



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 328 156**

(51) Int. Cl.:

**C07K 5/078** (2006.01)

**C07D 217/26** (2006.01)

**A61K 38/05** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05004047 .6**

(96) Fecha de presentación : **16.10.1998**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1538160**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **08.06.2005**

(54) Título: **Amidas de ácido isoquinolin-3-carboxílico sustituidas, su preparación y su uso como medicamentos.**

(30) Prioridad: **20.10.1997 DE 197 46 287**

(73) Titular/es: **FIBROGEN, Inc.**  
**409 Illinois Street**  
**San Francisco, California 94158, US**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.11.2009**

(72) Inventor/es: **Weidmann, Klaus;**  
**Baringhaus, Karl-Heinz;**  
**Tschank, Georg y**  
**Werner, Ulrich**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.11.2009**

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 328 156 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

Amidas de ácido isoquinolin-3-carboxílico sustituidas, su preparación y su uso como medicamentos.

5 La invención se refiere a amidas de ácido isoquinolin-3-carboxílico sustituidas, a su preparación y a su empleo como inhibidores de la prolil-4-hidroxilasa, y a su empleo como medicamentos para el tratamiento de enfermedades fibróticas.

10 Compuestos que inhiben las enzimas prolilhidroxilasa determinan una inhibición muy selectiva de la biosíntesis del colágeno influyendo sobre las reacciones de hidroxilación específicas del colágeno. En su transcurso, se hidroxila prolina o lisina fijada a proteínas por parte de las enzimas prolilhidroxilasa o lisilhidroxilasa. Si esta reacción se suprime por parte de inhibidores, entonces resulta una molécula de colágeno no funcional y subhidroxilada que puede ser entregada por las células sólo en pequeña cantidad al espacio extracelular. El colágeno subhidroxilado no puede, además, incorporarse en la matriz de colágeno y se degrada por proteólisis muy fácilmente. Como consecuencia de 15 estos efectos, se reduce en conjunto la cantidad del colágeno extracelularmente depositado.

20 Por lo tanto, los inhibidores de la prolilhidroxilasa son sustancias adecuadas en la terapia de enfermedades en las que el depósito de colágenos coopera de forma decisiva en el cuadro patológico. A él pertenecen, entre otros, fibrosis de los pulmones, del hígado y de la piel (escleroderma y cicatrices después de quemaduras, lesiones e intervenciones quirúrgicas), así como la aterosclerosis.

25 Es conocido que la encima prolilhidroxilasa es inhibida de manera eficaz por parte de ácido piridin-2,4- y -2,5-dicarboxílico (K. Majamaa *et al.*, Eur. J. Biochem. 138 (1984) 239-245). No obstante, estos compuestos son activos en el cultivo de células como sustancias inhibidoras solamente en concentraciones muy elevadas. (Tschank, G. *et al.*, Biochem. J. 238 (1987) 625 a 633).

También son conocidos profármacos de los piridin-2,4(5)-dicarboxilatos. Estos están descritos en los documentos EP-A-0 590 520 y EP-A-0 562 512.

30 N-oxalilglicinas, en calidad de inhibidores de la prolil-4-hidroxilasa, son conocidos a partir de J. Med. Chem. 1992, 35, 2652 a 2658 (Cunliffe *et al.*) y el documento EP-A-0 457 163 (Baader *et al.*).

N-(carboximetil)amida de ácido 3-hidroxipiridin-2-carboxílico es conocida a partir de G. Yolles *et al.* en: Bull. Soc. Chim. Fr. 1965, 8, 2252 a 2259.

35 N-((4-hidroxiisoquinolin-3-il)carbonil)glicina y N-((7-bromo-4-hidroxiisoquinolin-3-il)carbonil)glicina son conocidas a partir de Biochem. Soc. Trans. 1991, 19, 812 a 815 (Franklin *et al.*), en donde en el caso de N-((4-hidroxiisoquinolin-3-il)carbonil)glicina la actividad *in vivo* sobre la biosíntesis del colágeno es débil. También se mencionan aquí glicilamidas de ácido hidroxiquinolin-carboxílico. En T.J. Franklin en "Therapeutic Approaches to Organ Fibrosis", 40 Int. J. Biochem. Cell. Biol., 1997, vol. 29, nº 1, 79-89 se informa, en el caso de N-((7-bromo-4-hidroxiisoquinolin-3-il)carbonil)glicina, junto a la inhibición *in vivo* de la biosíntesis del colágeno, de un efecto tóxico sobre el hígado (esteatosis) en ratas.

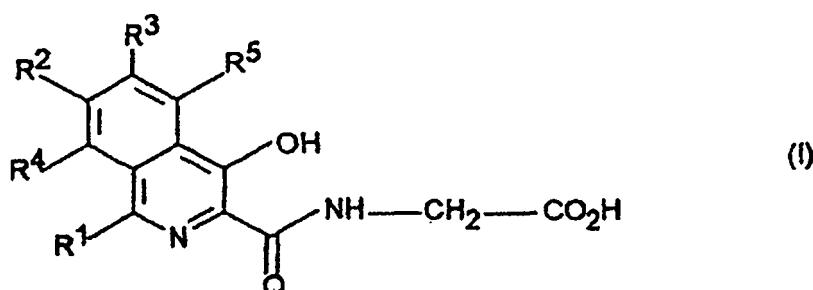
45 Por el documento EP-A-0650961 se conocen glicilamida del ácido 7-bromo- y 7-metoxi-4-metoxi-isoquinolin-3-carboxílico.

En el documento EP-A-0 661 269 se describen amidas de ácidos carboxílicos heterocíclicas sustituidas y su empleo como inhibidores de la prolil-4-hidroxilasa y como sustancias inhibidoras de la biosíntesis del colágeno.

50 Existía la misión de buscar inhibidores más fuertemente eficaces de la prolilhidroxilasa. Además, existía la misión de buscar inhibidores eficaces de la prolilhidroxilasa que no determinen una esteatosis.

55 Se encontró entonces que nuevas amidas de ácido isoquinolin-3-carboxílico son inhibidores de la prolil-4-hidroxilasa sorprendentemente fuertes que no determinan una esteatosis.

Los compuestos conformes a la invención corresponden a la fórmula general I



# ES 2 328 156 T3

en que

R<sup>1</sup> significa hidrógeno,

5 R<sup>2</sup> significa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cloro, trifluorometilo, hidroxi o benciloxi, que eventualmente está sustituido con sustituyentes de la serie alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), o fluoroalcoxi de la fórmula



con

x = 0 ó 1,

f = 1-5 y

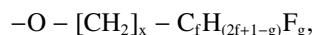
g = 1 a (2f+1),

20 R<sup>3</sup> significa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, hidroxi o benciloxi, que eventualmente está sustituido con sustituyentes de la serie alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), o fluoroalcoxi de la fórmula



en donde x, f y g están definidos como antes,

30 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> significan hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o fluoroalcoxi de la fórmula



en donde x, f y g están definidos como antes,

incluidas las sales fisiológicamente eficaces.

40 Se prefieren compuestos de la fórmula I, en que

R<sup>1</sup> significa hidrógeno,

45 R<sup>2</sup> significa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cloro, trifluorometilo, hidroxi, benciloxi, o fluoroalcoxi de la fórmula



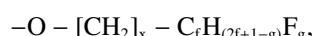
con

x = 0 ó 1,

f = 1-5 y

g = 1 a (2f+1),

55 R<sup>3</sup> significa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, hidroxi, benciloxi o fluoroalcoxi de la fórmula



65 en donde x, f y g están definidos como antes,

# ES 2 328 156 T3

R<sup>4</sup> significa hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), flúor, cloro, trifluorometilo, ciano o fluoroalcoxi de la fórmula

5                    -O - [CH<sub>2</sub>]<sub>x</sub> - C<sub>f</sub>H<sub>(2f+1-g)</sub>F<sub>g</sub>,

en donde x, f y g están definidos como antes, y

10          R<sup>5</sup> es hidrógeno.

Además, se prefieren compuestos de la fórmula I, en que

15          R<sup>1</sup> es hidrógeno,

R<sup>2</sup> es alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), cloro, benciloxi, fluoroalcoxi con x = 0, f = 1,

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), cloro, benciloxi,

20          R<sup>4</sup> es hidrógeno, cloro, metoxi,

R<sup>5</sup> es hidrógeno,

25          y aquellos, en que

R<sup>1</sup> es hidrógeno,

R<sup>2</sup> es alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cloro, hidroxi, benciloxi,

30          R<sup>3</sup> es hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), flúor, cloro, hidroxi, benciloxi,

R<sup>4</sup> es hidrógeno, cloro,

35          R<sup>5</sup> es hidrógeno.

Son particularmente preferidos compuestos de la fórmula I, en que

40          R<sup>1</sup> es hidrógeno,

R<sup>2</sup> es alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cloro, benciloxi, y

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno,

45          o en los que

R<sup>1</sup> es hidrógeno,

50          R<sup>2</sup> es cloro,

R<sup>3</sup> es alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cloro, benciloxi, y

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno,

55          o en los que

R<sup>1</sup> es hidrógeno,

60          R<sup>2</sup> es cloro,

R<sup>3</sup> es hidrógeno o cloro,

R<sup>4</sup> es alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cloro, benciloxi, y

65          R<sup>5</sup> es hidrógeno.

# ES 2 328 156 T3

Además, son particularmente preferidos compuestos de la fórmula I, en que

R<sup>1</sup> es hidrógeno,

5 R<sup>2</sup> es alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o benciloxi, y

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno.

10 Son particularmente preferidos compuestos de la fórmula I, en que

R<sup>1</sup> es hidrógeno,

15 R<sup>2</sup> es alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno.

Muy particularmente, se pueden mencionar:

20 N-((4-hidroxi-7-(2-propil)oxi)isoquinolin-3-il)-carbonil)glicina.

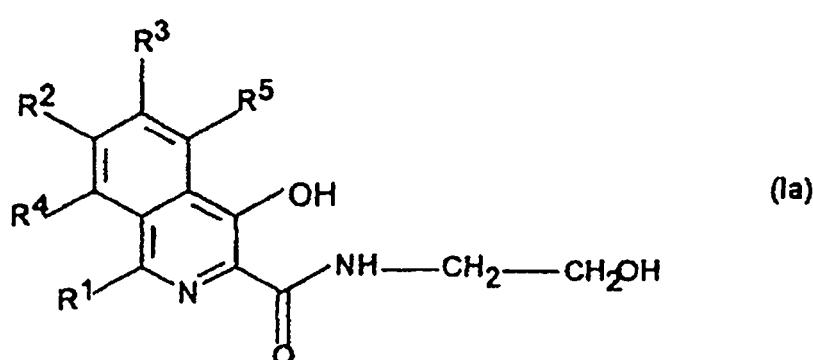
Además, existía la misión de buscar inhibidores eficaces de la prolijhidroxilasa que fuesen selectivos del hígado.

25 Se ha encontrado ahora que nuevas N-(2-hidroxietil)amidas de ácido isoquinolin-3-carboxílico de la fórmula Ia son profármacos de alcohol de los correspondientes compuestos de la fórmula I.

30 Los compuestos profármacos de la fórmula Ia de acuerdo con la invención se oxidan en el organismo vivo (in vivo) y en el órgano aislado (hígado perfundido, *in vitro*) en compuestos de la fórmula I. La transformación de los compuestos de la fórmula I tiene lugar, preferentemente, en el hígado, con lo que se consigue una inhibición selectiva del hígado de la prolij-4-hidroxilasa y de la biosíntesis del colágeno.

35 Después de la aplicación de los compuestos de la fórmula Ia, éstos determinan la inhibición de la prolij-4-hidroxilasa a observar *in vivo* e *in vitro*, formándose los compuestos de la fórmula I. Estos compuestos inhiben la prolij-4-hidroxilasa y, por ello, conducen a una inhibición de la biosíntesis del colágeno.

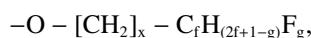
Los compuestos de acuerdo con la invención corresponden a la fórmula Ia



55 en que

R<sup>1</sup> significa hidrógeno o cloro,

60 R<sup>2</sup> significa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cloro, trifluorometilo, hidroxi o benciloxi, que eventualmente está sustituido con sustituyentes de la serie alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), o fluoroalcoxi de la fórmula



## ES 2 328 156 T3

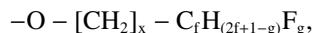
con

x = 0 ó 1,

5 f = 1-5 y

g = 1 a (2f+1),

10 R<sup>3</sup> significa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, hidroxi o benciloxi, que eventualmente está sustituido con sustituyentes de la serie alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), o fluoroalcoxi de la fórmula

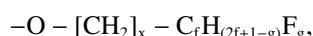


15 en donde x, f y g están definidos como antes,

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> significan hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano,

20 alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o

fluoroalcoxi de la fórmula



25 en donde x, f y g están definidos como antes,

incluidas las sales fisiológicamente eficaces.

30 Se prefieren compuestos de la fórmula Ia, en que

R<sup>1</sup> significa cloro,

35 R<sup>2</sup> significa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

R<sup>3</sup> significa hidrógeno o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y

40 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> significan hidrógeno.

Son particularmente preferidos compuestos de la fórmula Ia, en que

45 R<sup>1</sup> significa hidrógeno o cloro,

R<sup>2</sup> significa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y

50 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> significan hidrógeno,

Muy particularmente, se puede mencionar:

N-(2-hidroxietil)amida de ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-((2-propil)oxi)isoquinolin-3-carboxílico.

55 La invención abarca, además, sales de los compuestos de las fórmulas generales I y Ia.

La formación de sales con reactivos básicos puede efectuarse una o dos veces en los grupos ácidos de los compuestos de las fórmulas I y Ia, es decir en los radicales R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> y/o en el grupo OH fenólico ácido, en particular en el grupo OH fenólico.

60 Reactivos que pasan a emplearse son, por ejemplo, alcoholatos, hidróxidos, carbonatos, hidrogenocarbonatos, hidrogenofosfatos y/o metaloorganilos de los elementos alcalinos y alcalinotérreos, de los elementos del 3º y 4º grupo principal del Sistema Periódico y de los elementos de los metales de transición,

65 aminas, eventualmente 1 a 3 veces sustituidas con hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), fenilo, bencilo o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), que puede estar sustituido 1 a 3 veces con hidroxi o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo trometano (tampón Tris), 2-aminoetanol, 3-aminopropanol, hidroxilamina, dimetilhidroxilamina, 2-metoxi-etilamina, 3-etoxi-propilamina, y

# ES 2 328 156 T3

aminoácidos y derivados de aminoácidos de carácter básico tales como ésteres de aminoácidos, histidina, arginina y lisina y sus derivados, así como

5 medicamentos que contienen un grupo de carácter básico tales como, por ejemplo, amilorida, verapamil y bloqueadores beta.

La invención se refiere al uso de compuestos de la fórmula I, así como a las sales fisiológicamente compatibles para la preparación de un medicamento para la inhibición de la biosíntesis del colágeno.

10 La invención se refiere al uso de compuestos de la fórmula I, así como a las sales fisiológicamente compatibles, para la preparación de un medicamento para la inhibición de la prolil-4-hidroxilasa.

Además, la invención se refiere al uso de compuestos de la fórmula I, así como las sales fisiológicamente compatibles, para la preparación de un medicamento contra enfermedades fibróticas.

15 Además, la invención se refiere al uso de compuestos de la fórmula I, así como las sales fisiológicamente compatibles, para la preparación de un medicamento contra enfermedades fibróticas del hígado, de los riñones, de los pulmones y de la piel.

20 Por último, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I para uso como medicamentos. En particular, la invención se refiere a los compuestos de la fórmula I para empleo como fibrosupresores.

Además, la invención se refiere al uso de compuestos de la fórmula Ia así como a las sales fisiológicamente compatibles para la preparación de un medicamento contra enfermedades fibróticas del hígado.

25 Compuestos de las fórmulas I o Ia con 4-mercaptopropionato son asimismo eficaces inhibidores de la prolil-4-hidroxilasa. Las correspondientes amidas del ácido 3-mercaptopiridin-2-carboxílico son conocidas a partir del documento EP-A 0 661 269 (HOE 93/F 437K).

30 Además, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I.

La preparación de los compuestos de la fórmula I se efectúa

35 1.i) haciendo reaccionar ácidos isoquinolin-3-carboxílicos de la fórmula II con los aminoésteres de la fórmula III para dar los amidoésteres de la fórmula IV, y

40 (Esquema pasa a página siguiente)

45

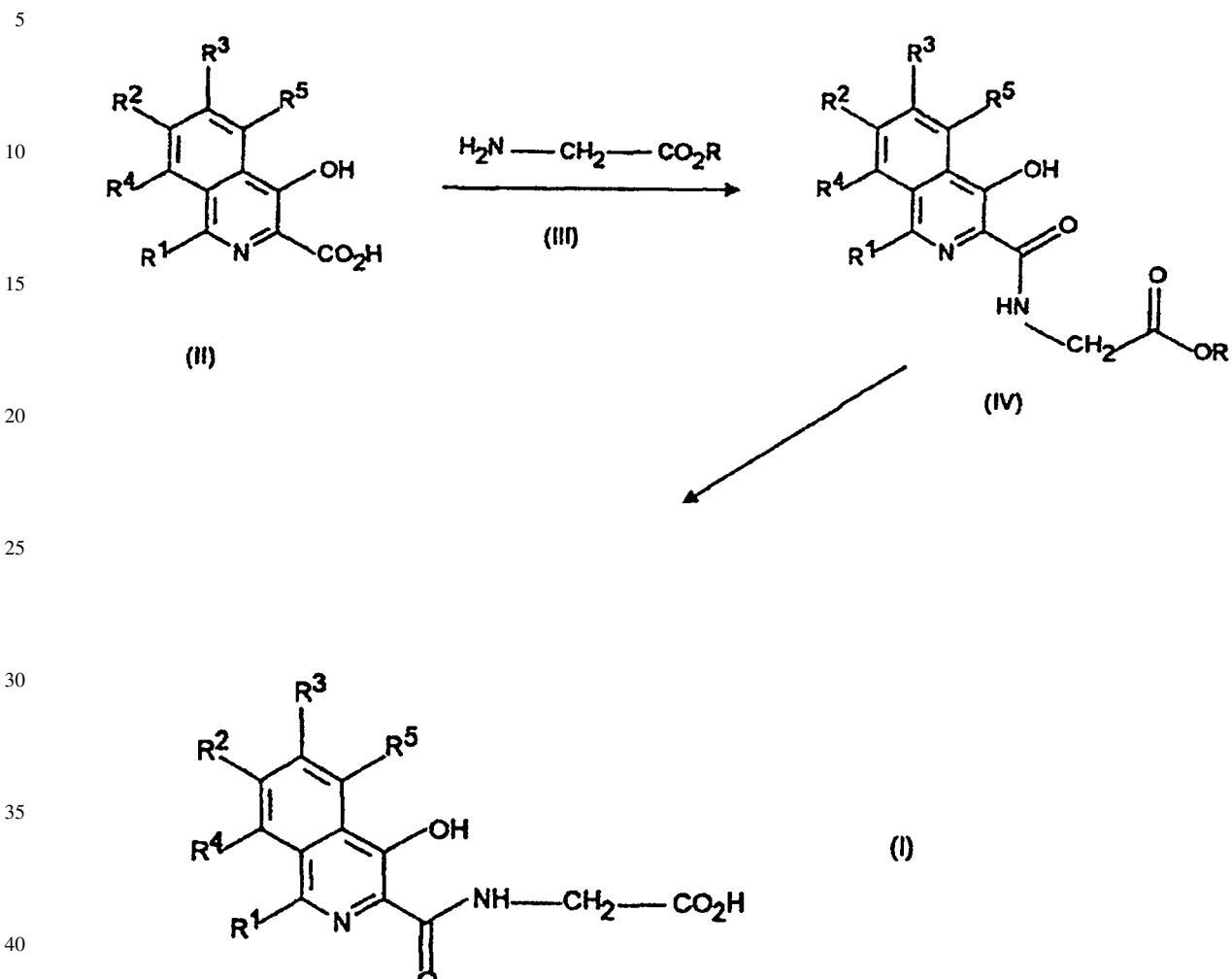
50

55

60

65

1.ii) liberando los compuestos de la fórmula I a partir de sus ésteres de la fórmula IV



$R = H, \text{alquilo (C}_1\text{-C}_8\text{), bencilo.}$

El grupo 4-hidroxi del compuesto de la fórmula II puede presentarse, en este caso, también protegido. Grupos protectores adecuados (GP = grupos protectores) tales como son habituales para el experto en la materia, son en particular bencilo, p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, alquilo, metoximetilo (MOM), metiltio, benciloximetilo (BOM), t-butiloximetilo, 2-metoxietoximetilo (MEM) y tetrahidropiranilo (THP).

Otros grupos protectores y las condiciones de su disociación (transformación de compuestos de la fórmula V en compuestos de la fórmula I) se describen por Theodoro W. Greene, Peter G.M. Wuts, en Protective Groups in Organic Synthesis, segunda edición 1991, John Wiley, Capítulos 2 y 3, páginas 10 a 174.

Procedimientos adecuados para la formación de amidas (reacción 1.i) son los métodos de la activación con carbóxilo y las reacciones de condensación conocidas por la Química de los Péptidos.

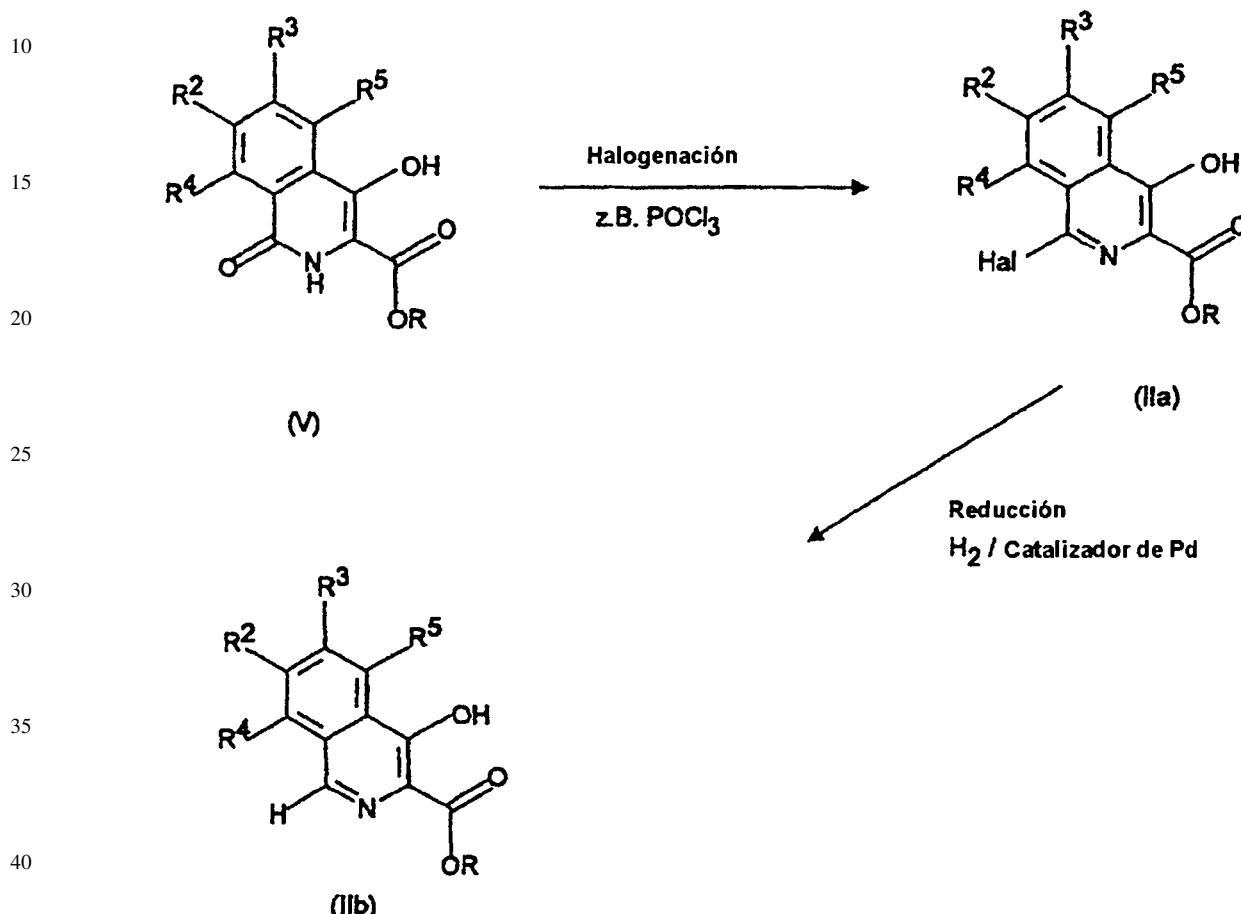
Como reactivos para la activación de ácidos carboxílicos pueden encontrar aplicación las sustancias conocidas por el experto en la materia tales como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloruro de pivaloilo, derivados de ésteres de ácido clorofórmico o N,N'-carbonildiimidazol. Los derivados activados de los compuestos de la fórmula II se hacen reaccionar *in situ*, después de la preparación, con los derivados de amida de la fórmula III.

Un agente de condensación adecuado es, por ejemplo, la combinación de N,N'-diciclohexilcarbodiimida, 1-hidroxi-1H-benzotriazol, hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) y N-etilmorfolina.

# ES 2 328 156 T3

Disolventes adecuados son diclorometano, tetraclo-rometano, acetato de butilo, acetato de etilo, tolueno, tetrahidrofurano, dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, nitrometano y/o piridina.

- 5      Acidos 4-hidroxiisoquinolin-3-carboxílicos sustituidos o sus ésteres de las fórmulas II (IIa y IIb) son accesibles a partir de los correspondientes ésteres del ácido 4-hidroxi-1-(2H)-isoquinolon-3-carboxílico de la fórmula V



45      R = H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), bencilo.

Los ésteres del ácido 4-hidroxi-1(2H)-isoquinolon-3-carboxílico de la fórmula V se pueden preparar según los siguientes métodos:

- 50      1. Por reacción de anhídridos de ácido ftálico con ésteres de ácido isocianoacético/DBU y la isomerización en condiciones ácidas de los 1,3-oxazoles aislados tal como se describe en M. Suzuki *et al.*, Synthesis 1978, 461 y K. Nunami, M. Suzuki. Chem. Pharm. Bull. 27, 1373 (1979),
- 55      2. Mediante la reacción por transposición, catalizada por alcoholatos, de ftalimidoacetatos de la fórmula VI para dar ésteres de hidroxiisoquinolona (reacción de transposición de Gabriel-Colman) tal como se describe, por ejemplo, en L.R. Caswell, P.C. Atkinson, J. Heterocycl. Chem. 1966, 328; ibid, 1968, 865; ibid, 1973, 407.

60

65

5

10

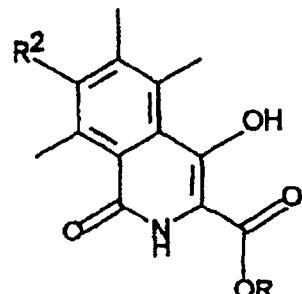
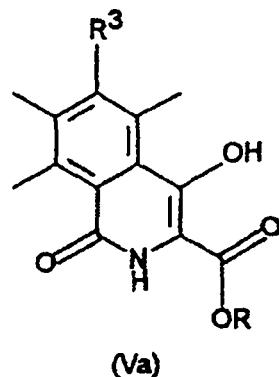
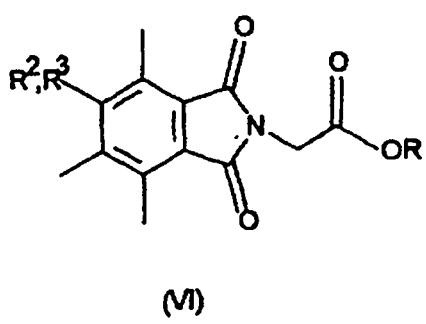
15

20

25

30

35



$R = H, \text{alquilo (C}_1\text{-C}_8\text{), bencilo}$

40

Para la preparación de los compuestos de la fórmula Ia, los compuestos de las fórmulas IIa o IIb se hacen reaccionar con 2-aminoetanol.

45

Los compuestos de la fórmula I y Ia son inhibidores de la prolijil-4-hidroxilasa. La inhibición de esta enzima se determinó tal como se describe por Kaule y Günzler en Anal. Biochem. 184, 291 a 297 (1990).

50

(Tabla pasa a página siguiente)

55

60

65

# ES 2 328 156 T3

<u>Ejemplo nº</u>	<u>Cl<sub>50</sub>[μmol]</u>
Referencia 1	0,12
Referencia 2	1,90
Referencia 3	0,79
Referencia 4	0,57
Referencia 5	0,70
Referencia 6	2,02
Referencia 7	1,34
Referencia 8	0,62
Referencia 9	2,30
Referencia 10	3,60
Referencia 11	0,66
Referencia 12	0,65
Referencia 13	9,30
Referencia 14	0,35
Referencia 15	0,66

Los compuestos de las fórmulas I y Ia conformes a la invención poseen, además, valiosas propiedades farmacológicas y muestran en particular una actividad antifibrótica.

La actividad antifibrótica se puede determinar en el modelo de la fibrosis hepática inducida por tetracloruro de carbono. Para ello se trata dos veces por semana a ratas con CCl<sub>4</sub> (1 ml/kg) - disuelto en aceite de oliva -. La sustancia de ensayo se administra diariamente, eventualmente incluso dos veces al día per os o por vía intraperitoneal - disuelta en un disolvente compatible adecuado -. La magnitud de la fibrosis hepática se determina histológicamente y la porción de colágeno en el hígado se analiza mediante determinación con hidroxiprolina - tal como se describe por Kivirikko *et al.* (Anal. Biochem. 19, 249 y siguientes (1967)) -. La actividad de la fibrogénesis se puede determinar por determinación radioinmunológica de fragmentos de colágeno y péptidos de procolágeno en el suero. Los compuestos conformes a la invención son activos en este modelo en una concentración de 1 a 100 mg/kg.

## *Animales testigo*

En comparación directa con los animales no tratados, el contenido en hidroxiprolina del hígado aumentó en un 200% mediante el tratamiento con tetracloruro de carbono al cabo de 4 semanas (aplicación por dos veces por semana).

La medición de la inhibición de la formación de hidroxiprolina por parte de las sustancias de ensayo se refirió a este nivel.

## *Aplicación de la sustancia*

En este caso, los animales de ensayo se trataron durante 2 semanas sólo con tetracloruro de carbono y, acto seguido, durante las 2 semanas siguientes, con tetracloruro de carbono y sustancia de ensayo. Las sustancias de ensayo se aplicaron por vía intraperitoneal 2 veces al día en la cantidad total indicada.

# ES 2 328 156 T3

## *Resultados*

<b>Sustancia de ensayo del ejemplo</b>	<b>Dosis [mg/kg] (número de animales)</b>	<b>Inhibición de la formación de hidroxiprolina</b>
<b>Referencia 1</b>	<b>20 (15)</b>	- 55%
<b>Referencia 9</b>	<b>20 (15)</b>	- 67%
	<b>40 (15)</b>	- 65%
	<b>100 (24)</b>	- 58%
	<b>100* (14)</b>	- 71%
<b>Referencia 19</b>	<b>40 (13)</b>	<b>-39%</b>

\* aplicación oral.

La actividad de la fibrogénesis se puede determinar por determinación radioinmunológica del propéptido N-terminal de colágeno tipo III o de los dominios de reticulación N- o C- terminales del colágeno tipo IV (colágeno 7s o colágeno NC<sub>1</sub> tipo IV) en el suero.

Para este fin, se midieron las concentraciones de hidroxiprolina, procolágeno-péptido III, colágeno 7s y colágeno NC tipo IV en el hígado de

- a) ratas no tratadas (testigos)
- b) ratas a las que se administró tetracloruro de carbono, (testigos CCl<sub>4</sub>)
- c) ratas a las que se administró primero CCl<sub>4</sub> y a continuación un compuesto conforme a la invención

(este método de ensayo se describe por Rouiller, C., experimental toxic injury of the liver; en The Liver, C. Rouiller, vol. 2, 5. 335 a 476, Nueva York, Academic Press, 1964).

Además, se puede detectar una actividad de los compuestos conformes a la invención en los siguientes sistemas.

## *Efecto inhibidor de los inhibidores de prolil-4-hidroxilasa en perfusiones del hígado/ensayos enzimáticos combinados*

El tejido del hígado transforma de forma selectiva proinhibidores inactivos en sustancias inhibidoras de prolil-4-hidroxilasa con actividad inhibidora, cuyo efecto se despliega principalmente en este órgano. Con el fin de investigar el efecto inhibidor de proinhibidores activos de este tipo, los compuestos se emplearon en experimentos de perfusión en el hígado aislado de ratas. El efecto inhibidor se midió a continuación en un ensayo de prolil-4-hidroxilasa.

## *Método*

Ratas Wistar machos no en ayunas de 200-300 g de peso corporal (Hoe: WISKf (SPF71)) se narcotizaron con pentobarbital (5 mg/100 g de peso corporal i.p.). Después de canular la vena porta, el hígado se lavó durante 3 min con 100 ml de solución de cloruro sódico heparinizada (5 UI/ml) de 37°C. El líquido abandonó el hígado a través de la vena cava a la que se había practicado una incisión. A continuación, se retiró el órgano, se conectó al aparato de perfusión y se perfundió haciéndolo recircular durante 2 horas con 100 ml de medio a un caudal de 30 ml/min. Para la perfusión se utilizó tampón de Krebs-Ringer con eritrocitos de vacuno. Para ello, la sangre de vacuno se mezcló en el matadero con una solución de citrato 1:1 inmediatamente después de la extracción. Esta mezcla se centrifugó durante 10 min a 6000 rpm y se eliminó el material sobrenadante. Este proceso se repitió una vez con solución de cloruro de sodio y dos veces con tampón Krebs-Ringer. La solución de perfusión definitiva contenía 33,3% del sedimento de eritrocitos y 66,7% de tampón Krebs-Ringer (Schimassek, H. Biochem. Z. 336 (1963) 460-467).

# ES 2 328 156 T3

## *Composición de las soluciones utilizadas*

### **Solución citrato:**

5	Glucosa monohidrato	22,6 g
10	Citrato trisódico	4,0 g
10	Ácido cítrico	5,5 g
10	NaCl	4,2 g
15	hasta 1000 ml con agua destilada	

### **Tampón Krebs-Ringer:**

20	NaCl	8,0 g
25	KCl	0,2 g
25	NaHCO <sub>3</sub>	1,0 g
30	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> •H <sub>2</sub> O	0,1 g
30	CaCl <sub>2</sub>	0,2 g
30	MgCl <sub>2</sub> •V•6H <sub>2</sub> O	0,1 g
35	Albúmina de suero vacuno	16 g
35	hasta 898 ml de agua destilada, pH 7,4	

35

Aparato de perfusión (Ryoo, H. y Tarver, H. P.S.E.B.M. 128 (1968) 760-772): el elemento central del aparato es un cilindro termostatizado con una plaza extraíble para el depósito del órgano. La manguera de salida se prolonga y su extremo inferior se conecta a una bomba peristáltica. Antes del retorno del material perfundido al baño de órganos 40 se hace pasar a través de una espiral de vidrio que sirve como intercambiador de calor, que mantiene constante la temperatura a 37°C. En el suelo del cilindro, el material perfundido se gasifica con 70 ml de una mezcla de CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> (5:95%) por minuto. Con el fin de evitar la formación de espuma, se añaden por ml de solución de perfusión 14 µl de solución de Genapol® PF-10 al 0,1%. Muestras para el análisis son retiradas del material perfundido en un punto antes de la entrada en el órgano perfundido.

45

## *Tratamiento*

Las sustancias de ensayo se añadieron a la solución de perfusión en el instante t=0 y 60 min en concentraciones de 50 en cada caso 100 ó 50 µg/ml. Después de una duración de perfusión de 120 min, se extrajo de la solución de perfusión una muestra para el análisis.

55

La actividad inhibidora de los metabolitos que resultaban durante la perfusión durante dos horas en el hígado se determinó en un ensayo *in vitro* de la prolil-4-hidroxilasa. La enzima se purifica, tal como se describe en la bibliografía, de embriones de gallina de 14 días de edad (Tuderman, L., Kuutti-Savolainen, E.R. y Kivirikko, K.I., Eur. J. Biochem. 52 (1975) 9-16; Kedersha, N.L. y Berg, R.A., Kollagen Rel. Res. 1 (1981) 345-353). El ensayo enzimático se lleva a cabo según Kaule y Günzler (Kaule G. y Günzler, V., Anal. Biochem. 184 (1990) 291-297). Las curvas de dosis-efecto 60 se obtuvieron mediante series de dilución, partiendo de la solución de perfusión no diluida.

65

*Resultados*

Ejemplo nº	Inhibición de la prolil-4-hidroxilasa	
	Cl <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	Sustancia comparativa del
Ejemplo nº	Después de la perfusión	
Referencia 19	1	10,5
Referencia 20	2	16,6
Referencia 21	3	7,5
Referencia 22	4	6,4
Referencia 23	5	21,7

*Inhibición de la prolil-4-hidroxilasa hepática *in vivo**

Este modelo sirve para la detección de la inhibición aguda de la prolil-4-hidroxilasa *in vivo*. Para ello, se aplica a ratas de ambos sexos (sanas o con fibrosis hepática inducida) la sustancia de ensayo o el correspondiente vehículo (por vía intraperitoneal, intravenosa, per os) y, después de la administración de la sustancia, se administra por vía intraperitoneal [<sup>14</sup>C-L-prolina (250  $\mu$ Ci/kg de peso corporal). Después se efectúa de nuevo una aplicación intraperitoneal de [<sup>14</sup>C-L-prolina (250  $\mu$ Ci/kg de peso corporal). Por último, los animales se desangran bajo narcosis con pentobarbital y se les extrae el hígado. La purificación del colágeno hepático mediante digestión con pepsina y la precipitación fraccionada con sulfato de amonio se efectuaron de manera correspondiente a protocolos publicados (Ref. 1,2). El colágeno del hígado purificado se hidrolizó y el contenido en [<sup>14</sup>C]-hidroxiprolina y [<sup>14</sup>C]-prolina se determinó por análisis de aminoácidos mediante cromatografía de intercambio de iones. Una inhibición de la prolil-4-hidroxilasa resulta de una disminución del cociente [<sup>14</sup>C]-hidroxiprolina/[<sup>14</sup>C]-hidroxiprolina + [<sup>14</sup>C]-prolina]. Como sustancia de referencia se utiliza 2,2'-dipiridilo. (Ref. 1: Chojkier, M. 1986. Hepatocyte collagen production *in vivo* in normal rats. J. Clin. Invest. 78: 333-339 y Ref. 2: Ogata I., et al. 1991. Minor contribution of hepatocytes to collagen production in normal and early fibrotic livers. Hepatology 14:361-367).

*Inhibición de la prolil-4-hidroxilasa en cultivos de células*

Para el ensayo de sustancias inhibidoras de prolil-4-hidroxilasa en cultivos de células se utilizan los siguientes tipos de células:

fibroblastos de la piel humanos normales (Normal human fibroblasts, NHDF) y células acumuladoras de grasa primarias del hígado de ratas (fat storing cells, Ref. 2). Para ello, las células se cultivan en presencia de sustancias inhibidoras. Al mismo tiempo, se marca metabólicamente mediante 4-<sup>3</sup>H-L-prolina y [<sup>14</sup>C]-prolina el colágeno sintetizado de nuevo en este tiempo. La influencia de las sustancias de ensayo sobre el grado de hidroxilación del colágeno se determina a continuación de manera correspondiente al método de Chojkier *et al* (Ref. 3). Como sustancia de referencia se emplea 2,2'-dipiridilo. 1.: Blomhoff, R., Berg T. 1990. Isolation and cultivation of rat liver stellate cells. Methods Enzymol. 190: 59-71 y 2.: Chojkier, M., Peterkofsky, B., Bateman, J. 1980. A new method for determining the extent of proline hydroxylation by measuring changes in the ratio of [4-<sup>3</sup>H]:[<sup>14</sup>C] proline in collagenase digests. Anal. Biochem. 108: 385-393).

En el tratamiento crónico durante hasta 6 semanas de ratas macho (Fischer F344, Sprague Dawley, Wistar) con el compuesto del ejemplo 9, (N-((1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-il)-carbonil)glicina, disuelto en agua/NaHCO<sub>3</sub>, administración de 2 veces 25 mg/kg i.p./día) no se pudo detectar ninguna esteatosis del hígado.

Los compuestos de las fórmulas I y Ia pueden encontrar aplicación como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos a los cuales contienen eventualmente con soportes farmacéuticamente compatibles. Los compuestos pueden encontrar aplicación como agentes curativos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que contienen a estos compuestos en mezcla con un soporte, orgánico o inorgánico, farmacéuticamente adecuado para la administración enteral, percutánea o parenteral tal como por ejemplo agua, goma arábiga, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etc.

Para este fin, se pueden administrar por vía oral en dosis de 0,1 a 25 mg/kg/día, de preferencia 1 a 5,0 mg/kg/día, o por vía parenteral en dosis de 0,01 a 5 mg/kg/día, de preferencia 0,01 a 2,5 mg/kg/día, en particular 0,5 a 1,0 mg/kg/día. La dosificación también se puede aumentar en casos graves. Sin embargo, en muchos casos son suficientes también dosis menores. Estos datos se refieren a una persona adulta de aproximadamente 75 kg de peso.

# ES 2 328 156 T3

Bajo los ejemplos descritos a continuación, los compuestos de la fórmula I conformes a la invención se designan N-((isoquinolin-3-il)carbonil)glicinas. La designación N-(carboximetil)amidas del ácido isoquinolin-3-carboxílico sustituidas (glicinamidas del ácido isoquinolin-3-carboxílico) es asimismo posible.

## 5 Ejemplos

### Ejemplo de Referencia 1

#### *N-((1-cloro-4-hidroxi-7-((2-propil)oxi)isoquinolin-3-il)-carbonil)glicina*

##### 10 a) *Ester dietílico del ácido 4-(2-propiloxi)ftálico*

54 g de ácido 4-hidroxiftálico se esterificaron durante 4 h a reflujo en 1,2 l de etanol y 25 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se obtuvieron 60 g (0,252 moles) de éster dietílico que, a continuación, se agitó durante 30 min a 80°C en 250 ml de N,N-dimetilacetamida con 37,3 g (0,27 moles) de carbonato de potasio en polvo. A 40°C se añadieron gota a gota 25,7 ml (0,26 moles) de yoduro de 2-propilo y se agitó durante 90 min a 100°C. Despues del enfriamiento, se concentró en vacío, el residuo en agua se diluyó con ácido clorhídrico 2N a pH 7 y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Despues del secado sobre sulfato de magnesio y de la concentración, se obtuvieron 65 g de un producto bruto oleoso.

##### 20 b) *Ácido 4-(2-propiloxi)ftálico*

65 g del diéster precedente se incorporaron a 20°C en 400 ml de KOH etanólico 3N y se agitaron durante 1 h a 45°C. La sal de K precipitada se filtró con succión, se disolvió en agua, se llevó a pH 1 bajo enfriamiento con ácido clorhídrico acuoso concentrado y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Despues del secado y de la concentración de la fase orgánica, se obtuvieron 44 g del compuesto del enunciado, p.f. 116-118°C.

##### 25 c) *Ácido 4-((2-propiloxi)ftaloil)amino-acético*

44 g (0,2 moles) del ácido dicarboxílico precedente se agitaron durante 1 h a una temperatura del baño de 200°C en un matraz abierto en 250 ml de Dowtherm con 16 g (0,2 moles) de glicina. Despues del enfriamiento, se mezcló con 800 ml de éter de petróleo, la resina precipitada se recogió en 400 ml de solución de bicarbonato de sodio saturada, se extrajo dos veces con acetato de etilo, la fase acuosa se llevó a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso 2N, se extrajo dos veces con diclorometano y la fase orgánica se secó y concentró. Se obtuvieron 47 g de producto, p.f. 120-122°C.

##### 30 d) *Ester (1-butílico) del ácido 4-((2-propiloxi)ftaloil)-iminoacético*

47 g del producto precedente se agitaron durante 1 h a reflujo en 600 ml de 1-butanol con 9 ml de ácido sulfúrico concentrado. Despues del enfriamiento, se concentró en vacío. El residuo se disolvió en 300 ml de acetato de etilo, esta solución se sacudió con solución acuosa de bicarbonato de sodio, la fase orgánica se secó, se concentró y el residuo (54 g) se cromatógrafió en gel de sílice con acetato de etilo/n-heptano (1:5). Se obtuvieron 42,4 g de producto, p.f. 83-85°C.

##### 35 e) *Ester (1-butílico) del ácido 4-hidroxi-7-(2-propiloxi)-1(2H)-isoquinolón-3-carboxílico (A) y éster (1-butílico) del ácido 4-hidroxi-6-(2-propiloxi)-1(2H)-isoquinolón-3-carboxílico (B)*

40 Bajo una atmósfera de nitrógeno se disolvieron 3,2 g (140 milímoles) de sodio a 60-80°C con agitación en 350 ml de 1-butanol. A 20°C se añadieron entonces 22,3 g (70 milímoles) del compuesto precedente y se agitaron durante 45 min a 95°C. La solución de reacción se tiñó desde incolora hacia negra y luego hacia verde. Despues del enfriamiento, la solución se incorporó con agitación en 300 ml de ácido clorhídrico 2N, se filtró con succión y el residuo se trató con 150 ml de dietileter. Se obtuvieron 11,5 g del producto (B), p.f. 168-170°C. A partir de las aguas madre se obtuvieron 1,2 g del producto A.

45 La fase en butanol se secó, se concentró en vacío y el residuo obtenido se llevó a cristalización con dietileter. Se obtuvieron 5,2 g del producto A, p.f. 118-123°C. Una diferenciación de los isómeros A y B se consigue también en CCD con acetato de etilo en gel de sílice: A: R<sub>f</sub> aprox. 0,5; B: R<sub>f</sub> aprox. 0,35.

##### 50 f) *Ester (1-butílico) del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-(2-propiloxi)isoquinolin-3-carboxílico*

55 12 g del compuesto anterior se calentaron hasta ebullición durante 30 min en 120 ml de oxicloruro de fósforo. Despues de la elaboración y cromatografía con acetato de etilo/heptano (1:5) en gel de sílice: 7,3 g de producto, p.f. 60-62°C.

##### 60 g) *Ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-(2-propiloxi)isoquinolin-3-carboxílico*

65 3,7 g (11 milímoles) del éster precedente se calentaron a reflujo durante 1 h en 150 ml de lejía de soda 2N/etanol (1:1). Se concentró en vacío, se acidificó, se mezcló con tetrahidrofurano hasta que la solución se volvió transparente, se concentró en vacío y se filtraron con succión 3,0 g del producto precipitado, p.f. 139-141°C.

# ES 2 328 156 T3

## h) Ester *N*-((1-cloro-4-hidroxi-7-(2-propiloxi)isoquinolin-3-il)carbonil)glicin-(1-pentílico)

5 4,8 g (17 milimoles) del ácido isoquinolincarboxílico precedente se mezclaron en 600 ml de diclorometano con 8,9 ml (70 milimoles) de N-etilmorfolina (NEM), 6,3 g (20 milimoles) de éster glicin-(1-pentílico)-tosilato, 2,7 g (20 milimoles) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol (HOBT) y 8,5 g (20 milimoles) de metil-p-toluenosulfonato de N-ciclohexil-N'-(2-morfolinoctil)-carbodiimida (CMC) y se agitó durante 8 días a 20°C.

10 Después se concentró en vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con solución acuosa de bicarbonato de sodio. La fase en acetato de etilo se sacudió con ácido clorhídrico acuoso 2N, luego con agua, se secó y se concentró.

15 Se obtuvieron 3,5 g de producto, p.f. 70-72°C. Después de tratamiento con éter de petróleo, p.f. 73-75°C.

## i) El compuesto del enunciado se obtuvo como sigue:

20 15 4,6 g (11 milimoles) del éster glicínico precedente se agitaron durante 1 h en 100 ml de lejía de sosa metanólica 1,5N, formándose al cabo de 15 min un precipitado espeso. Después se concentró en vacío, el residuo se disolvió en agua, se sacudió una vez con dietiléter, se clarificó con carbón activo y se acidificó bajo enfriamiento con ácido clorhídrico acuoso.

25 Se obtuvieron 3,5 g del producto incoloro, p.f. 207-208°C.

## Ejemplo de Referencia 2

### 25 *N*-((1-cloro-4-hidroxi-6-((2-propil)oxi)isoquinolin-3-carbonil)glicina

#### a) Ester (1-butílico) del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-(2-propiloxi)isoquinolin-3-carboxílico

30 30 2,0 g del compuesto B del ejemplo 1e) se hicieron reaccionar, análogamente a 1f), con oxicloruro de fósforo. Después de la cromatografía con heptano/acetato de etilo (4:1) en gel de sílice, se aislaron 1,5 g de producto, p.f. 116-118°C (en éter de petróleo).

#### b) Ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-(2-propiloxi)isoquinolin-3-carboxílico

35 35 3,3 g del éster precedente se saponificaron análogamente al Ejemplo 1g). Se obtuvieron 2,8 g de producto, p.f. 186-188°C (en ácido clorhídrico acuso/tetrahidrofurano).

#### c) Ester *N*-((1-cloro-4-hidroxi-6-(2-propiloxi)isoquinolin-3-il)carbonil)glicin-(1-pentílico)

40 40 2,8 g (10 milimoles) del ácido carboxílico precedente se hicieron reaccionar, análogamente al Ejemplo 1h), durante 48 h con 3,2 g (10 milimoles) de éster glicin-(1-pentílico)-tosilato, 6 ml (40 milimoles) de NEM, 1,35 g (10 milimoles) de HOBT y 42,4 g (10 milimoles) de CMC. Se obtuvieron 1,33 g de producto, p.f. 75-77°C (en éter de petróleo).

#### d) El compuesto del enunciado se obtuvo saponificando 0,45 g del éster glicínico precedente a 20°C en 50 ml de lejía de sosa metanólica 1,5 N. Después de la concentración, el producto se llevó a cristalización después de mezcladura con ácido clorhídrico acuoso.

45 Se obtuvieron 0,37 g de producto, p.f. 223-225°C.

50 50 Los compuestos de los siguientes Ejemplos 3 a 8 se obtuvieron análogamente a los Ejemplos 1 ó 2.

## Ejemplo de Referencia 3

### 55 *N*-((1-cloro-4-hidroxi-7-metoxiisoquinolin-3-il)carbonil)glicina

#### a) Ester (1-butílico) del ácido 4-metoxifaltoiliminoacético

60 60 P.f. 63-64°C (en éter de petróleo)

#### b) Ester (1-butílico) del ácido 4-hidroxi-7-metoxi-1(2H)-isoquinolon-3-carboxílico

65 65 P.f. 125-127°C (en dietiléter). Contenido, aprox. 90%.

#### c) Ester (1-butílico) del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-metoxiisoquinolin-3-carboxílico

P.f. 112°C (en éter de petróleo)

## ES 2 328 156 T3

- d) *Acido 1-cloro-4-hidroxi-7-metoxiisoquinolin-3-carboxílico*  
P.f. 185°C (en ácido clorhídrico acuoso, tetrahidro-furano)
- 5 e) *Ester N-((1-cloro-4-hidroxi-7-metoxiisoquinolin-3-il)carbonil)glicin-(1-pentílico)*  
P.f. 93-94°C (en éter de petróleo)
- f) El compuesto del enunciado se obtuvo mediante saponificación del éster glicínico precedente.  
10 P.f. 231°C (en ácido clorhídrico acuoso/tetrahidro-furano).

### Ejemplo de Referencia 4

- 15 *N-((1-cloro-4-hidroxi-6-metoxiisoquinolin-3-il)carbonil)-glicina*
- a) *Ester (1-butílico) del ácido 4-hidroxi-6-metoxi-1(2H)-isoquinolon-3-carboxílico*  
P.f. 193-195°C (en ácido clorhídrico acuoso/1-butanol)
- 20 b) *Ester (1-butílico) del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-metoxiisoquinolin-3-carboxílico*  
P.f. 114-116°C (en éter de petróleo)
- c) *Acido 1-cloro-4-hidroxi-6-metoxiisoquinolin-3-carboxílico*  
P.f. 174-176°C (en ácido clorhídrico acuoso/tetrahidrofurano)
- 25 d) *Ester N-((1-cloro-4-hidroxi-6-metoxiisoquinolin-3-il)carbonil)glicin-(1-pentílico)*  
P.f. 109-111°C (en éter de petróleo).
- e) El compuesto del enunciado se obtuvo mediante saponificación del éster glicínico anterior.  
30 P.f. 212-214°C (en ácido clorhídrico acuoso/tetrahidrofurano).

### Ejemplo de Referencia 5

- 40 *N-((7-((1-butiloxi)-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-il)carbonil)glicina*
- a) *Acido 4-(1-butiloxi)ftálico*
- b) *Acido 4-((1-butiloxi)ftaloilimino)acético*
- 45 c) *Ester (1-butílico) del ácido 4-((1-butiloxi)ftaloilimino)acético*
- d) *Ester (1-butílico) del ácido 7-(1-butiloxi)-4-hidroxi-1(2H)-isoquinolon-3-carboxílico*  
P.f. 133-135°C (en n-heptano/acetato de etilo (3:2))
- 50 e) *Ester (1-butílico) del ácido 7-(1-butiloxi)-1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-carboxílico*
- f) *Acido 7-(1-butiloxi)-1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-carboxílico*  
P.f. 140-142°C (en ácido clorhídrico acuoso/tetrahidrofurano)
- 55 g) *Ester N-((7-(1-butiloxi)-1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-il)carbonil)glicin-(1-butílico)*  
P.f. 78-80°C (en éter de petróleo)
- 60 h) El compuesto del enunciado se obtuvo a partir de la saponificación del éster glicínico anterior.  
P.f. 158-160°C (en acetato de etilo).

## ES 2 328 156 T3

### Ejemplo de Referencia 6

*N-((6-((1-butil)oxil)-1-cloro-4-hidroxi-isoquinolin-3-il)-carbonil)glicina*

- 5        a) *Ester (1-butílico) del ácido 6-(1-butiloxi)-4-hidroxi-1(2H)-isoquinolon-2-carboxílico*  
            P.f. 160-162°C (en n-heptano/acetato de etilo (1:1))
- 10      b) *Ester (1-butílico) del ácido 6-(1-butiloxi)-1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-carboxílico*  
            P.f. 76-78°C (en n-heptano/acetato de etilo (1:1))
- 15      c) *Acido 6-(1-butiloxi)-1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-carboxílico*  
            P.f. 112-113°C (en tetrahidrofurano/etanol)
- 20      d) *Ester N-((6-(1-butiloxi)-1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-il)carbonil)-glicinbencílico*  
            e) *Compuesto del enunciado*  
            P.f. 182-184°C (en ácido clorhídrico acuoso/tetrahidrofurano).

### Ejemplo de Referencia 7

25      *N-((6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-il)carbonil)glicina*

- 30      a) *Ester (1-butílico) del ácido 4-benciloxifaltoiliminoacético*  
            P.f. 59-61°C (en n-heptano/acetato de etilo (1:1))
- 35      b) *Ester (1-butílico) del ácido 6-benciloxi-4-hidroxi-1(2H)-ixoquinolon-3-carboxílico*  
            P.f. 193-195°C (en butanol/acetato de etilo)
- 40      c) *Ester (1-butílico) del ácido 6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-carboxílico*  
            d) *Acido 6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-carboxílico*  
            P.f. 203-205°C (en ácido clorhídrico acuoso/tetra-hidrofurano)
- 45      e) *Ester N-((6-benciloxi-1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-il)carbonil)glicin-etílico*  
            P.f. 124-127°C (en diisopropiléter)
- 50      f) *Compuesto del enunciado*  
            P.f. 210-211°C (en dietiléter).

### Ejemplo de Referencia 8

50      *N-((7-benciloxi-1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-il)carbonil)glicina*

- 55      a) *Ester (1-butílico) del ácido 7-benciloxi-4-hidroxi-1(2H)-isoquinolon-3-carboxílico*  
            b) *Ester (1-butílico) del ácido 7-benciloxi-1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-carboxílico*  
            P.f. 115-117°C (en éter de petróleo)
- 60      c) *Acido 7-benciloxi-1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-carboxílico*  
            P.f. 166-168°C (en ácido clorhídrico acuoso/tetrahidrofurano)
- 65      d) *Ester N-((7-benciloxi-1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-il)carbonil)glicin-(1-pentílico)*  
            P.f. 121-123°C (en diisopropiléter)

# ES 2 328 156 T3

e) *Compuesto del enunciado*

P.f. 194-196°C (en ácido clorhídrico acuoso/tetra-hidrofuran).

5

Ejemplo de Referencia 9

*N-((1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-il)carbonil)glicina*

10 a) *Ester metílico del ácido 1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-carboxílico*

2,84 g (13 milimoles) de éster metílico del ácido 4-hidroxi-1(2H)-isoquinolón-3-carboxílico (preparado tal como se describe en M. Suzuki, Synthesis 1978, 461) se agitaron durante 3 h a 70°C en 25 ml de oxicloruro de fósforo. Después del enfriamiento, se añadió a 500 ml de hielo/agua, el precipitado se filtró con succión a la mañana siguiente y se secó a 70°C en el irradiador de IR.

15 Se obtuvieron 2,96 g de producto, p.f. 168°C.

b) *Ácido 1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-carboxílico*

20 41,0 g (0,17 milimoles) del éster precedente se agitaron durante 5 h a 90°C en 500 ml de etanol y 500 ml de lejía de sosa acuosa 2N. Después de acidificar con ácido clorhídrico acuoso hasta pH 2, se obtuvieron 38,9 g de producto, p.f. 192°C (con descomposición).

25 c) *Ester N-((1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-il)carbonil)-glicinmetílico*

30 1,12 g (5,0 milimoles) del ácido carboxílico precedente y 0,63 g (5,0 milimoles) de hidrocloruro de éster glicinmetílico se mezclaron en diclorometano anhídrido con 0,7 ml de trietilamina, 2,60 g de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)-tripirrolidinofosfonio (PyBOP) y 1,7 ml de etildiisopropilamina y se agitaron durante 3 h a 20°C. Después de separar por filtración del material no disuelto, se lavó tres veces con agua, la fase orgánica se secó, se concentró y el residuo se purificó con diclorometano en gel de sílice.

35 Se obtuvieron 0,72 g de producto, p.f. 129°C.

d) El compuesto del enunciado se obtuvo agitando durante 2 h a 20°C 14,1 g (48,1, milimoles) del éster precedente en 100 ml de tetrahidrofurano disuelto con 100 ml de lejía de sosa 1 N. Después se concentró en vacío, se diluyó con agua, se extrajo tres veces con diclorometano, la fase acuosa se llevó a pH 3 con ácido clorhídrico concentrado y el producto precipitado se filtró con succión y se secó. Se obtuvieron 12,38 g de producto, p.f. 213°C (con descomposición).

40

Ejemplo de Referencia 10

*N-((1,6,7-tricloro-4-hidroxiisoquinolin-3-il)carbonil)glicina*

45 (Se obtuvo análogamente a M. Suzuki *et al.*, Synthesis 1978, 461 o K. Nunami, M. Suzuki, Chem. Pharm. Bull 27, 1373 (1979)).

a) *Ester metílico del ácido 6,7-dicloro-4-hidroxi-1(2H)-isoquinolón-3-carboxílico*

50 P.f. 295°C (con descomposición, en metanol)

b) *Ester metílico del ácido 1,6,7-tricloro-4-hidroxiisoquinolin-3-carboxílico*

55 P.f. 246-248°C (en agua)

c) *Ácido 1,6,7-tricloro-4-hidroxiisoquinolin-3-carboxílico*

60 P.f. 200°C (con descomposición, en ácido clorhídrico acuoso/tetrahidrofurano)

d) *Ester N-((1,6,7-tricloro-4-hidroxiisoquinolin-3-il)-carbonil)glicin-(1-butílico)*

65 P.f. 156-158°C (en diisopropiléter)

e) *Compuesto del enunciado*

65 P.f. 295°C (con descomposición, en ácido clorhídrico acuoso).

# ES 2 328 156 T3

## Ejemplo de Referencia 11

*N-((8-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-il)carbonil)glicina*

- 5        a) *Acido 8-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-carboxílico*  
            P.f. 209°C (en ácido clorhídrico acuoso)
- 10      b) *Ester N-((8-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-il)carbonil)-glicinmetílico*  
            P.f. 103°C (en acetato de etilo/n-heptano (1:1))
- 15      c) *Compuesto del enunciado*  
            P.f. 232°C (en agua).

## Ejemplo de Referencia 12

20      *N-((4-hidroxi-8-metoxiisoquinolin-3-il)carbonil)glicina*

- 25      a) *Acido 4-hidroxi-8-metoxiisoquinolin-3-carboxílico*  
            P.f. 217°C (en ácido clorhídrico acuoso)
- b) *Compuesto del enunciado*  
            P.f. 168°C (en agua).

## Ejemplo 13

*N-((7-((1-butil)oxi)-4-hidroxiisoquinolin-3-il)carbonil)glicina*

- 35      a) *Ester (1-butílico) del ácido 7-(1-butiloxi)-4-hidroxiisoquinolin-3-il-carboxílico*  
            El compuesto del Ejemplo 5e) se hidrogenó primeramente en tetrahidrofurano con Pd e hidrógeno. Una reacción completa se consigue en metanol más 5% de ácido fórmico con Pd/C; producto bruto oleoso.
- 40      b) *Acido 7-(1-butiloxi)-4-hidroxiisoquinolin-3-carboxílico*  
            P.f. 180°C (con descomposición, en ácido clorhídrico acuoso/tetrahidrofurano)
- 45      c) *Ester N-((7-((1-butil)oxi)-4-hidroxiisoquinolin-3-il)-carbonil)glicin-(1-butílico)*  
            Producto bruto oleoso
- d) *Compuesto del enunciado*  
            P.f. 151-153°C (en ácido clorhídrico acuoso).

## Ejemplo de Referencia 14

*N-((6-((1-butil)oxi)-4-hidroxiisoquinolin-3-il)carbonil)glicina*

- 55      a) *Ester (1-butílico) del ácido 6-(1-butiloxi)-4-hidroxiisoquinolin-3-carboxílico se obtuvo por hidrogenación del compuesto del Ejemplo 6b); producto bruto oleoso.*
- 60      b) *Acido 6-(1-butiloxi)-4-hidroxiisoquinolin-3-carboxílico*  
            P.f. 185-187°C (en ácido clorhídrico acuoso/tetra-hidrofurano)
- c) *Ester N-((6-(1-butiloxi)-4-hidroxiisoquinolin-3-il)-carbonil)glicinbencílico*  
            P.f. 98-100°C (en n-heptano/acetato de etilo(1:1))

# ES 2 328 156 T3

- d) El compuesto del enunciado se obtuvo por hidrogenación del éster bencílico precedente.  
P.f. 199-200°C (en éter de petróleo).

5 Ejemplo 15

*N-((4-hidroxi-7-((2-propil)oxi)isoquinolin-3-il)carbonil)-glicina*

10 Análogamente al compuesto del Ejemplo 1 se pueden obtener los compuestos de los Ejemplos 16 a 18.

Ejemplo 16

15 *N-((4-hidroxi-7-(3-pentiloxi)isoquinolin-3-il)carbonil)-glicina*

Ejemplo 17

20 *N-((4-hidroxi-7-trifluorometoxi-isoquinolin-3-il)carbonil)glicina*

Ejemplo 18

25 *N-((7-difluorometoxi-4-hidroxiisoquinolin-3-il)carbonil)-glicina*

Ejemplo de Referencia 19

30 *N-(2-hidroxietil)amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-(2-propiloxi)isoquinolin-3-carboxílico*

0,3 g del compuesto del Ejemplo 1f se agitaron en 5 ml de 2-aminoetanol durante 1 h a 85°C. Después se mezcló con 30 ml de agua, se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico acuoso semiconcentrado, bajo enfriamiento, se extrajo dos veces con acetato de etilo, se secó, se concentró y el residuo se llevó a cristalización con un poco de diisopropiléter/éter de petróleo (1:1).

Se obtuvieron 0,21 g del compuesto del enunciado, p.f. 102-104°C.

40 Ejemplo de Referencia 20

*N-(2-hidroxietil)amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-(2-propiloxi)isoquinolin-3-carboxílico*

45 El compuesto del enunciado se preparó partiendo del compuesto 2a) y 2-aminoetanol, análogamente al Ejemplo 19.

P.f. 155-156°C (en éter de petróleo).

50 Ejemplo de Referencia 21

*N-(2-hidroxietil)amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-metoxiisoquinolin-3-carboxílico*

55 El compuesto del enunciado se preparó partiendo del compuesto 3c) y 2-aminoetanol, análogamente al Ejemplo 19.

P.f. 165-167°C (en diisopropiléter).

60 Ejemplo de Referencia 22

*N-(2-hidroxietil)amida del ácido 1-cloro-4-hidroxi-6-metoxiisoquinolin-3-carboxílico*

65 El compuesto del enunciado se preparó partiendo del compuesto 4a) y 2-aminoetanol, análogamente al Ejemplo 19.

P.f. 117-119°C (en diisopropiléter).

# ES 2 328 156 T3

Ejemplo de Referencia 23

*N-(2-hidroxietil)amida del ácido 7-(1-butiloxi)-1-cloro-4-hidroxiisoquinolin-3-carboxílico*

5 El compuesto del enunciado se preparó partiendo del compuesto 5e) y 2-aminoetanol, análogamente al Ejemplo 19.

P.f. 118-120°C (en diisopropiléter).

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

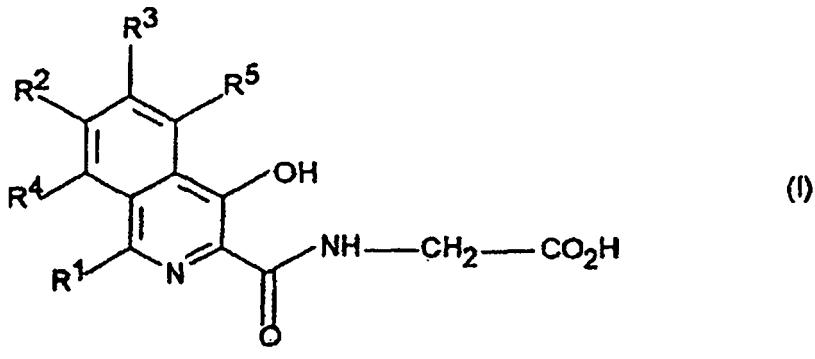
60

65

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de la fórmula I

5

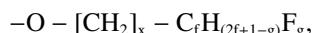


20

en que significan

25      R<sup>1</sup>      hidrógeno,R<sup>2</sup>      alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cloro, trifluorometilo, hidroxi o benciloxi, que eventualmente está sustituido con sustituyentes de la serie alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), o

30      fluoroalcoxi de la fórmula



35      con

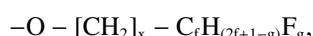
x = 0 ó 1,

f = 1-5 y

40      g = 1 a (2f+1),

R<sup>3</sup>      hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, hidroxi o benciloxi, que eventualmente está sustituido con sustituyentes de la serie alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), o

45      fluoroalcoxi de la fórmula



50      en donde x, f y g están definidos como antes,

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o  
fluoroalcoxi de la fórmula55       $-\text{O}-[\text{CH}_2]_x-\text{C}_f\text{H}_{(2f+1-g)}\text{F}_g,$ 

en donde x, f y g están definidos como antes,

60      incluidas las sales fisiológicamente eficaces.

## 2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en que

65      R<sup>1</sup>      significa hidrógeno,

## ES 2 328 156 T3

R<sup>2</sup> significa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cloro, trifluorometilo, hidroxi, benciloxi, o fluoroalcoxi de la fórmula

5                   
$$-\text{O}-[\text{CH}_2]_x-\text{C}_f\text{H}_{(2f+1-g)}\text{F}_g,$$

con

x = 0 ó 1,

10               f = 1-5 y

g = 1 a (2f+1),

R<sup>3</sup> significa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, hidroxi, benciloxi o  
15               fluoroalcoxi de la fórmula

20                   
$$-\text{O}-[\text{CH}_2]_x-\text{C}_f\text{H}_{(2f+1-g)}\text{F}_g,$$

en donde x, f y g están definidos como antes,

R<sup>4</sup> significa hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), flúor, cloro, trifluorometilo, ciano o  
25               fluoroalcoxi de la fórmula

30                   
$$-\text{O}-[\text{CH}_2]_x-\text{C}_f\text{H}_{(2f+1-g)}\text{F}_g,$$

en donde x, f y g están definidos como antes, y

R<sup>5</sup> es hidrógeno.

35               3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, en que

R<sup>1</sup> es hidrógeno,

R<sup>2</sup> es alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), cloro, benciloxi, fluoroalcoxi con x = 0, f = 1,

40               R<sup>3</sup> es hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), cloro, benciloxi,

R<sup>4</sup> es hidrógeno, cloro, metoxi,

45               R<sup>5</sup> es hidrógeno.

50               4. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, en que

R<sup>1</sup> es hidrógeno,

R<sup>2</sup> es alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cloro, hidroxi, benciloxi,

55               R<sup>3</sup> es hidrógeno, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), flúor, cloro, hidroxi, benciloxi,

R<sup>4</sup> es hidrógeno, cloro,

R<sup>5</sup> es hidrógeno.

60               5. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, en que

R<sup>1</sup> es hidrógeno,

R<sup>2</sup> es alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cloro, benciloxi, y

65               R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno.

ES 2 328 156 T3

6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, en que

R<sup>1</sup> es hidrógeno,

5 R<sup>2</sup> es cloro,

R<sup>3</sup> es alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cloro, benciloxi, y

10 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno.

7. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, en que

R<sup>1</sup> es hidrógeno,

15 R<sup>2</sup> es cloro,

R<sup>3</sup> es hidrógeno o cloro,

20 R<sup>4</sup> es alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cloro, benciloxi, y

R<sup>5</sup> es hidrógeno.

25 8. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, en que

R<sup>1</sup> es hidrógeno,

30 R<sup>2</sup> es alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o benciloxi, y

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno.

35 9. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 ó 2, en que

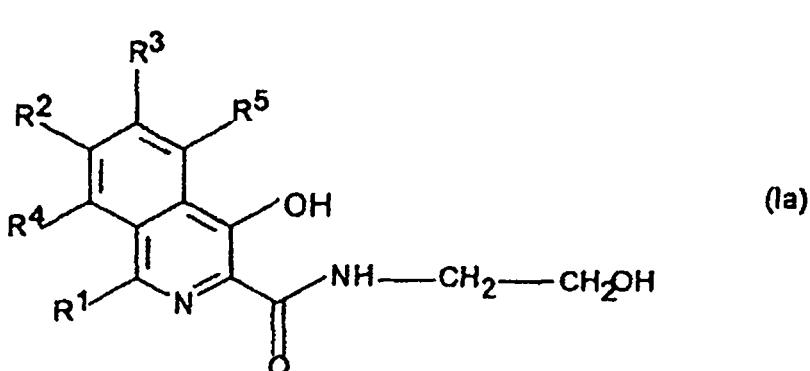
R<sup>1</sup> es hidrógeno,

R<sup>2</sup> es alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y

40 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno.

10. N-((4-hidroxi-7-(2-propil)oxi)isoquinolin-3-il)-carbonil)glicina.

45 11. Compuestos de la fórmula Ia



en que significan

65 R<sup>1</sup> hidrógeno o cloro,

## ES 2 328 156 T3

R<sup>2</sup> alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cloro, trifluorometilo, hidroxi o benciloxi, que eventualmente está sustituido con sustituyentes de la serie alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), o  
fluoroalcoxi de la fórmula

5

$$-\text{O}-[\text{CH}_2]_x-\text{C}_f\text{H}_{(2f+1-g)}\text{F}_g,$$

con

10

$$x = 0 \text{ ó } 1,$$

$$f = 1-5 \text{ y}$$

$$g = 1 \text{ a } (2f+1),$$

15

R<sup>3</sup> hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), flúor, cloro, ciano, trifluorometilo, hidroxi o benciloxi, que eventualmente está sustituido con sustituyentes de la serie alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), o fluoroalcoxi de la fórmula

20

$$-\text{O}-[\text{CH}_2]_x-\text{C}_f\text{H}_{(2f+1-g)}\text{F}_g,$$

en donde x, f y g están definidos como antes,

25

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o  
fluoroalcoxi de la fórmula

30

$$-\text{O}-[\text{CH}_2]_x-\text{C}_f\text{H}_{(2f+1-g)}\text{F}_g,$$

en donde x, f y g están definidos como antes,

35

incluidas las sales fisiológicamente eficaces.

12. Compuestos de la fórmula Ia según la reivindicación 11, en que

40

R<sup>1</sup> significa cloro,

R<sup>2</sup> significa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

45

R<sup>3</sup> significa hidrógeno o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> significan hidrógeno.

50

13. Compuestos de la fórmula Ia según la reivindicación 11, en que

R<sup>1</sup> significa hidrógeno o cloro,

R<sup>2</sup> significa alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y

55

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> significan hidrógeno.

60

14. N-(2-hidroxietil)amida de ácido 1-cloro-4-hidroxi-7-((2-propil)oxi)isoquinolin-3-carboxílico.

65

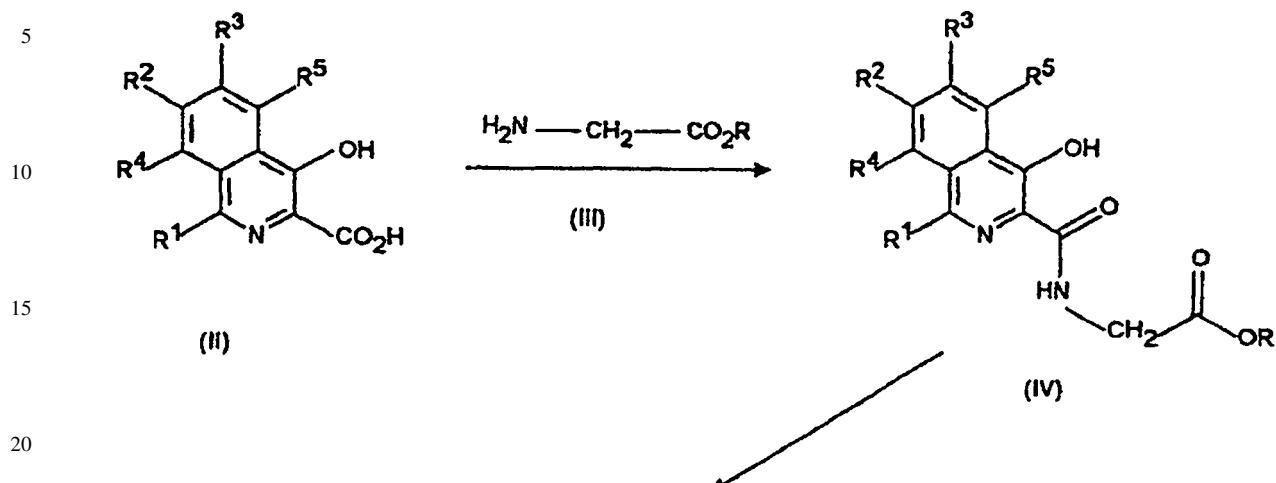
15. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I según las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado** porque

65

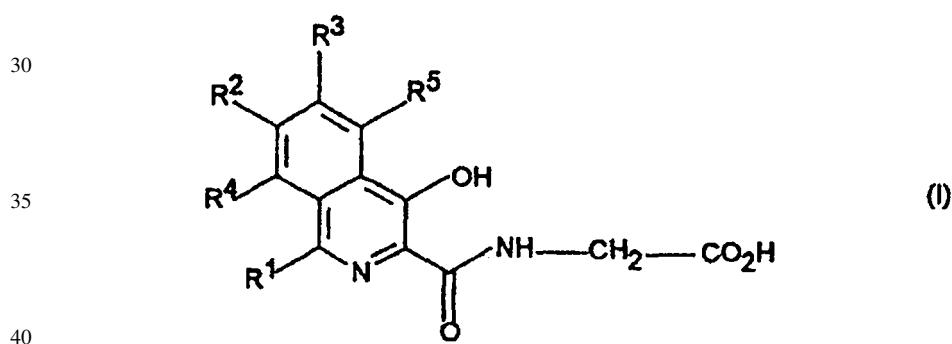
1.i) se hacen reaccionar ácidos quinolin-2-carboxílicos de la fórmula II con los aminoésteres de la fórmula III, en donde R significa hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o bencilo, para dar los amidoésteres de la fórmula IV, y

ES 2 328 156 T3

1.ii) se liberan los compuestos de la fórmula I a partir de sus ésteres de la fórmula IV.

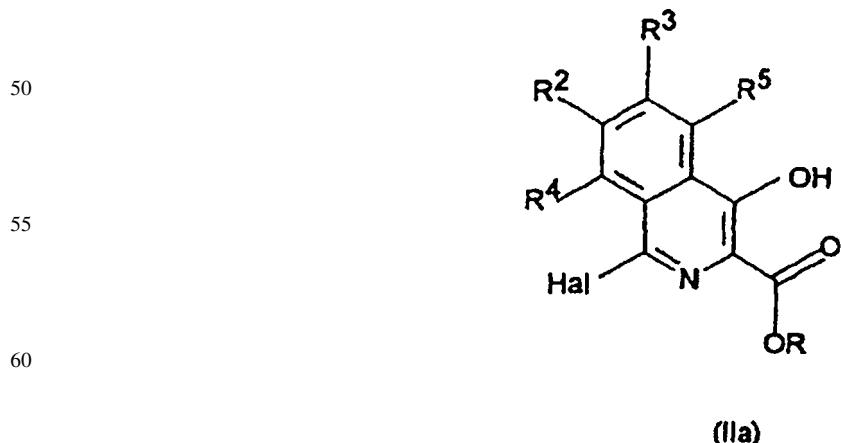


25



16. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula Ia según las reivindicaciones 11 a 14, **caracterizado** porque los compuestos de la fórmula IIa

45



65

se hacen reaccionar con 2-aminoetanol, en donde R significa H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o bencilo.

# ES 2 328 156 T3

17. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 14, para uso para a) la inhibición de la biosíntesis del colágeno, o b) la inhibición de la prolil-4-hidroxilasa.
18. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 14, para la preparación de un medicamento para a) la inhibición de la biosíntesis del colágeno, o b) la inhibición de la prolil-4-hidroxilasa.
19. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 14, para su uso como fibrosupresores.
20. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 14, para preparar un medicamento para uso como fibrosupresores.
21. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 14, para la preparación de un medicamento contra enfermedades fibróticas.
22. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 14, para el tratamiento de enfermedades fibróticas.
23. Compuestos según las reivindicaciones 11 a 14, para su uso en la inhibición de la biosíntesis del colágeno en el hígado.
24. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 11 a 14, para la preparación de un medicamento para la inhibición de la biosíntesis del colágeno en el hígado.
25. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 14, para la preparación de un medicamento contra enfermedades fibróticas del hígado, los riñones, los pulmones y la piel.
26. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 14, para el tratamiento de enfermedades fibróticas del hígado, los riñones, los pulmones y la piel.
27. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 11 a 14, para la preparación de un medicamento contra enfermedades fibróticas del hígado.
28. Compuestos según las reivindicaciones 11 a 14, para el tratamiento de enfermedades fibróticas del hígado.
29. Medicamento que contiene compuestos según las reivindicaciones 1 a 14.
30. Compuestos según las reivindicaciones 1 a 14, para uso como medicamentos.

40

45

50

55

60

65