a partir de 1 g de un principio activo, de conformidad con la invención, de 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, de 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y de 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta el pH a 6,8, se completa hasta 1 litro y se esteriliza por medio de una irradiación. Esta solución puede ser empleada en forma de colirio.

20 Ejemplo D

Ungüentos

- 25 Se mezclan 500 mg de un principio activo, de conformidad con la invención, con 99,5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

Ejemplo E

30 *Tabletas*

- Se prensa, de manera habitual, una mezcla de 1 kg de principio activo, de 4 kg de lactosa, de 1,2 kg de almidón de patata, de 0,2 kg de talco y de 0,1 kg de estearato de magnesio para dar tabletas de tal manera, que cada tableta contenga 10 mg de principio activo.
- 35

Ejemplo F

Grageas

- 40 Se prensan tabletas de manera análoga a la del ejemplo E, que, a continuación, se revisten, de manera habitual, con un revestimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

45 Ejemplo G

Cápsulas

- 50 Se introducen, de manera habitual, 2 kg de principio activo en cápsulas de gelatina dura de tal manera, que cada cápsula contenga 20 mg de principio activo.

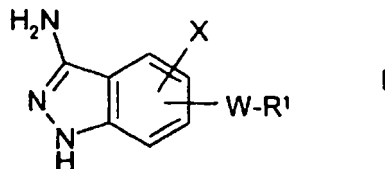
Ejemplo H

55 *Ampollas*

- Se filtra, de manera estéril, una solución de 1 kg de un principio activo, de conformidad con la invención, en 60 litros de agua bidestilada, se transfiere a ampollas, se liofilizan bajo condiciones estériles y se cierran de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.
- 60

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en la que

W significa $-[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nCONH[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nNR^3CO[C(R^3)_2]_nNR^3-$, $-[C(R^3)_2]_nO[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nNR^3[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nN[C(R^3)_2R^1][C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nNR^3C(R^3)_2]_nCONR^3[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nCO[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nCONHNH[C(R^3)_2]_n-$, $-(C(R^3)_2)_nNHCO[C(R^3)_2]_n-$, $-C(R^3)=C(R^3)CONR^3(C(R^3)_2)_n$ o $-C(R^3)=N-NR^3CO[C(R^3)_2]_n$,

X significa H,

R^1 significa fenilo o naftilo, que puede estar sustituido una, dos o tres veces por Hal, por A, por $-(CH_2)_nOH$, por OA, por fenilo, por fenoxi, por benciloxi, por piridin-4-ilmetil-, por piperidin-4-oxi-, por NO_2 , por CN, por $-(CH_2)_nCOOR^3$, por $O-(CH_2)_nCOOR^3$, por SO_2A , por $NHCOA$, por $(CH_2)_nNH_2$, por $(CH_2)_nNHA$, por $(CH_2)_nNA_2$, por $-[C(R^3)_2]_nCONH_2$, por $(CH_2)_nCONHNH_2$ o por $O-(CH_2)_nCONHNH_2$,

o
significa un heterociclo saturado o no saturado, con 1 hasta 4 átomos de N, de O y/o de S, mononuclear o binuclear, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o dos veces por NH_2 , por A, por OH, por CH_2OH , por $COOH$ y/o por $COOA$,

R^3 significa H o A,

A significa alquilo no ramificado o ramificado, con 1 hasta 6 átomos de carbono, pudiendo estar reemplazados entre 1 y 7 átomos de H por F,

Hal significa F, Cl, Br o I,

n significa 0, 1 o 2,

así como sus sales, sus isómeros E, Z, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus monohidratos, sus dihidratos y sus alcoholatos farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuestos según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por

la 3-clorobencilamida del ácido 3-amino-1*H*-indazol-5-carboxílico ("1"),

el ácido [3-(3-amino-1*H*-indazol-5-il)-fenoxi]-acético ("2"),

la N-(3-amino-1*H*-indazol-5-il)-2-(3-hidroxi-fenil)-acetamida ("3"),

la N-(3-amino-1*H*-indazol-5-ilmetil)-3-clorobenzamida ("3.1"),

la N-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(3-cloro-4-metoxifenil)-acetamida ("4"),

la 3-clorobencilamida del ácido 3-amino-1*H*-indazol-6-carboxílico ("4.1"),

la 6-(4-fenoxi-fenil)-1*H*-indazol-3-ilamina ("5"),

la 5-(3-metanosulfonyl-fenil)-1*H*-indazol-3-ilamina ("6"),

la 6-(3-cloro-4-metoxi-benciloxi)-1*H*-indazol-3-ilamina ("6.1"),

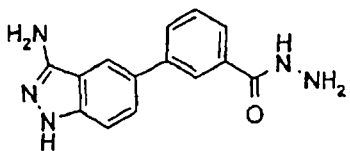
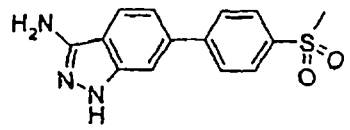
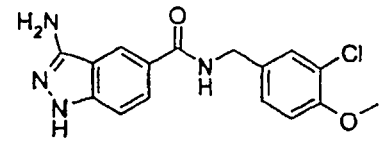
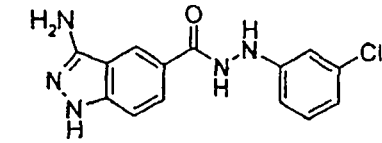
ES 2 326 897 T3

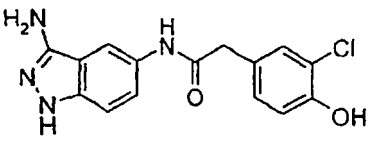
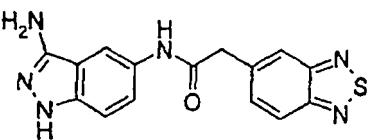
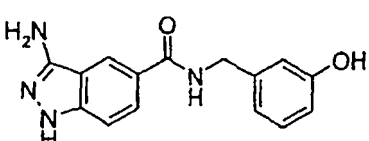
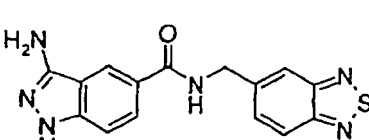
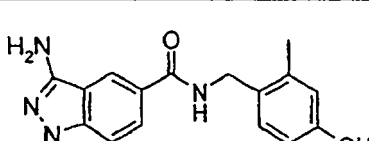
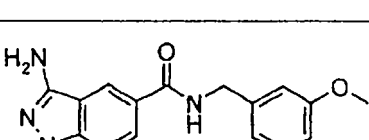
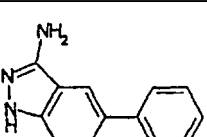
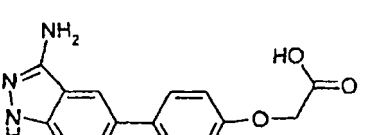
la N5-(3-cloro-4-metoxi-bencil)-1*H*-indazol-3,5-diamina (“6.2”),

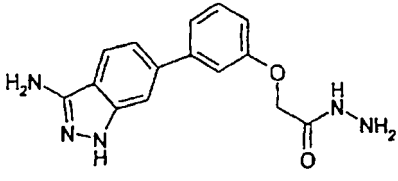
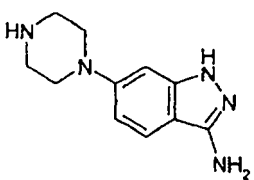
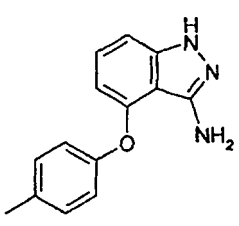
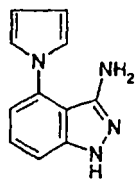
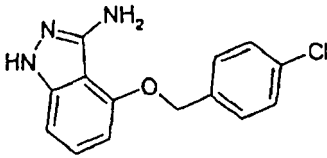
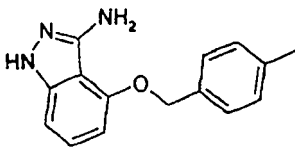
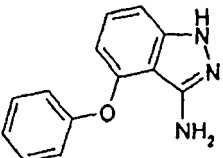
la N5,N5-bis-(3-cloro-4-metoxi-bencil)-1*H*-indazol-3,5-diamina (“6.2a”),

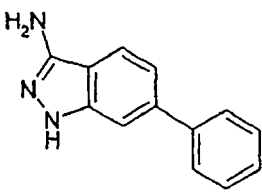
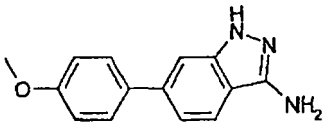
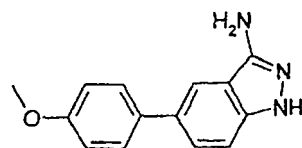
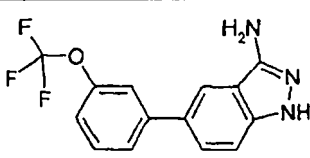
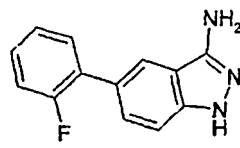
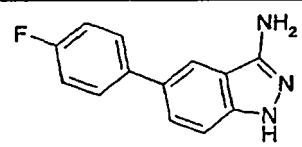
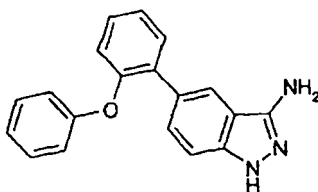
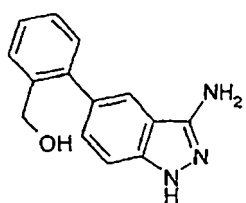
la 1-(3-amino-1*H*-indazol-5-il)-3-(4-benciloxi-fenil)-urea (“6.3”),

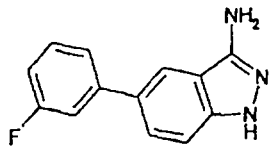
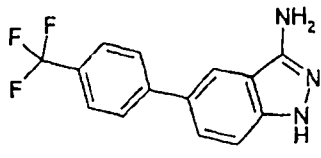
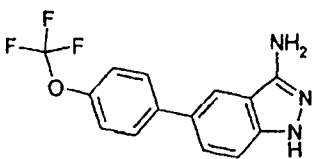
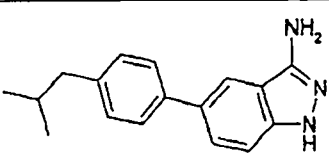
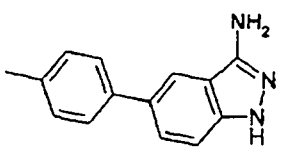
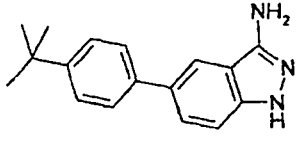
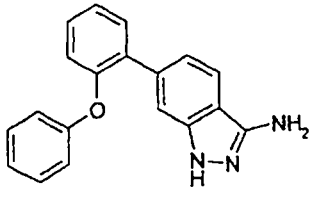
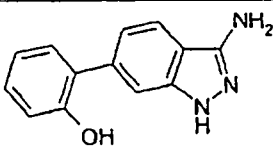
la 1-(3-amino-1*H*-indazol-5-il)-3-(3-cloro-fenil)-urea (“6.3 a”),

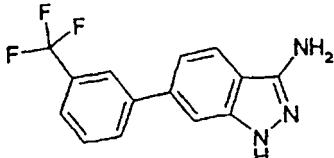
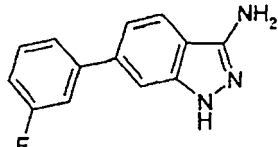
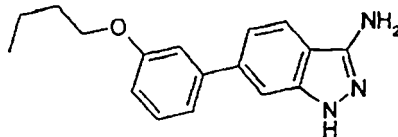
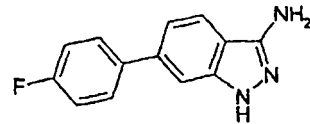
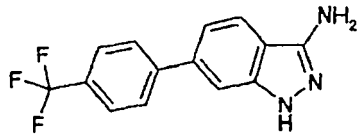
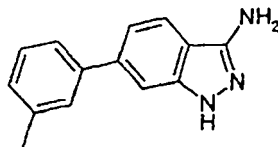
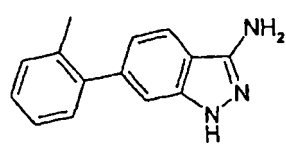
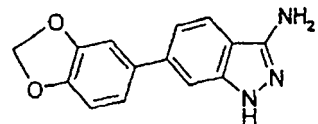
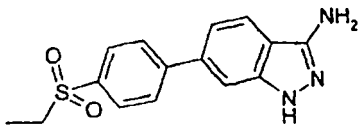
7	
8	
9	
10	

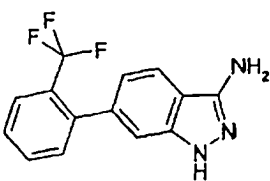
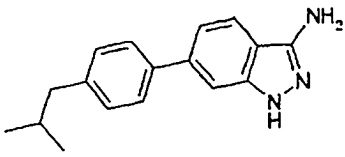
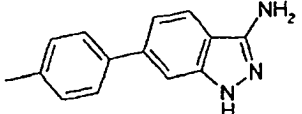
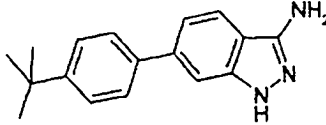
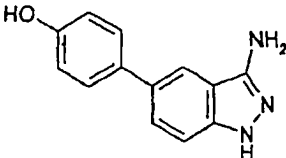
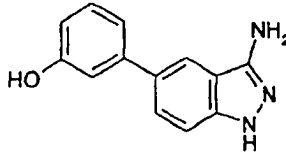
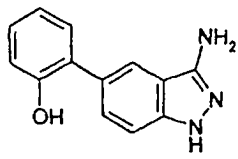
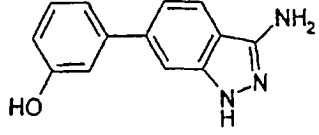
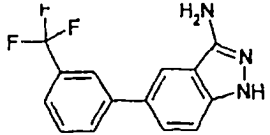
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

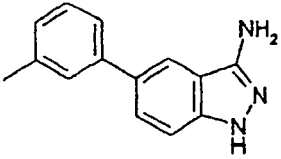
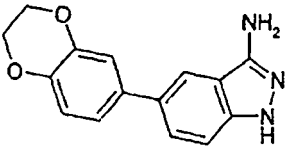
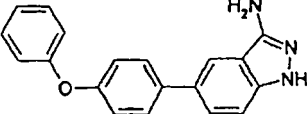
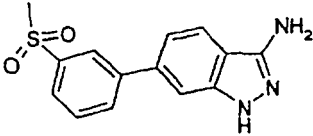
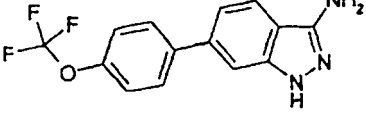
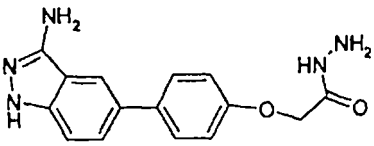
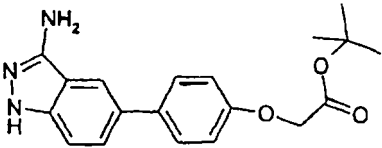
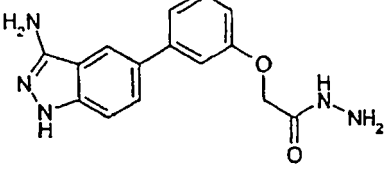
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

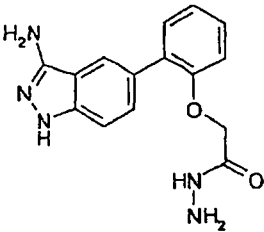
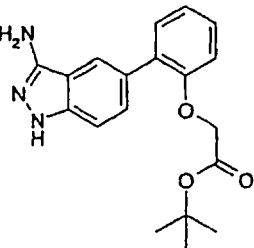
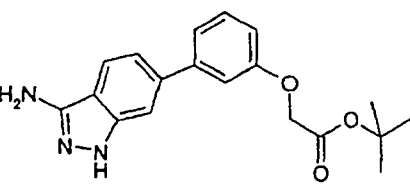
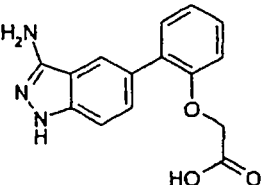
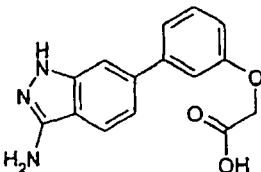
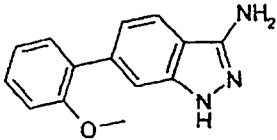
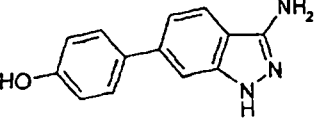
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

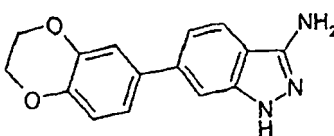
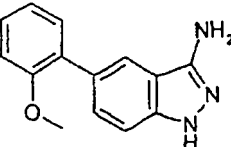
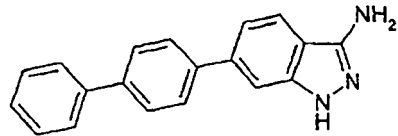
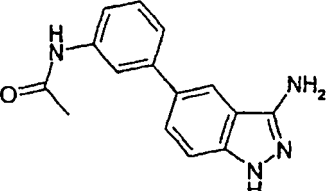
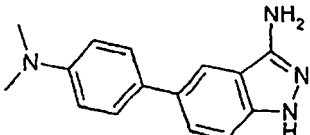
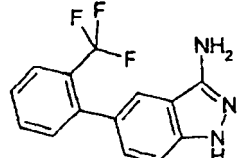
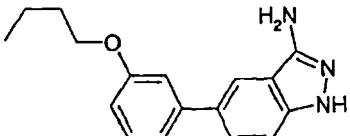
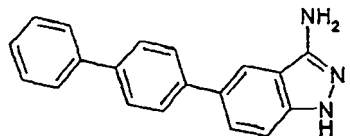
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

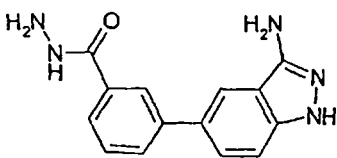
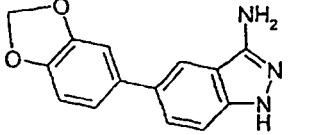
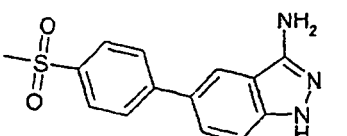
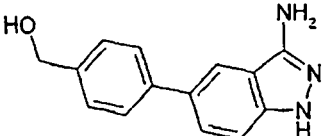
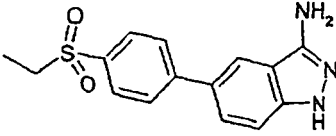
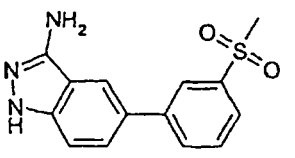
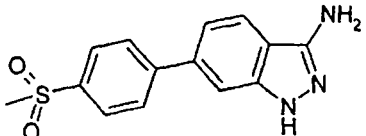
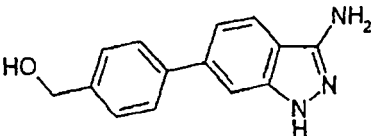
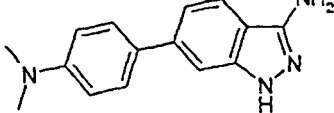
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	

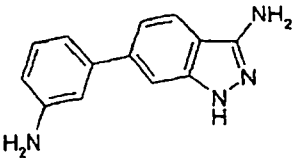
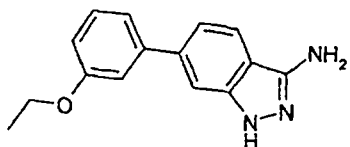
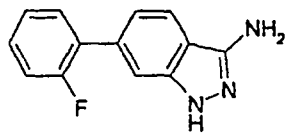
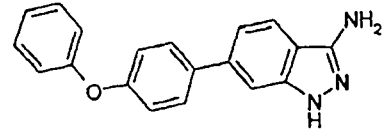
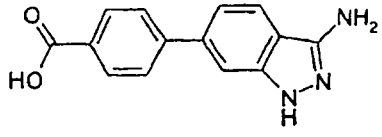
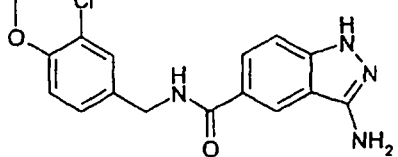
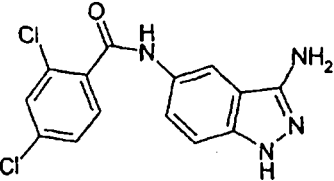
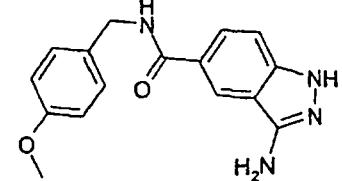
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	

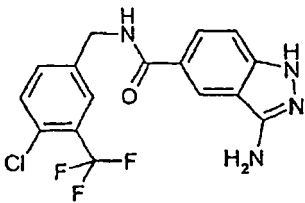
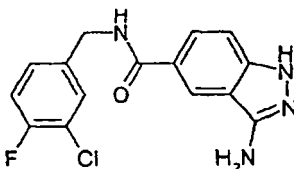
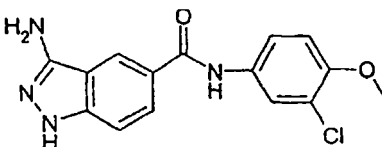
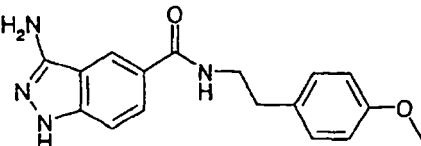
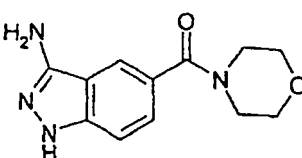
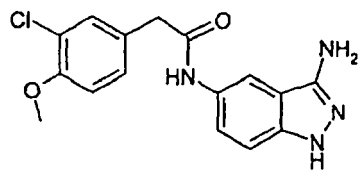
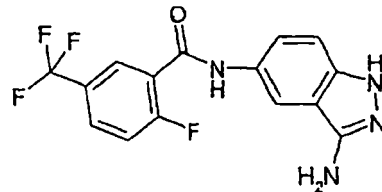
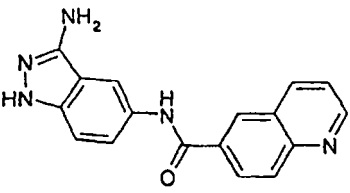
60	 <chem>Cc1ccc(cc1)-c2ccc3c(c2)c[nH]3N</chem>
61	 <chem>C1COCCO1-c2ccc3c(c2)c[nH]3N</chem>
62	 <chem>Nc1nc[nH]c1-c2ccc(Oc3ccccc3)cc2</chem>
63	 <chem>COS(=O)(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc3c(c2)c[nH]3N</chem>
64	 <chem>FC(F)Oc1ccc(cc1)-c2ccc3c(c2)c[nH]3N</chem>
65	 <chem>CN(C)C(=O)NCCOc1ccc(cc1)-c2ccc3c(c2)c[nH]3N</chem>
66	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)NCCOc1ccc(cc1)-c2ccc3c(c2)c[nH]3N</chem>
67	 <chem>CN(C)C(=O)NCCOc1ccc(cc1)-c2ccc3c(c2)c[nH]3N</chem>

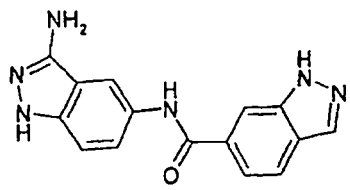
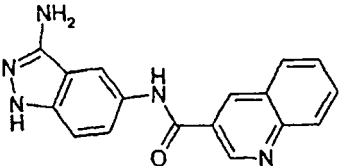
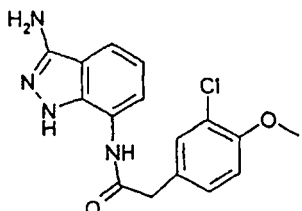
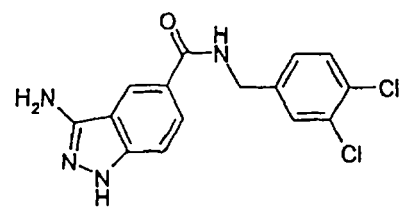
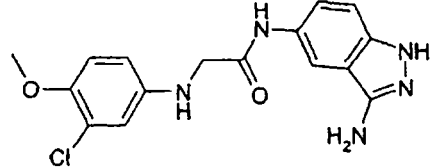
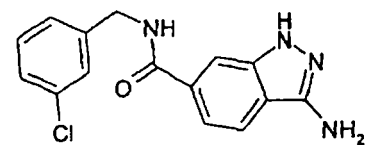
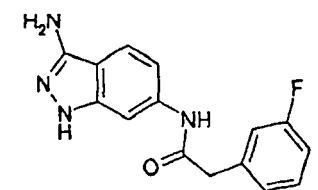
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	

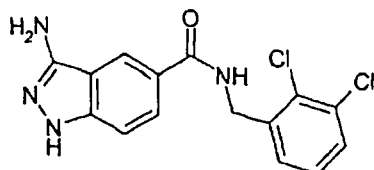
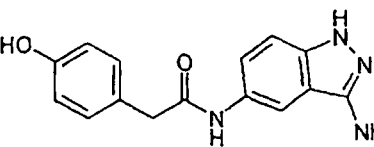
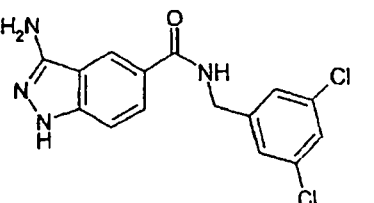
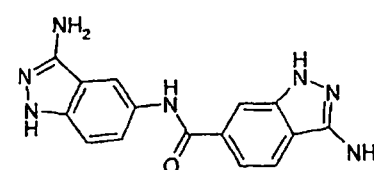
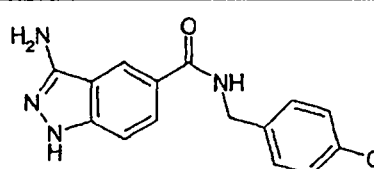
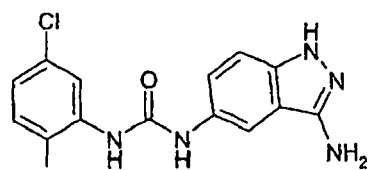
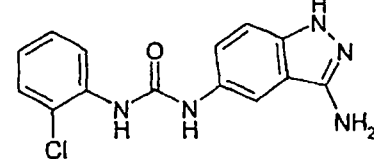
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	

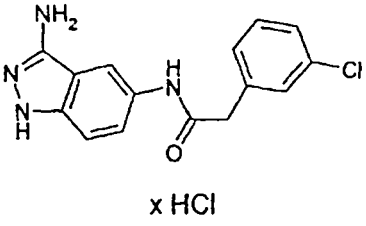
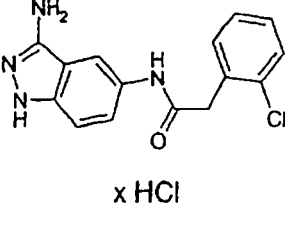
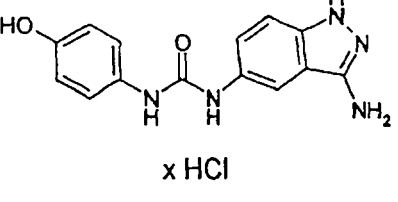
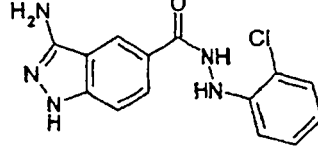
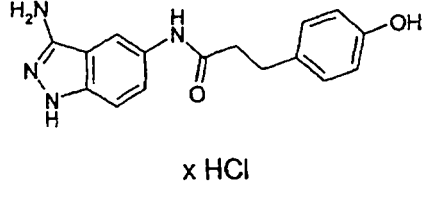
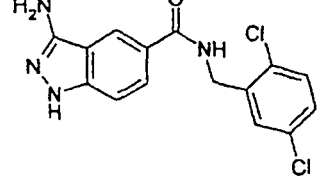
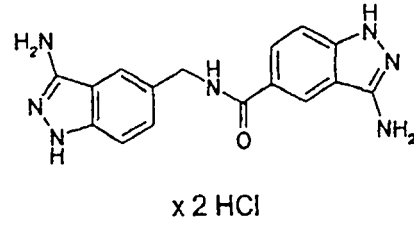
83	
84	
85	
86	
87	
88	
	
90	
91	

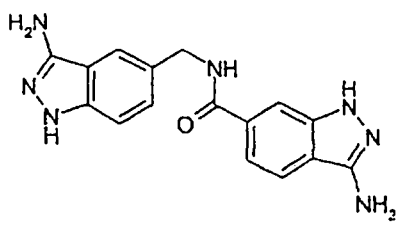
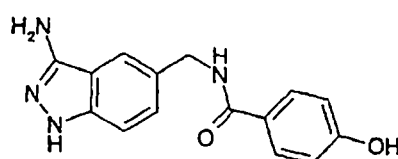
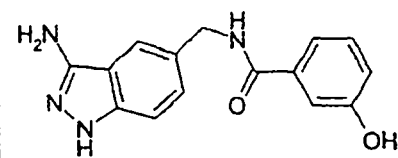
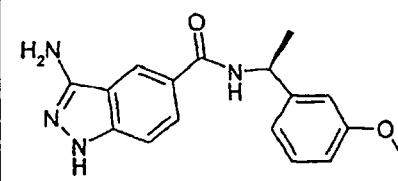
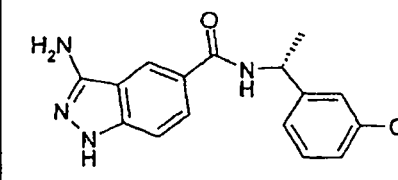
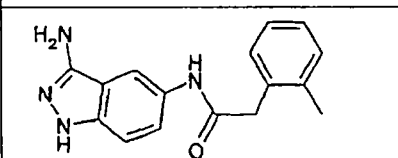
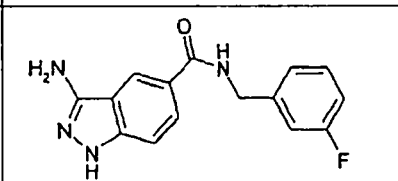
92	
93	
94	
95	
96	
97	
98	
99	

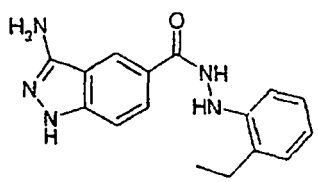
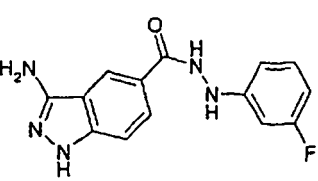
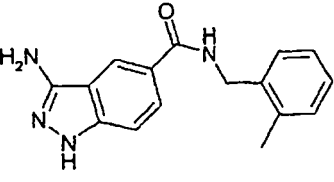
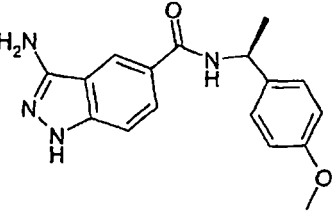
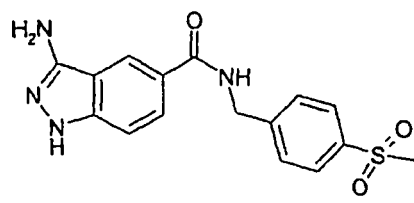
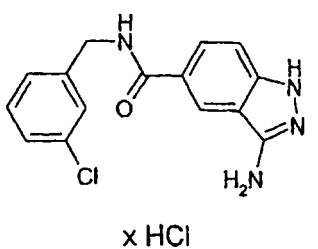
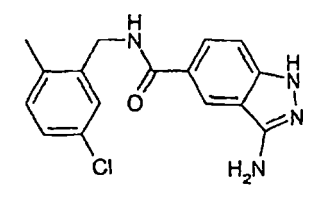
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	

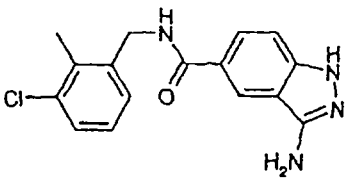
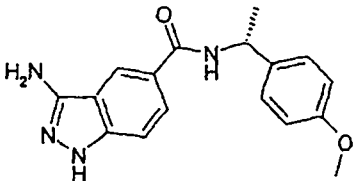
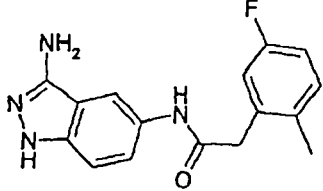
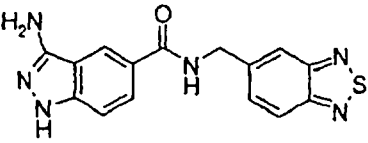
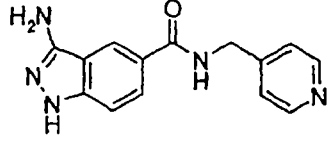
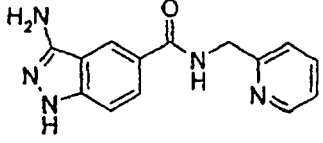
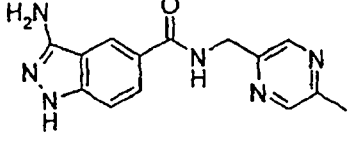
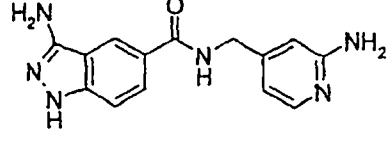
108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	

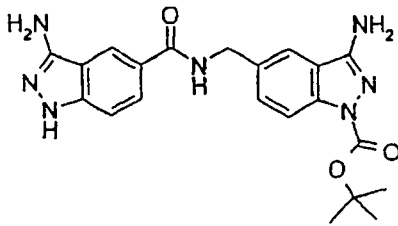
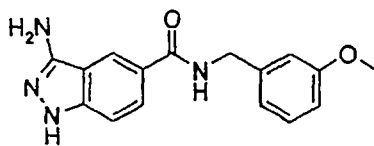
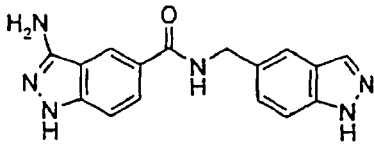
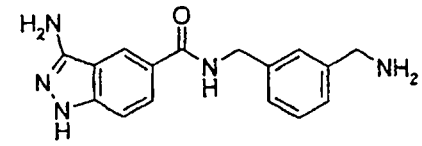
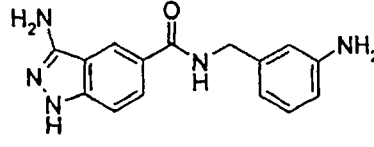
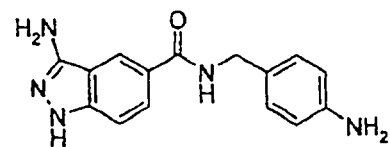
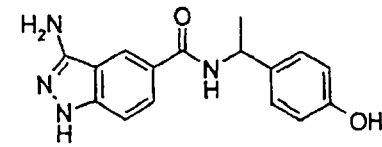
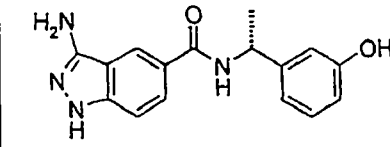
115	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)NCc3cc(Cl)c(Cl)cc3</chem>
116	 <chem>Oc1ccc(cc1)CC(=O)Nc2cc3c(cc2n3)N</chem> x HCl
117	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)NCc3cc(Cl)ccc3Cl</chem>
118	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)Nc3cc4c(cc3n4)N</chem> x 2 HCl
119	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)NCc3ccc(O)cc3</chem>
120	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)Nc3cc(Cl)ccc3Cl</chem> x HCl
121	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)Nc3cc(Cl)ccc3Cl</chem> x HCl

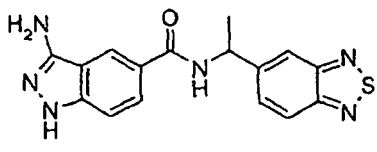
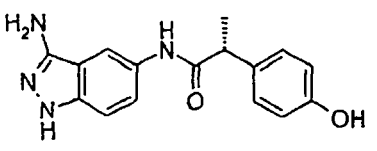
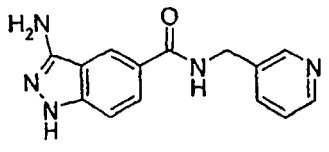
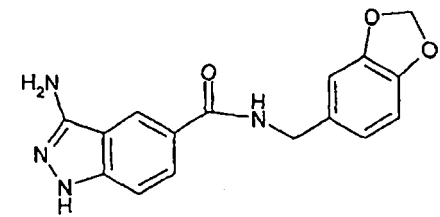
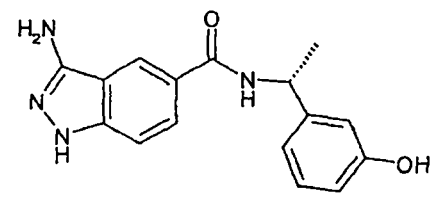
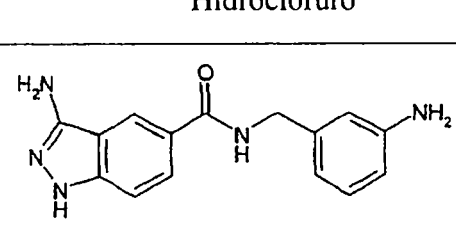
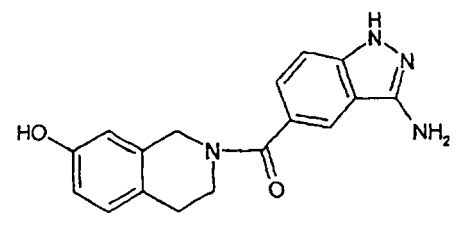
122	 x HCl
123	 x HCl
124	 x HCl
125	
126	 x HCl
127	
128	 x 2 HCl

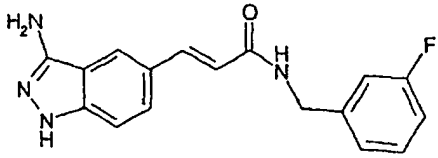
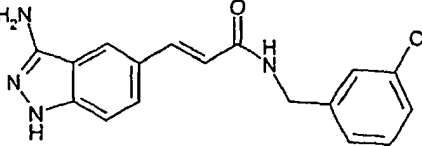
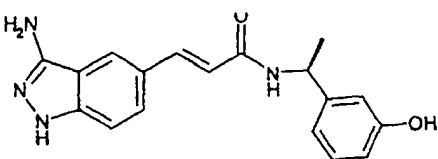
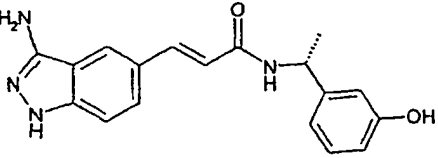
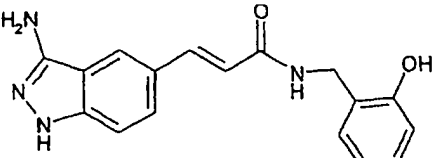
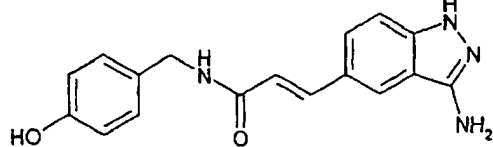
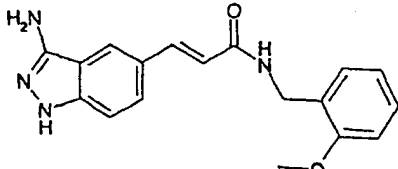
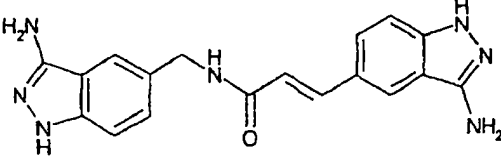
129	 x 2 HCl
130	 x 2 HCl
131	
132	
133	
134	 x HCl
135	

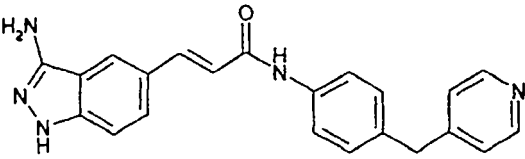
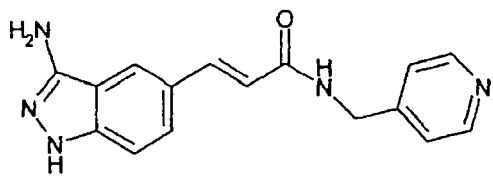
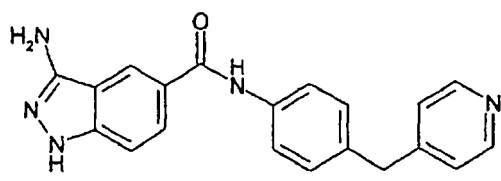
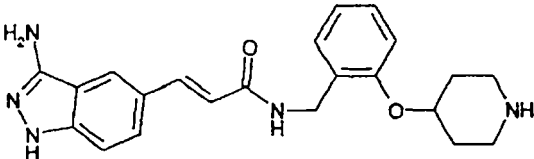
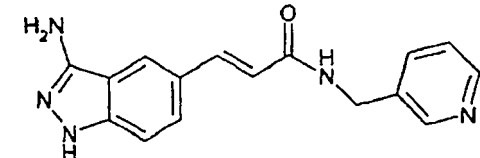
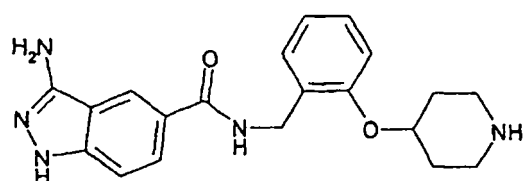
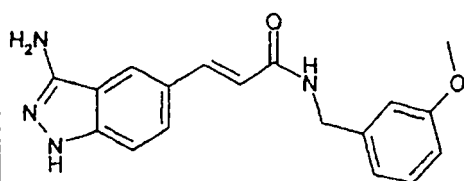
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	

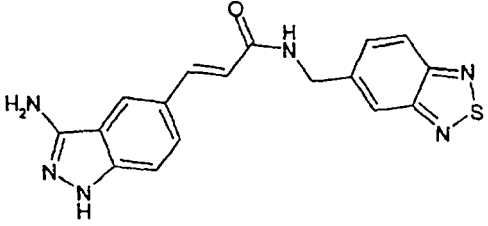
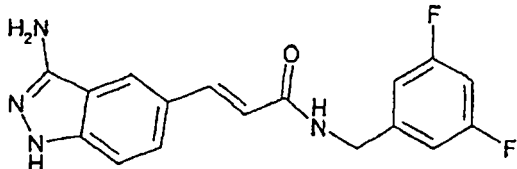
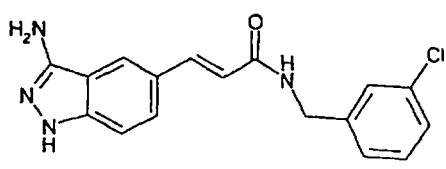
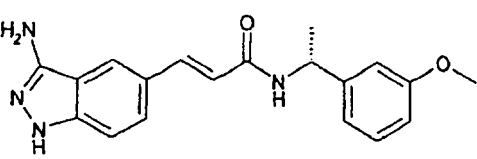
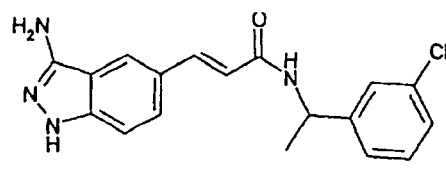
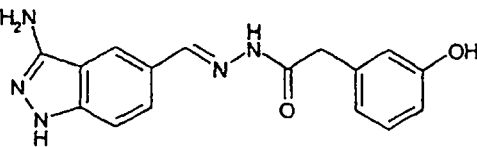
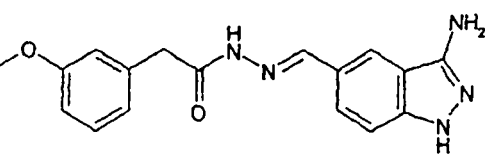
143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	 x 2 HCl

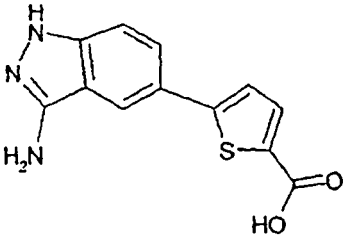
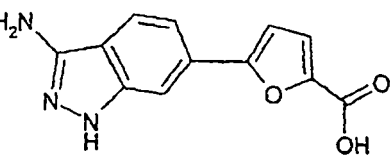
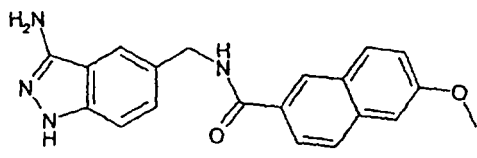
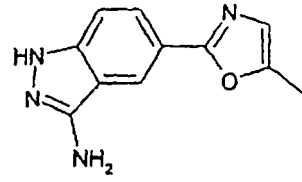
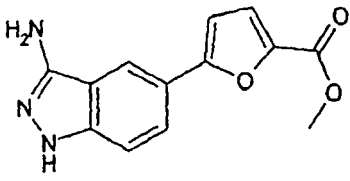
151	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)NCc3ccc(cc3)N(C(=O)OC(C)(C)C)</chem>
152	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)NCc3ccc(OC)cc3</chem>
153	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)NCc3ccc4c(c3)ncn4</chem>
154	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)NCc3ccc(CN)cc3</chem>
155	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)NCc3ccc(N)cc3</chem>
156	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)NCc3ccc(N)cc3</chem>
157	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)NC(C)c3ccc(O)cc3</chem>
158	 <chem>Nc1nc2cc(ccc2n1)C(=O)N[C@H](C)c3ccc(O)cc3</chem>

159	
160	
161	
171	
172	 Hidrocloruro
173	
174	

175	
176	
177	
178	
179	 Hidrobromuro
180	
181	
182	

	Dihidrocloruro
183	
184	
185	
186	 Dihidrocloruro
187	
188	 Dihidrocloruro
189	

190	
191	
192	 Hidrocloruro
193	
194	
195	
196	

197	
198	
199	 Hidrocloruro
200	
201	

así como sus sales, sus isómeros E, Z, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus monohidratos, sus dihidratos y sus alcoholatos, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

3. Procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula I, según las reivindicaciones 1-2, así como sus sales, sus isómeros E, Z, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus monohidratos, sus dihidratos y sus alcoholatos, farmacéuticamente empleables, **caracterizado** porque

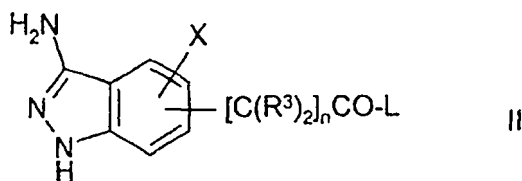
a) para la obtención de los compuestos de la fórmula I, en la que

W significa

i) $-[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{CONH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n-$ o

ii) $-[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{CONHNH}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n-$,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



en la que

X, R³ y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

y L significa Cl, Br, I o significa un grupo OH libre o reactivo, funcionalmente modificado, con

i) un compuesto de la fórmula IIIa



en la que

R¹, R³ y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o

ii) un compuesto de la fórmula IIIb



en la que

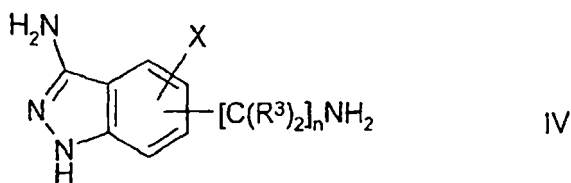
R¹, R³ y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o

b) para la obtención de los compuestos de la fórmula I, en la que

W significa $-\text{C}(\text{R}^3)_2]_n\text{NHCO}[\text{C}(\text{R}^3)_2]_n-$,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV



en la que X, R³ y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula V



en la que

L significa Cl, Br, I o significa un grupo OH libre o reactivo, funcionalmente modificado y

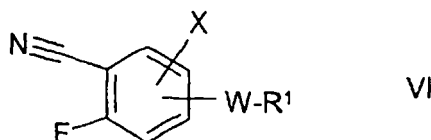
R¹, R³ y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o

- c) para la obtención de los compuestos de la fórmula I,
en la que

W significa $-[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nO[C(R^3)_2]_n$, $[C(R^3)_2]_nCO[C(R^3)_2]_n-$, $-[C(R^3)_2]_nNR^3[C(R^3)_2]_n-$ o $-[C(R^3)_2]_nNR^1[C(R^3)_2]_n-$,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula VI



en la que

R^1 , W y X tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con hidrazina,
o

- d) para la obtención de los compuestos de la fórmula I,
en la que

W significa $-[C(R^3)_2]_nNHCONH[C(R^3)_2]_n-$,

se hace reaccionar un compuesto de la fórmula IV con un compuesto de la fórmula VII



en la que R^1 , R^3 y n tienen los significados indicados en la reivindicación 1,
o

- e) porque se libera a partir de uno de sus derivados funcionales por medio del tratamiento con un agente solvolizante o hidrogenolizante,

y/o

se transforma una base o un ácido de la fórmula I en una de sus sales.

4. Medicamento, que contiene, al menos, un compuesto según la reivindicación 1-2 y/o sus sales, sus isómeros E, Z, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus monohidratos, sus dihidratos y sus alcoholatos, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, así como, en caso dado, excipientes y/o productos auxiliares.

5. Empleo de compuestos según la reivindicación 1-2, así como de sus sales, sus isómeros E, Z, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus monohidratos, sus dihidratos y sus alcoholatos, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la profilaxis de enfermedades, en las cuales juegue un papel la inhibición, la regulación y/o la modulación de la transducción de señales de cinasas.

6. Empleo según la reivindicación 5, en el que la cinasa está constituida por la SGK.

7. Empleo según la reivindicación 6 de compuestos según la reivindicación 1-2, así como de sus sales, sus isómeros E, Z, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus monohidratos, sus dihidratos y sus alcoholatos, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades que sean influenciadas por medio de la inhibición de la SGK a través de los compuestos según la reivindicación 1-2.

8. Empleo según la reivindicación 7 de compuestos según la reivindicación 1-2, así como de sus sales, sus isómeros E, Z, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus monohidratos, sus dihidratos y sus alcoholatos, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o a la profilaxis de la diabetes, de la lipomatosis, del síndrome metabólico (dislipidemia), de la hipertensión sistémica y pulmonar, de las enfermedades circulatorias del corazón y de las enfermedades renales, en general en

cualquier tipo de fibrosis y de procesos inflamatorios, del cáncer, de las células tumorales, de las metástasis tumorales de la coagulopatía, de la excitabilidad neuronal, del glaucoma, de la catarata, de las infecciones bacterias así como en una terapia antiinfecciosa, para aumentar la capacidad de aprendizaje y la atención y para el tratamiento de tinitus.

9. Empleo según la reivindicación 8, en el que la diabetes está constituida por la Diabetes mellitus, por la nefropatía diabética, por la nefropatía diabética, por la angiopatía diabética y por la microangiopatía.

10. Empleo según la reivindicación 8, en el que las enfermedades de la circulación cardíaca están constituidas por la fibrosis cardíaca después de infarto de miocardio, por la hipertrofia cardíaca, por la insuficiencia cardíaca y por la arterioesclerosis.

11. Empleo según la reivindicación 8, en el que las enfermedades renales están constituidas por la glomeruloesclerosis, por la nefroesclerosis, por la nefritis, por la nefropatía y por los desórdenes de la secreción de los electrolitos.

12. Empleo según la reivindicación 8, en el que la fibrosis y los procesos inflamatorios están constituidos por la cirrosis hepática, por la fibrosis pulmonar, por la pancreatitis fibrosante, por el reumatismo y por la artrosis, por el Morbus Crohn, por la bronquitis crónica, por la fibrosis radiogénica, por la esclerodermis, por la fibrosis cística, por la cicatrización y por el Morbus Alzheimer.

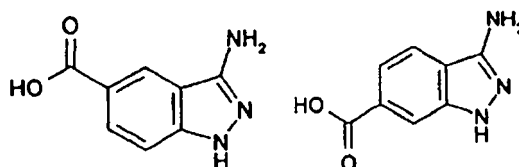
13. Medicamento que contiene, al menos, un compuesto según la reivindicación 1-2 y/o sus sales, sus isómeros E, Z, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus monohidratos, sus dihidratos y sus alcoholatos, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, y, al menos, otro principio activo para medicamentos.

14. Estuche (kit), constituido por envases independientes de

(a) una cantidad activa de un compuesto según la reivindicación 1-2 y/o de sus sales, sus isómeros E, Z, sus diastereómeros, sus enantiómeros, sus monohidratos, sus dihidratos y sus alcoholatos, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, y

(b) una cantidad activa de otro principio activo para medicamentos.

15. Compuestos intermedios elegidos entre el grupo formado por



así como sus sales.