



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 330 417**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/425** (2006.01)  
**A61P 9/10** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02742484 .5**  
96 Fecha de presentación : **19.02.2002**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1379243**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.01.2004**

54 Título: **Procedimientos para tratar enfermedades metabólicas usando inhibidores de malonil CoA descarboxilasa.**

30 Prioridad: **20.02.2001 US 270034 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.12.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.12.2009**

73 Titular/es: **CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA**  
**5-1, Ukima 5-chome**  
**Kita-ku, Tokyo, 115-8543, JP**

72 Inventor/es: **Arrhenius, Thomas;**  
**Cheng, Jie Fei;**  
**Wilson, Mark;**  
**Serafimov, Rossy;**  
**Nishimoto, Masahiro;**  
**Wallace, David;**  
**Tith, Sovouthy;**  
**Harmon, Charles;**  
**Brown, Steve;**  
**Lopaschuk, Gary y**  
**Dyck, Jason**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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

Procedimientos para tratar enfermedades metabólicas usando inhibidores de malonil CoA descarboxilasa.

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona procedimientos de tratamiento de ciertas enfermedades metabólicas y el uso de compuestos y sus profármacos, y/o sales farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos útiles para el tratamiento de tales enfermedades. En particular, la invención se refiere al uso de los compuestos y las composiciones para fabricar un medicamento para la profilaxis, la gestión o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, diabetes, cánceres y obesidad, a través de la inhibición de la malonil coenzima A descarboxilasa (malonil CoA descarboxilasa, MCD).

**Antecedentes**

El malonil-CoA es un intermedio metabólico importante producido por la enzima acetil-CoA carboxilasa (ACC) en el cuerpo. En el hígado, en los adipocitos y en otros tejidos, el malonil-CoA es un sustrato para la sintasa de ácidos grasos (FAS). La ACC y el malonil-CoA se encuentran en los tejidos muscular esquelético y muscular cardiaco, donde los niveles de sintasa de ácidos grasos son bajos. La enzima malonil-CoA descarboxilasa (MCD, EC 4.1.1.9) cataliza la conversión del malonil-CoA en acetil-CoA y regula de ese modo los niveles de malonil-CoA. La actividad MCD se ha descrito en un amplio conjunto de organismos, incluidos los procariotas, los pájaros y los mamíferos. Se ha purificado de las bacterias *Rhizobium trifolii* (An y col., J. Biochem. Mol. Biol., 32: 414-418(1999)), de glándulas uropigiales de aves acuáticas (Buckner, y col., Arch. Biochem. Biophys., 177: 539(1976); Kim y Kolattukudy, Arch. Biochem. Biophys., 190: 585(1978)), de mitocondrias hepáticas de rata (Kim y Kolattukudy, Arch. Biochem. Biophys., 190: 234 (1978)), de glándulas mamarias de rata (Kim y Kolattukudy, Biochim. Biophys. Acta, 531: 187(1978)), de células- $\beta$  pancreáticas de rata (Voilley y col., Biochem. J., 340: 213 (1999)) y de gansos (*Anser anser*) (Jang y col., J. Biol. Chem., 264: 3500 (1989)). La identificación de pacientes con deficiencia de MCD dio lugar a la clonación de un gen humano homólogo de los genes de la MCD del ganso y de la rata (Gao y col., J. Lipid Res., 40: 178 (1999); Sacksteder y col., J. Biol. Chem., 274: 24461 (1999); FitzPatrick y col., Am. J. Hum. Genet., 65: 318(1999)). Se observa un único ARNm de MCD humano por medio del análisis de transferencia Northern. Los niveles de expresión de ARNm más elevados se encontraron en los tejidos muscular y cardiaco, seguidos por el hígado, el riñón y el páncreas, con cantidades detectables en todos los otros tejidos examinados.

El malonil-CoA es un potente inhibidor endógeno de la carnitina palmitoil transferasa I (CPT-I), una enzima esencial para el metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga. La CPT-I es la enzima limitante de la velocidad en la oxidación de ácidos grasos, y cataliza la formación de acil-carnitina, que es transportada desde el citosol a través de las membranas mitocondriales por la acil-carnitina translocasa. Dentro de la mitocondria, los ácidos grasos de cadena larga se transfieren de nuevo a la forma CoA por medio de una enzima complementaria, la CPT-II y, en la mitocondria, el acil-CoA entra en la vía de la  $\beta$ -oxidación generando acetil-CoA. En el hígado, los niveles elevados de acetil-CoA se producen, por ejemplo, después de una comida, dando como resultado niveles elevados de malonil-CoA, que inhiben la CPT-I, impidiendo de ese modo el metabolismo de las grasas y favoreciendo la síntesis de grasas. En cambio, los niveles bajos de malonil-CoA favorecen el metabolismo de los ácidos grasos al permitir el transporte de ácidos grasos de cadena larga al interior de las mitocondrias. Por consiguiente, el malonil-CoA es un metabolito central que desempeña una función clave en el equilibrio de la síntesis de ácidos grasos y la oxidación de ácidos grasos (Zammit, Biochem. J., 343: 5050-5515(1999)). Trabajos recientes indican que la MCD es capaz de regular los niveles citoplasmáticos y mitocondriales de malonil-CoA [Alam y Saggerson, Biochem J., 334: 233-241(1998); Dyck y col., Am. J. Physiology, 275: H<sub>2</sub>122-2129(1998)].

Aunque el malonil-CoA está presente en los tejidos muscular y cardiaco, en estos tejidos sólo se han detectado niveles bajos de FAS. Se cree que el papel del malonil-CoA y de la MCD en estos tejidos es regular el metabolismo de los ácidos grasos. Esto se consigue por medio de la inhibición con malonil-CoA de las isoformas del músculo (M) e hígado (L) de la CPT-I, que están codificadas por genes distintos (McGarry y Brown, Eur. J. Biochem., 244: 1-14 (1997)). La isoforma del músculo es más sensible a la inhibición por malonil-CoA (CI<sub>50</sub> 0,03  $\mu$ M) que la isoforma del hígado (CI<sub>50</sub> 2,5  $\mu$ M). La regulación de la CPT-I por el malonil-CoA se ha descrito en el hígado, el corazón, el músculo esquelético y en las células- $\beta$  pancreáticas. Además, también se ha descrito la presencia de actividad acil-CoA transferasa sensible al malonil-CoA en los microsomas, tal vez como parte de un sistema que suministra grupos acilo al interior del retículo endoplásmico (Fraser y col., FEBS Lett., 446: 69-74 (1999)).

*Enfermedades cardiovasculares:* El corazón humano sano utiliza los sustratos metabólicos disponibles. Cuando los niveles de glucosa en sangre son elevados, la captación y el metabolismo de la glucosa proporcionan la principal fuente de combustible para el corazón. En estado de ayunas, los lípidos son proporcionados por los tejidos adiposos, y la captación y el metabolismo de los ácidos grasos en el corazón regulan de manera descendente el metabolismo de la glucosa. La regulación del metabolismo intermedio por parte de los niveles séricos de ácidos grasos y glucosa comprende el ciclo de la glucosa-ácidos grasos (Randle y col., Lancet, 1: 785-789(1963)). En condiciones de isquemia, el suministro limitado de oxígeno reduce ambos, la oxidación de los ácidos grasos y de la glucosa, y reduce la cantidad de ATP producido por la fosforilación oxidativa en los tejidos cardiacos. En ausencia de oxígeno suficiente, la glucólisis aumenta en un intento de mantener los niveles de ATP, que da como resultado un incremento de lactato y en una caída del pH intracelular. La energía se gasta en mantener la homeostasis de los iones, y tiene lugar la muerte

celular de miocitos como resultado de los niveles de ATP anormalmente bajos y de la osmolaridad celular perturbada. Además, la AMPK, activada durante la isquemia, fosforila y de ese modo inactiva la ACC. Los niveles cardiacos totales de malonil-CoA caen, y la actividad CPT-I se ve por consiguiente incrementada, y la oxidación de ácidos grasos se ve favorecida con respecto a la oxidación de la glucosa. Los efectos beneficiosos de los moduladores metabólicos en el tejido cardiaco son la eficacia aumentada de ATP/mol de oxígeno para la glucosa en comparación con los ácidos grasos y, de forma más importante, el acoplamiento aumentado de la glucólisis con la oxidación de la glucosa, lo que da como resultado la reducción neta de la carga de protones en el tejido isquémico.

Una serie de estudios clínicos y experimentales indican que el desplazamiento del metabolismo energético en el corazón hacia la oxidación de la glucosa es una estrategia eficaz para disminuir los síntomas asociados con las enfermedades cardiovasculares, incluidos, pero no limitados a, la isquemia del miocardio (Hearse, "Metabolic approaches to ischemic heart disease and its management", Science Press). Varios fármacos antianginosos probados clínicamente, que incluyen la perhexilina y la amiodarona, inhiben la oxidación de ácidos grasos a través de la inhibición de la CPT-I (Kennedy y col., Biochem. Pharmacology, 52: 273 (1996)). Se ha mostrado que los fármacos antianginosos ranolazina, actualmente en ensayo clínico de fase III, y la trimetazidina inhiben la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos. (McCormack y col., Genet. Pharmac., 30:639(1998), Pepine y col., Am. J. Cardiology, 84: 46 (1999)). Se ha mostrado que la trimetazidina inhibe específicamente la 3-cetoacil CoA tiolasa de los ácidos grasos de cadena larga, una etapa esencial en la oxidación de los ácidos grasos. (Kantor y col., Circ. Res., 86: 580-588 (2000)). El dicloroacetato aumenta la oxidación de la glucosa mediante la estimulación del complejo piruvato deshidrogenasa, y mejora la función cardiaca en los pacientes con enfermedades de las arterias coronarias (Wargovich y col., Am. J. Cardiol., 61: 65-70 (1996)). La inhibición de la actividad CPT-I a través de los niveles aumentados de malonil-CoA con inhibidores de la MCD dará como resultado no sólo un procedimiento novedoso, sino también mucho más seguro, en comparación con otras moléculas pequeñas inhibitorias de la CPT-I, para la profilaxis y el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.

La mayoría de las etapas implicadas en la síntesis de glicerol-lípidos tienen lugar en el lado citosólico de la membrana del retículo endoplásmico (RE) del hígado. La síntesis de triacilglicerol (TAG), destinado a la secreción, dentro del RE a partir de diacilglicerol (DAG) y acil-CoA depende del transporte de acil-CoA a través de la membrana del RE. Este transporte depende de la actividad acil-CoA transferasa sensible al malonil-CoA (Zammit, Biochem. J., 343: 505(1999) Abo-Hashema, Biochem. 38: 15840 (1999) y Abo-Hashema, J. Biol. Chem., 274: 35577 (1999)). La inhibición de la biosíntesis de TAG por medio de un inhibidor de la MCD puede mejorar el perfil lipídico en sangre y, por consiguiente, reducir el factor de riesgo de enfermedad de las arterias coronarias de los pacientes.

*Diabetes:* Las dos complicaciones metabólicas más comúnmente asociadas con la diabetes son la sobreproducción hepática de cuerpos cetónicos (en la NIDDM) y la toxicidad orgánica asociada con los niveles elevados sostenidos de glucosa. La inhibición de la oxidación de los ácidos grasos puede regular los niveles de glucosa en sangre y mejorar algunos síntomas de la diabetes del tipo II. La inhibición con malonil-CoA de la CPT-I es el mecanismo regulador más importante que controla la velocidad de oxidación de los ácidos grasos durante la aparición del estado hipoinsulinémico-hiperglucagónico. Se ha evaluado la capacidad de varios inhibidores irreversibles y reversibles de la CPT-I para controlar los niveles de glucosa en sangre, y todos son invariablemente hipoglucémicos (Anderson, Current Pharmaceutical Design, 4: 1 (1998)). Un inhibidor de la CPT específico del hígado y reversible, el SDZ-CPI-975, disminuye significativamente los niveles de glucosa en ratas y primates no humanos normales en ayunas durante 18 horas sin inducir hipertrofia cardiaca (Deems y col., Am. J. Physiology, 274: R<sub>5</sub>24 (1998)). El malonil-CoA desempeña un papel significativo como sensor de la disponibilidad relativa de glucosa y ácidos grasos en las células- $\beta$  pancreáticas, y por consiguiente vincula el metabolismo de la glucosa con el estado energético celular y con la secreción de insulina. Se ha mostrado que los secretagogos de la insulina elevan la concentración de malonil-CoA en las células- $\beta$  (Prentki y col., Diabetes, 45: 273 (1996)). Sin embargo, el tratamiento directo de la diabetes con inhibidores de la CPT-I dio como resultado toxicidades hepáticas y del miocardio basadas en el mecanismo. Los inhibidores de la MCD que inhiben la CPT-I a través del aumento de su inhibidor endógeno, el malonil-CoA, son por consiguiente más seguros y superiores, en comparación con los inhibidores de la CPT-I, para el tratamiento de las enfermedades diabéticas.

*Cánceres:* Se ha sugerido que el malonil-CoA es un mediador potencial de la citotoxicidad inducida por la inhibición de la sintasa de ácidos grasos en las células del cáncer de mama humanas y en los xenoinjertos (Pizer y col., Cancer Res., 60:213 (2000)). Se encontró que la inhibición de la sintasa de ácidos grasos usando el antibiótico antitumoral cerulenina o un análogo sintético C75 aumentaba marcadamente los niveles de malonil-CoA en las células de carcinoma de mama. Por otra parte, el inhibidor de la síntesis de ácidos grasos, TOFA (ácido 5-(tetradecil oxi)-2-furoico), que sólo inhibe a nivel de la acetil-CoA carboxilasa (ACC), no muestra ninguna actividad antitumoral, mientras que al mismo tiempo el nivel de malonil-CoA disminuye hasta el 60% del control. Se cree que el nivel aumentado de malonil-CoA es el responsable de la actividad antitumoral de estos inhibidores de la sintasa de ácidos grasos. Por consiguiente, la regulación de los niveles de malonil-CoA usando inhibidores de la MCD constituye una estrategia terapéutica valiosa para el tratamiento de las enfermedades cancerosas.

*Obesidad:* Se sugiere que el malonil-CoA puede desempeñar una función clave en la señalización del apetito en el cerebro a través de la inhibición de la vía del neuropéptido Y (Loftus y col., Science, 288: 2379(2000)). El tratamiento sistémico o intracerebroventricular de ratones con el inhibidor de la sintasa de ácidos grasos cerulenina o con C75 dio lugar a la inhibición de la alimentación y a una dramática pérdida de peso. Se encontró que el C75 inhibía la expresión del neuropéptido Y de señal profágica en el hipotálamo, y que actuaba de manera independiente de leptinas que parece estar mediada por el malonil-CoA. Por consiguiente, el control de los niveles de malonil-CoA a través de la inhibición de la MCD proporciona un enfoque novedoso para la profilaxis y el tratamiento de la obesidad.

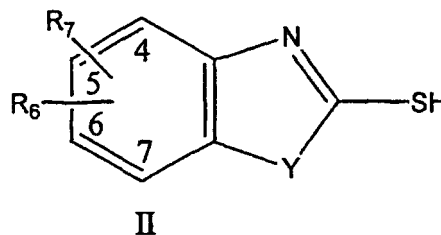
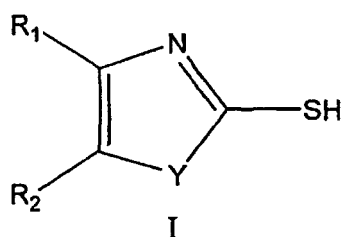
No se ha informado en la bibliografía el diseño de los inhibidores de la MCD para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, diabetes, cánceres u obesidad. Hemos encontrado ahora un nuevo uso para los compuestos que contienen tiazoles y oxazoles, cuyos miembros son inhibidores potentes de la MCD. Los compuestos probados, tanto *in vitro* como *in vivo*, inhiben las actividades de la malonil-CoA carboxilasa, y aumentan la concentración de malonil-CoA en el cuerpo. Además, a modo de ejemplo, los compuestos seleccionados inducen un incremento significativo en la oxidación de glucosa, en comparación con el control, en un ensayo de corazón de rata perfundido aislado (McNeill, Measurement of Cardiovascular Function, CRC Press, 1997). De manera ventajosa, los compuestos de preferencia tales como las entradas 1 y 5 de la Tabla 3, que son útiles en la presente invención, tienen efectos más profundos en el desplazamiento del metabolismo que los moduladores del metabolismo conocidos, tales como la ranolazina o la trimetazidina. Los compuestos útiles para esta invención y las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos son, por consiguiente, útiles en medicina, especialmente en la profilaxis, la gestión y el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares, la diabetes, los cánceres y la obesidad.

Además, estos compuestos son útiles también como una herramienta de diagnóstico para enfermedades asociadas con la deficiencia de MCD o con su mal funcionamiento.

### Resumen de la invención

La presente invención proporciona el uso de compuestos como los representados por las estructuras I y II, composiciones farmacéuticas que los contienen, para la profilaxis, la gestión y el tratamiento de enfermedades metabólicas y enfermedades moduladas por la inhibición de la MCD. Los compuestos divulgados en esta invención son útiles para la profilaxis, la gestión y el tratamiento de enfermedades que implican la vía del metabolismo de la glucosa/ácidos grasos regulada por el malonil-CoA. En particular, estos compuestos y las composiciones farmacéuticas que los contienen están indicados en la profilaxis, la gestión y el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, la diabetes, el cáncer y la obesidad.

Los compuestos útiles en la presente invención están representados por las siguientes estructuras:

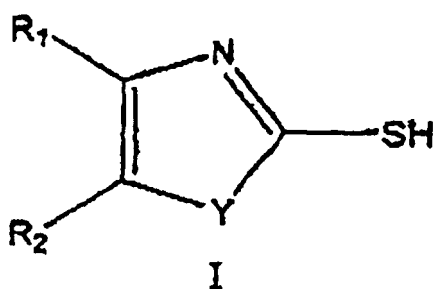


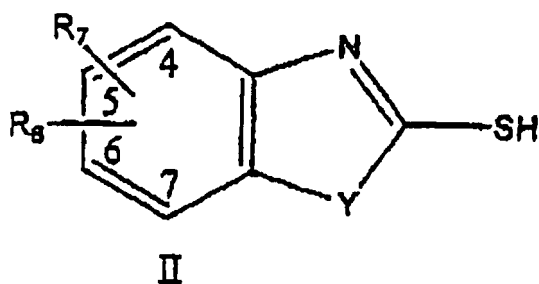
en las que Y, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se definen a continuación. También se incluyen dentro del ámbito de estos compuestos los correspondientes enantiómeros, diastereoisómeros, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables. Otros aspectos de esta invención resultarán evidentes a medida que progrese la descripción de esta invención. Por consiguiente, lo anterior simplemente resume ciertos aspectos de la invención y no intenta, ni debe interpretarse, de ninguna manera como limitante de la invención.

### Descripción detallada de la invención

La siguiente descripción detallada de la invención no intenta ser exhaustiva o limitar la invención a los detalles precisos dados a conocer. Se han elegido y descrito para explicar mejor los detalles de la invención a otros expertos en la técnica.

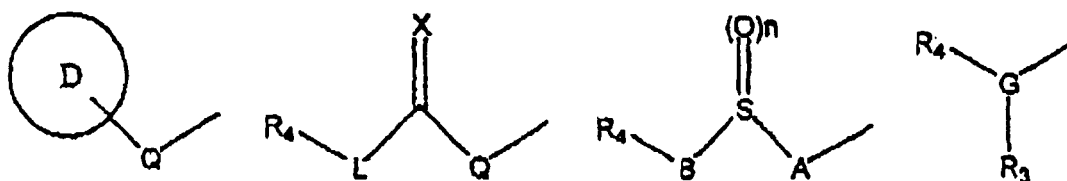
Los compuestos útiles en la presente invención están representados por las siguientes fórmulas:





en las que Y es S u O;

15  $R_1$  y  $R_2$  son diferentes, y cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  sustituido, alqueno  $C_1$ - $C_{12}$  sustituido, alquino  $C_1$ - $C_{12}$  sustituido, alquilamino  $C_1$ - $C_{12}$ , alquiltio  $C_1$ - $C_{12}$ , alcoxi  $C_1$ - $C_{12}$ ,  $-C(X)R_3$ ,  $-CR_{11}(V)R_{12}$ ,  $-CH_2CR_{11}(V)R_{12}$ ,  $-S(O)_nR_3$ ,  $-NR_4P(O)(R_5)_2$ ,  $-P(O)(R_5)_2$ , o un anillo monocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que contiene de cero a tres heteroátomos, en los que tales sustituyentes se eligen independientemente de  $R_9$ , o  $R_1$  o  $R_2$  es un grupo representado por una de las siguientes fórmulas estructurales:



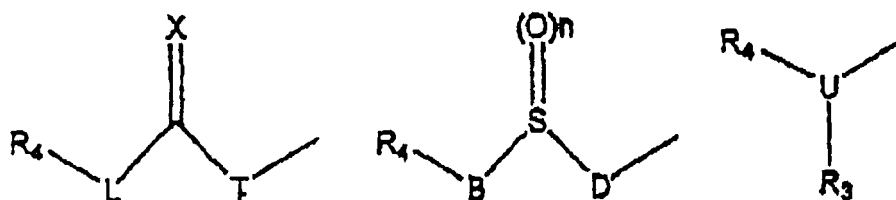
30 en las que el anillo D es un anillo monocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que contiene de cero a tres heteroátomos, en el que tales sustituyentes se eligen independientemente de  $R_9$ , y  $R_3$  y  $R_4$ , tomados juntos pueden formar un anillo monocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que contiene de cero a tres heteroátomos, en el que tales sustituyentes se eligen independientemente de  $R_9$ ;

35  $R_3$  es hidrógeno, hidroxilo, alquilo  $C_1$ - $C_{12}$ , alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  sustituido, alquilamino, arilo, heteroarilo, alcoxi  $C_1$ - $C_{12}$ , alcoxi  $C_1$ - $C_{12}$  sustituido, o un anillo monocíclico de 3-7 miembros que contiene de cero a tres heteroátomos, en los que tales sustituyentes se eligen independientemente de  $R_9$ ;

40  $R_4$  es hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_{12}$ , alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o un anillo monocíclico de 3-7 miembros que contiene de cero a tres heteroátomos, en los que tales sustituyentes se eligen independientemente de  $R_9$ ;

45  $R_5$  es hidrógeno, hidroxilo, alquilo  $C_1$ - $C_{12}$ , alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  sustituido, alquilamino, arilo, heteroarilo, o un anillo monocíclico de 3-7 miembros que contiene de cero a tres heteroátomos, en los que tales sustituyentes se eligen independientemente de  $R_9$ ;

50  $R_6$  es halógeno, ciano, alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  sustituido, alqueno  $C_1$ - $C_{12}$  sustituido, alquino  $C_1$ - $C_{12}$  sustituido, alquilamino  $C_1$ - $C_{12}$ , alquiltio  $C_1$ - $C_{12}$ , alcoxi  $C_1$ - $C_{12}$ ,  $-CR_{11}(V)R_{12}$ ,  $-CH_2CR_{11}(V)R_{12}$ ,  $-S(O)_nR_3$ ,  $-NR_4P(O)(R_5)_2$ ,  $-P(O)(R_5)_2$ , o un grupo representado por una de las siguientes fórmulas estructurales:



60 en las que  $R_3$  y  $R_4$ , tomados juntos pueden formar un anillo monocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que contiene de cero a tres heteroátomos, en el que tales sustituyentes se eligen independientemente de  $R_9$ ;

65  $R_7$  es hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_{12}$ , alcoxi  $C_1$ - $C_{12}$ , halógeno, ciano,  $SO_2R_4$ , o  $SO_2NR_4R_5$ ; o  $R_7$  y  $R_6$  tomados juntos pueden formar un anillo condensado de 5-7 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos sustituidos, en el que tales sustituyentes se seleccionan de  $R_9$ ;

$R_8$  es alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  o bencilo;

## ES 2 330 417 T3

5  $R_9$  es hidrógeno, halógeno,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CN})_2$ ,  $-\text{C}(\text{CN})_3$ ,  $-\text{CHR}_{10}\text{R}_{11}$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-(\text{CF}_2)_m\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ ,  $-\text{CF}(\text{CF}_3)_2$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ , alquilamino  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ , alquilsulfanilo  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ , fenilo, naftilo, antrilo, alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ,  $\text{C}(\text{X})\text{R}_{10}$ ,  $-\text{CR}_{11}(\text{V})\text{R}_{12}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CR}_{11}(\text{V})\text{R}_{12}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_{12}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHMe}(\text{OH})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}(2\text{-tiazolilo})$ ,  $-(4\text{-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilideno})$ , tetrazolilo,  $-\text{CH}_2(1,1\text{-dioxo-1}\lambda^6\text{-tiomorfolin-4-ilo})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{NO}_2$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{12}$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{11})\text{R}_{12}$ ,  $-\text{NR}_{11}\text{P}(\text{O})\text{OR}_{12}$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}_{11}\text{R}_{12})$ , o un anillo monocíclico de 3-7 miembros que contiene de cero a tres heteroátomos;

10  $R_{10}$  es hidroxilo, amino, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  sustituido, cicloalquilo, alquilamino, alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ , heterociclilo, arilo, o heteroarilo;

15  $R_{11}$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  sustituido, heterociclilo, heteroarilo, o arilo;

20  $R_{12}$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  sustituido, heterociclilo, heteroarilo, o arilo;

25 A es un enlace,  $-\text{NR}_4-$ , o  $-\text{CR}_4\text{R}_5-$ ;

B es un enlace,  $-\text{NR}_4-$ ,  $-\text{CR}_4\text{H}$ ,  $-\text{CR}_4(\text{OH})-$  o  $-\text{CR}_4\text{R}_5-$ ;

30 G es  $-\text{CH}(\text{CH}_2)_m-$ ,  $>\text{C}=\text{CH}-$ , o  $-\text{N}(\text{CH}_2)_m$ ;

L es un enlace,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{NR}_5-$ ,  $-\text{CR}_4\text{H}$ ,  $-\text{CR}_4(\text{OH})-$ ,  $-\text{CR}_4\text{R}_5-$ , o  $-\text{NHNHR}_5-$ ;

35 Q es un enlace,  $-\text{NR}_4-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{O}-$  o  $-\text{CR}_4\text{R}_5-$ ;

40 X es O, S,  $\text{NR}_4$ ,  $\text{NOR}_4$ ,  $\text{NCN}$ ,  $\text{NNO}_2$ ,  $\text{CR}_{11}\text{NO}_2$ ,  $\text{CR}_{11}\text{CN}$ ,  $\text{C}(\text{CN})_2$ ,  $\text{CR}_{11}\text{R}_{12}$ , o  $\text{N-NR}_{11}\text{R}_{12}$ ;

T es un enlace,  $-\text{NR}_8-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$ ,  $-\text{O}-$  o  $-\text{CR}_4\text{R}_5-$ ;

45 D es un enlace,  $-\text{NR}_8-$  o  $-\text{CR}_4\text{R}_5-$ ;

50 U es  $-\text{CH}(\text{CH}_2)_m-$ ,  $>\text{C}=\text{CH}-$ , o  $-\text{N}(\text{CH}_2)_m$ ;

V es  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ , o  $-\text{CN}$ ;

55 m es cero, uno, dos o tres;

n es uno o dos;

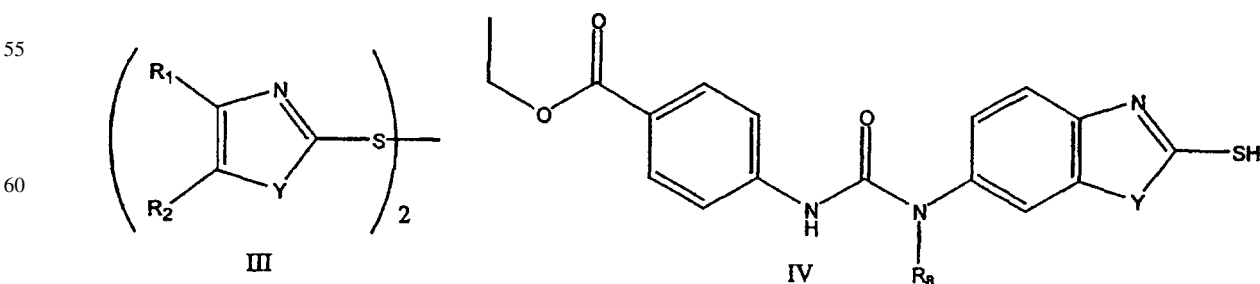
60 cada heteroátomo es independientemente O, N o S;

los grupos alquilamino, alquiltio, y alcoxi en  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$  y  $\text{R}_7$  están opcionalmente sustituidos con carboxi, hidroxilo, alcoxi, ciano, nitro, carbonilo, arilo, heteroarilo, carboxialquilo, mercapto, amino, amido, ureido, carbamoilo, sulfonamido, sulfamido o halógeno;

45 los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, nitro, halo, haloalquilo, o mercapto;

50 sus enantiómeros, diastereoisómeros o tautómeros correspondientes, o una sal farmacéuticamente aceptable, o una de sus amidas o ésteres biohidrolizables en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

55 Como se describió anteriormente, los compuestos útiles en esta invención pueden proporcionarse como profármacos, de los cuales los siguientes sirven como ejemplos:

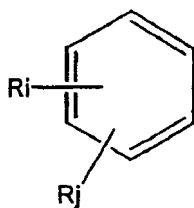


65 en los que la estructura III describe un enlace disulfuro, que se convierte *in vivo* en la forma activa, es decir, la estructura I. La estructura IV describe un etiléster, que se convierte en el ácido correspondiente, es decir, la forma  $-\text{CO}_2\text{H}$  *in vivo*.

## ES 2 330 417 T3

El experto en la técnica apreciará que la denominación:

5



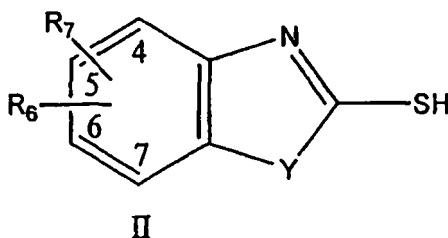
10

describe la colocación de los sustituyentes  $R_i$  y  $R_j$  en cualquier posición disponible en el anillo y en cualquier posición uno con respecto al otro, y que las posiciones relativas de  $R_i$  y  $R_j$  en la denominación anterior no implican nada más que su posición en el anillo. Esta convención se usa a lo largo de esta memoria descriptiva para describir los radicales que pueden colocarse en cualquier valencia disponible, sin otra implicación.

15

Además, con relación a la nomenclatura en el presente documento, los compuestos explícitamente nombrados se nombran por lo general según las convenciones de la IUPAC, pero los compuestos que se describen estructuralmente usan la siguiente numeración de anillo independientemente de la convención de la IUPAC o los heteroátomos presentes en el anillo:

20

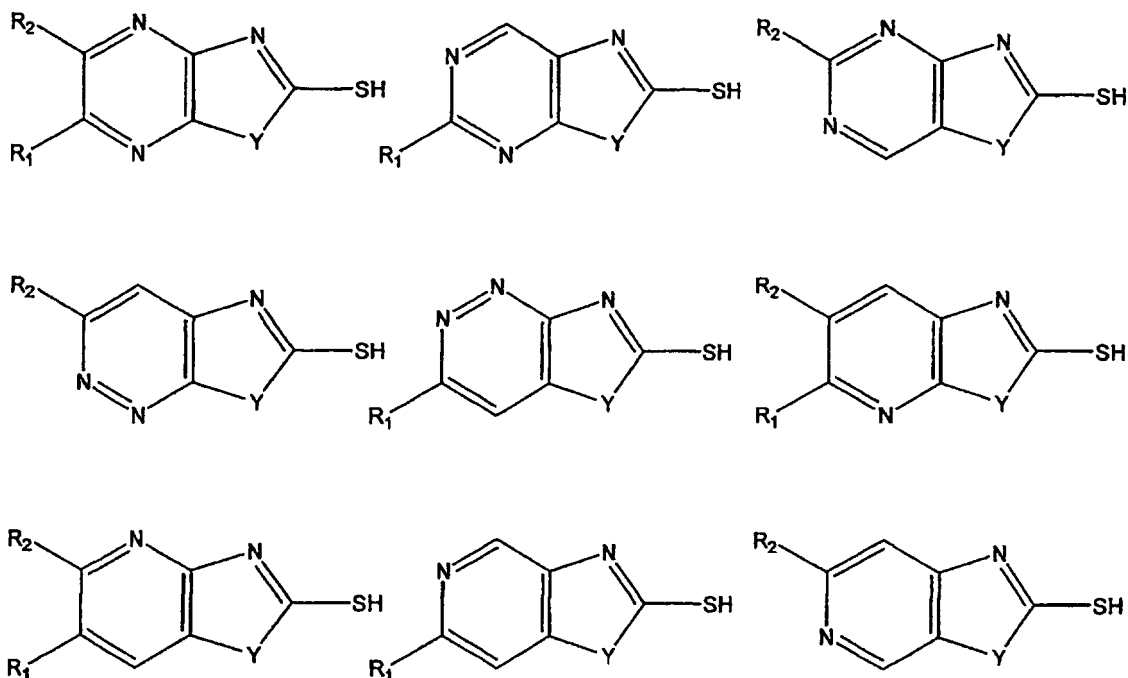


25

30

Por consiguiente, si los compuestos contienen heteroátomos, tales como N, por ejemplo, en la parte del anillo de 6 miembros, los radicales unidos a esa parte del anillo se describen por la numeración que se mostró anteriormente. Por consiguiente, para estos heterociclos de ejemplo:

35



40

45

50

55

60

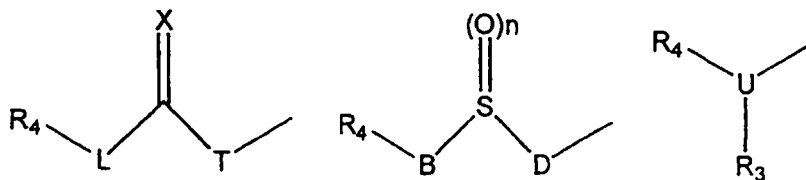
65

Se aplica la convención de numeración descrita anteriormente, y se describe usualmente con referencia a la "estructura II", excepto donde los compuestos se nombran de manera explícita.

## ES 2 330 417 T3

Existen varias formas de realización de preferencia de la presente invención. Una de tales formas de realización de preferencia es que Y en las estructuras I y II es S. Otra de tales formas de realización de preferencia es que R<sub>6</sub> se selecciona de -CR<sub>11</sub>MR<sub>12</sub> o -CH<sub>2</sub>CR<sub>11</sub>(V)R<sub>12</sub>, en el que V es -OH o -CN. Otros R<sub>6</sub> particularmente de preferencia son: -P(O)(OR<sub>4</sub>)R<sub>3</sub>, -P(O)(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, o un grupo de las siguientes fórmulas:

5

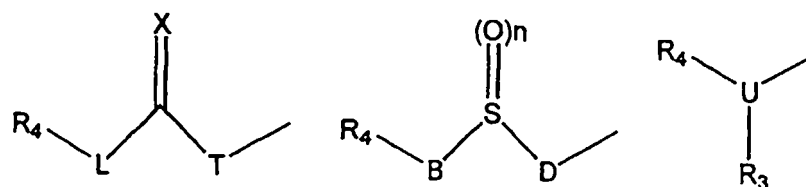


10

15

Una forma de realización muy de preferencia es que R<sub>7</sub> es hidrógeno, y R<sub>6</sub> está unido a la posición 5- ó a la posición 6- de la estructura II, y se selecciona de un grupo de las siguientes fórmulas:

20

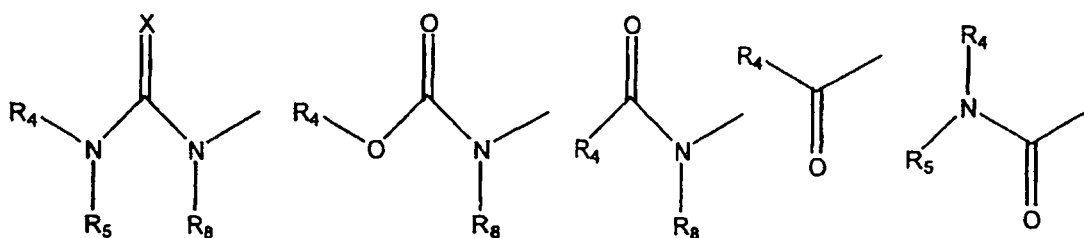


25

30

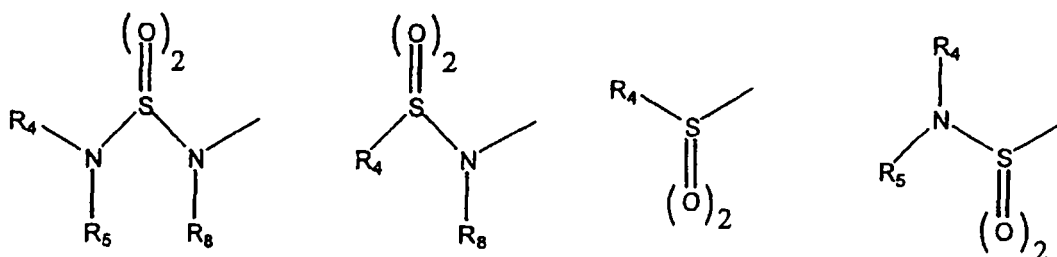
Una forma de realización particularmente muy de preferencia es que R<sub>6</sub> se selecciona de un grupo de las siguientes fórmulas:

35



40

45



50

55

en las que X es O o S.

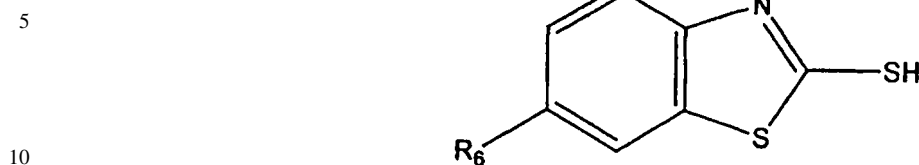
60

Una forma de realización excepcionalmente muy de preferencia es que en las fórmulas anteriores, que están unidas a la posición 6 de II, R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido, heteroarilo R<sub>9</sub>-sustituido, o fenilo R<sub>9</sub>-sustituido, y R<sub>9</sub> se selecciona de -CN, -C(O)CF<sub>3</sub>, -S(O)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>F, -CH(OH)CF<sub>3</sub>, -N(CN)<sub>2</sub>, -C(CN)<sub>3</sub>, -CHR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido, -CF<sub>3</sub>, -(CF<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> sustituido, -C(X)R<sub>10</sub>, -CR<sub>11</sub>(V)R<sub>12</sub>, -CH<sub>2</sub>CR<sub>11</sub>(V)R<sub>12</sub>, -S(O)<sub>n</sub>R<sub>12</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHMe(OH), -S(O)<sub>2</sub>NH(2-tiazolil), -(4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilideno), tetrazolilo, -CH<sub>2</sub>(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-il), -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub> -P(O)(OR<sub>11</sub>)R<sub>12</sub>, -NR<sub>11</sub>P(O)OR<sub>12</sub>, -P(O)(NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>), o heteroarilo de 5 miembros.

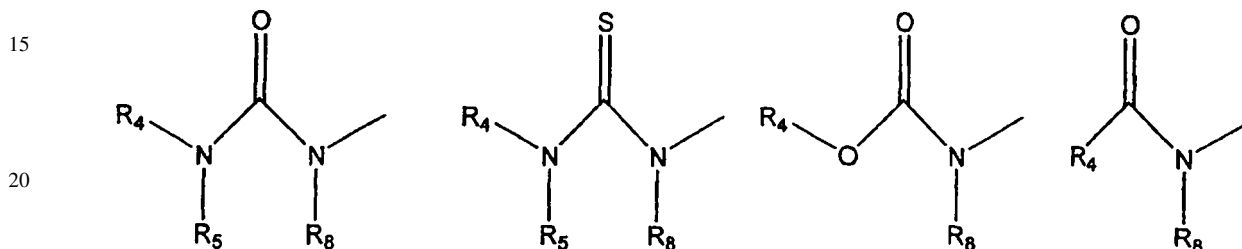
65

## ES 2 330 417 T3

La forma de realización de más preferencia de la presente invención es el uso de los compuestos seleccionados de la siguiente fórmula:



en la que el  $R_6$  de más preferencia se selecciona de:



25 y el  $R_8$  de mayor preferencia se selecciona de alquilo  $C_1-C_{12}$  o  $-CH_2$  (fenilo sustituido), y el  $R_4$  de mayor preferencia se selecciona de alquilo  $C_1-C_{12}$  sustituido, heteroarilo  $R_9$ -sustituido, o fenilo  $R_9$ -sustituido, en particular fenilo  $p$ - $R_9$ -sustituido, y el  $R_9$  de mayor preferencia se selecciona de  $-CN$ ,  $-C(O)CF_3$ ,  $-S(O)_nCF_3$ ,  $-C(O)CH_2F$ ,  $-CH(OH)CF_3$ ,  $-N(CN)_2$ ,  $-C(CN)_3$ ,  $-CHR_{10}R_{11}$ , alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquilo  $C_1-C_{12}$  sustituido,  $-CF_3$ ,  $-(CF_2)_mCF_3$ ,  $-CH(CF_3)_2$ ,  $-CF(CF_3)_2$ ,  $-SO_3H$ , alcoxi  $C_2-C_{12}$ , alcoxi  $C_2-C_{12}$  sustituido,  $-C(X)R_{10}$ ,  $-CR_{11}(V)R_{12}$ ,  $-CH_2CR_{11}(V)R_{12}$ ,  $-S(O)_nR_{12}$ ,  $-S(O)_2NHMe(OH)$ ,  $-S(O)_2NH(2$ -tiazolil),  $-(4$ -oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilideno), tetrazolilo,  $-CH_2(1,1$ -dioxo-1 $\lambda^6$ -tiomorfolin-4-il),  $-S(O)_2CH_2NO_2$ ,  $-S(O)_2CH_2S(O)_2R_{12}$ ,  $-P(O)(OR_{11})R_{12}$ ,  $-NR_{11}P(O)OR_{12}$ ,  $-P(O)(NR_{11}R_{12})$ , o heteroarilo de 5 miembros.

30

### Composiciones

35 Las composiciones de la presente invención comprenden:

- 40
- (a) una cantidad segura y terapéuticamente eficaz de un compuesto I o II inhibidor de la MCD, su correspondiente enantiómero, diastereoisómero o tautómero, o sal farmacéuticamente aceptable, o uno de sus profármacos; y
  - (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Tal como se analizó anteriormente, muchas enfermedades pueden mediarse por medio de un tratamiento relacionado con la MCD. Por consiguiente, los compuestos útiles en esta invención pueden formularse en composiciones farmacéuticas para uso en la profilaxis, la gestión y el tratamiento de estas afecciones. Se usan técnicas convencionales de formulación farmacéutica, tales como las dadas a conocer en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA.

50 Una "cantidad segura y terapéuticamente eficaz" de un compuesto útil en la presente invención es una cantidad que es eficaz, para inhibir la MCD en el sitio o sitios de actividad, en un sujeto, un tejido o una célula y, de preferencia en un animal, de más preferencia en un mamífero, sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación o respuesta alérgica), que guarde una relación beneficio/riesgo razonable, cuando se usa en la manera propia de esta invención. La "cantidad segura y terapéuticamente eficaz" específica variará obviamente con factores tales como

55 la afección particular que se está tratando, la condición física del paciente, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (si hay alguna), la forma de dosificación específica a usar, el vehículo utilizado, la solubilidad del compuesto en la misma, y el régimen de dosificación deseado para la composición.

60 Además del compuesto útil seleccionado para la presente invención, las composiciones de la presente invención contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en el presente documento, significa uno o más diluyentes de relleno sólidos o líquidos, o sustancias de encapsulamiento compatibles, que son adecuados para la administración a un mamífero. El término "compatible", como se usa en el presente documento, significa que los componentes de la composición son capaces de mezclarse con el compuesto sujeto de la invención, y entre ellos, de forma que no haya ninguna interacción que reduzca sustancialmente

65 la eficacia farmacéutica de la invención en situaciones de uso normales. Los vehículos farmacéuticamente aceptables deben tener, por supuesto, una pureza suficientemente elevada y una toxicidad suficientemente baja que los haga adecuados para la administración, de preferencia a un animal, de preferencia a un mamífero que se está tratando.

## ES 2 330 417 T3

Algunos ejemplos de sustancias que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables o componentes de los mismos son los azúcares, tales como la lactosa, la glucosa y la sacarosa; los almidones, tales como el almidón de maíz y el almidón de patata; la celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, y metilcelulosa; tragacanto en polvo, malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tales como el ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales, tales como el aceite de cacahuete, el aceite de semilla de algodón, el aceite de sésamo, el aceite de oliva, el aceite de maíz y el aceite de teobroma; polioles tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ácido alginico; emulsivos, tales como TWEEN; agentes humectantes, tales como laurilsulfato de sodio; agentes colorantes; agentes aromatizantes; agentes formadores de comprimidos, estabilizadores; antioxidantes; conservantes; agua apirogénica, disolución salina isotónica; y disoluciones tamponadas con fosfato.

La elección de un vehículo farmacéuticamente aceptable a utilizar conjuntamente con el compuesto sujeto de esta invención está determinada básicamente por la forma en la que el compuesto va a administrarse.

Si el compuesto sujeto de la invención va a inyectarse, el vehículo farmacéuticamente aceptable de preferencia es la disolución salina fisiológica estéril, con un agente de suspensión compatible con la sangre, cuyo pH se ha ajustado hasta aproximadamente 7,4. En particular, los vehículos farmacéuticamente aceptables para la administración sistémica incluyen los azúcares, almidones, celulosa y sus derivados, malta, gelatina, talco, sulfato de calcio, aceites vegetales, aceites sintéticos, polioles, ácido alginico, disoluciones tamponadas con fosfato, emulsivos, disolución salina isotónica y agua apirogénica. Los vehículos de preferencia para la administración parenteral incluyen el propilenglicol, oleato de etilo, pirrolidona, etanol y aceite de sésamo. De preferencia, en las composiciones para administración parenteral, el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende al menos aproximadamente el 90% en peso de la composición total.

Las composiciones de esta invención se proporcionan de preferencia en forma de monodosis. Como se utiliza en la presente invención, una "forma de monodosis" es una composición de esta invención que contiene una cantidad de un compuesto que es adecuada para la administración a un animal, de preferencia un sujeto mamífero, en una única dosis, de acuerdo a las buenas prácticas médicas. (No obstante, la preparación de una forma de monodosis o de dosis única no implica que la forma de dosificación se administre una vez por día o una vez por curso de tratamiento. Se contempla la posibilidad de que tales formas de dosificación se administren una, dos o tres o más veces por día, y se espera que se administren más de una vez a lo largo del curso de la terapia, aunque no se excluye específicamente una única administración. El experto en la técnica reconocerá que la formulación no contempla específicamente el curso del tratamiento en su totalidad, y tales decisiones se dejan para los especialistas en la técnica del tratamiento más que de la formulación.) Estas composiciones de preferencia contienen desde aproximadamente 5 mg (miligramos), de más preferencia desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1000 mg, de más preferencia hasta aproximadamente 500 mg, de mayor preferencia hasta aproximadamente 300 mg, del compuesto seleccionado.

Las composiciones útiles para esta invención pueden estar en cualquiera de una diversidad de formas, adecuadas (por ejemplo) para la administración oral, nasal, rectal, tópica (incluida la administración transdérmica), ocular, intracerebelar, intravenosa, intramuscular o parenteral. (El experto en la técnica apreciará que las composiciones orales y nasales comprenden composiciones que se administran por inhalación, y que se preparan usando procedimientos disponibles.) Dependiendo de la ruta de administración particular deseada, puede usarse una diversidad de vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Estos incluyen los rellenos sólidos o líquidos, diluyentes, hidrotropos, agentes de superficie activa y sustancias de encapsulamiento. Pueden incluirse materiales farmacéuticamente activos opcionales, que no interfieren sustancialmente con la actividad inhibidora del compuesto. La cantidad de vehículo utilizada conjuntamente con el compuesto es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para su administración por monodosis del compuesto. Las técnicas y composiciones para preparar formas de dosificación útiles en los procedimientos de esta invención se describen en las siguientes referencias, todas incorporadas por referencia en el presente documento: Modern Pharmaceutics, Capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, editors 1979); Lieberman y col., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1981); y Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 2ª edición (1976).

Pueden usarse diversas formas de dosificación orales, incluyendo formas sólidas tales como los comprimidos, las cápsulas, los granulados y los polvos a granel. Estas formas orales comprenden una cantidad segura y eficaz, usualmente al menos aproximadamente 5%, y de preferencia desde aproximadamente 25% hasta aproximadamente 50% del compuesto. Los comprimidos pueden ser comprimidos, triturados de comprimidos, pueden tener recubrimiento entérico, recubrimiento de azúcar, recubrimiento de película, o multicomprimidos, que contienen ligantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, agentes colorantes, aromatizantes, agentes inductores de flujo y agentes fundentes adecuados. Las formas de dosificación oral líquidas incluyen las disoluciones, emulsiones y suspensiones acuosas, las disoluciones y/o suspensiones acuosas reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, y las preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes, que contienen disolventes, conservantes, agentes emulsivos, agentes de suspensión, agentes fundentes, agentes colorantes y agentes aromatizantes adecuados.

El vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para la preparación de las formas de monodosis para administración oral es bien conocido en la técnica. Los comprimidos típicamente comprenden adyuvantes farmacéuticamente compatibles convencionales como diluyentes inertes, tales como el carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa; ligantes tales como almidón, gelatina y sacarosa; disgregantes tales como almidón, ácido alginico y croscarmelosa; lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Pueden usarse deslizantes tales como el dióxido de silicio para mejorar las características de flujo de la mezcla en polvo. Para la apariencia, pueden

## ES 2 330 417 T3

añadirse agentes colorantes tales como los colorantes FD&C. Los agentes edulcorantes y aromatizantes, tales como aspartamo, sacarina, mentol, menta y los sabores a frutas, son adyuvantes útiles en los comprimidos masticables. Las cápsulas típicamente comprenden uno o más de los diluyentes sólidos divulgados anteriormente. La selección de componentes del vehículo depende de consideraciones secundarias como el sabor, el coste y la estabilidad en almacenamiento, que no son críticas para los propósitos de la presente invención, y pueden prepararse fácilmente por una persona experta en la técnica.

Las composiciones orales también incluyen disoluciones, emulsiones, suspensiones líquidas y similares. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de tales composiciones son bien conocidos en la técnica. Los componentes típicos de los vehículos para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, AVICEL RC-591, tragacanto y alginato sódico; los típicos agentes humectantes incluyen la lecitina y el polisorbato 80; y los conservantes típicos incluyen el metilparabeno y el benzoato de sodio. Las composiciones líquidas orales pueden contener también uno o más componentes tales como los edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes descritos anteriormente.

Tales composiciones pueden recubrirse también mediante procedimientos convencionales, típicamente con recubrimientos dependientes del pH o del tiempo, de forma tal que el compuesto sujeto de la invención se libera en el tracto gastrointestinal en la proximidad de la aplicación tópica deseada, o a diferentes intervalos de tiempo para extender la acción deseada. Tales formas farmacéuticas típicamente incluyen, pero no se limitan a, uno o más de ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, recubrimientos de Eudragit, ceras y goma laca.

Las composiciones de la presente invención pueden incluir opcionalmente otros fármacos activos.

Otras composiciones útiles para alcanzar la administración sistémica de los compuestos sujetos de la presente invención incluyen las formas de dosificación sublingual, bucal y nasal. Tales composiciones típicamente comprenden una o más sustancias de relleno solubles tales como la sacarosa, el sorbitol y el manitol; y ligantes tales como la goma arábiga, la celulosa microcristalina, la carboximetilcelulosa y la hidroxipropilmetilcelulosa. También pueden incluirse los deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes aromatizantes descritos anteriormente.

Las composiciones de esta invención también pueden administrarse tópicamente a un sujeto, por ejemplo, por medio de aplicación directa o extendiendo la composición sobre el tejido epidérmico o epitelial del sujeto, o por vía transdérmica por medio de un "parche". Tales composiciones incluyen, por ejemplo, las lociones, cremas, disoluciones, geles y los sólidos. Estas composiciones tópicas de preferencia comprenden una cantidad segura y eficaz, usualmente al menos aproximadamente el 0,1%, y de preferencia desde aproximadamente el 1% hasta aproximadamente el 5% del compuesto. Los vehículos adecuados para la administración tópica permanecen de preferencia sobre la piel como una película continua, y resisten la eliminación por la transpiración o la inmersión en agua. Generalmente, el vehículo es de naturaleza orgánica y es capaz de tener el compuesto disperso o disuelto en el mismo. El vehículo puede incluir emolientes, emulsivos, agentes espesantes, disolventes y similares, farmacéuticamente aceptables.

### *Procedimientos de administración*

Los compuestos y composiciones útiles en esta invención pueden administrarse por vía tópica o sistémica. La aplicación sistémica incluye cualquier procedimiento para introducir el compuesto en los tejidos corporales, por ejemplo, la administración intraarticular, intratecal, epidural, intramuscular, transdérmica, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, sublingual, la inhalación, la administración rectal u oral. Los compuestos útiles en la presente invención se administran de preferencia por vía oral.

La dosis específica del compuesto a administrar, así como la duración del tratamiento debe ser individualizada por los médicos a cargo del tratamiento. Típicamente, para un ser humano adulto (que pese aproximadamente 70 kilogramos), se administrarán desde aproximadamente 5 mg, de preferencia desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 3000 mg, de más preferencia hasta aproximadamente 1000 mg, de más preferencia hasta aproximadamente 300 mg del compuesto seleccionado por día. Se entiende que estos intervalos de dosificación son sólo a modo de ejemplo, y que la administración diaria puede ajustarse dependiendo de los factores presentados anteriormente.

En todo lo precedente, por supuesto, los compuestos útiles en la presente invención pueden administrarse solos o como mezclas, y las composiciones pueden incluir además otros fármacos o excipientes según sea adecuado para la indicación. Por ejemplo, en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, se contempla claramente que la invención puede usarse conjuntamente con bloqueadores beta, antagonistas del calcio, inhibidores de la ACE, diuréticos, inhibidores del receptor de la angiotensina, o fármacos o terapias cardiovasculares conocidos. Por consiguiente, en este ejemplo, los compuestos o composiciones útiles en esta invención son útiles cuando se dosifican junto con otros principios activos, y pueden combinarse en una forma o composición de monodosis.

Estas composiciones pueden administrarse también en la forma de sistemas de administración de liposomas, tales como las vesículas unilaminares pequeñas, las vesículas unilaminares grandes, y las vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como el colesterol, la estearilamina o las fosfatidilcolinas.

## Definiciones

Según se utiliza en el presente documento, “alquilo” significa un sustituyente alcano, alqueno o alquino de cadena lineal que contiene sólo carbono e hidrógeno, tal como el metilo, etilo, butilo, pentilo, heptilo y similares. Los grupos alquilo pueden estar saturados o insaturados (es decir, contener enlaces  $-C=C-$  o  $-C\equiv C-$ ), en una o varias posiciones. Cuando se prefiere un grado de insaturación específico, dicho sustituyente se denomina “alquenoil” o “alquinilo”, indicando sustituyentes que contienen respectivamente enlaces  $-C=C-$  o  $-C\equiv C-$ . El número de carbonos puede indicarse como “alquilo  $C_i-C_j$ ” en el que  $i$  y  $j$  se refieren respectivamente al número mínimo y máximo de átomos de carbono. Típicamente, los grupos alquilo comprenderán de 1 a 12 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 10 y de más preferencia de 2 a 8 átomos de carbono.

Según se utiliza en el presente documento, “alquilo sustituido” significa un sustituyente hidrocarburo, que es lineal, cíclico o ramificado, en el que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por carboxi, hidroxilo, alcoxi, ciano, nitro, carbonilo, arilo, carboxialquilo, mercapto, amino, amido, ureido, carbamoilo, sulfonamido, sulfamido, o halógeno. Los espaciadores alquilo (es decir, la porción que es alquilo) de los alquilo sustituidos de preferencia tienen desde 1 hasta aproximadamente 5 carbonos, y pueden ser ramificados o lineales, y pueden incluir sustituyentes cíclicos, como parte o la totalidad de su estructura. Los ejemplos de preferencia de “alquilo sustituido” incluyen 4-carboxibutilo, piridin-2-il-metilo y 1,3-tiazol-2-il-metilo, bencilo, fenetilo, y trifluorometilo. El término “alquilo sustituido” puede combinarse con otros términos aceptados en la técnica. Por ejemplo, “alcoxi sustituido” significa alcoxi tal y como se entiende en la técnica, en el que la porción alquílica del sustituyente está sustituida.

Según se utiliza en el presente documento, “alquilo ramificado” significa una subserie de “alquilo”, y por consiguiente es un sustituyente hidrocarburo, que está ramificado. Los alquilo ramificados de preferencia tienen desde 3 hasta 12 carbonos, y pueden incluir cicloalquilo en su estructura. Los ejemplos de alquilo ramificados incluyen isopropanol, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo, ciclopentilmetilo y similares. El término “alquilo ramificado” puede combinarse con otros términos aceptados en la técnica. Por ejemplo, “alcoxi ramificado” significa alcoxi, tal y como se entiende en la técnica, en el que la porción alquílica del sustituyente está ramificada.

Según se utiliza en el presente documento, “cicloalquilo” es un sustituyente hidrocarburo que es cíclico, y que puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por carboxi, hidroxilo, alcoxi, ciano, nitro, carbonilo, arilo, carboxialquilo, mercapto, amino, amido, ureido, carbamoilo, sulfonamido, sulfamido o halógeno. Los alquilo cíclicos de preferencia tienen desde 3 hasta aproximadamente 7 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen el ciclopropilo, ciclopentilo, 4-fluoro-ciclohexilo, 2,3-dihidroxiciclopentilo, y similares.

Según se utiliza en el presente documento, “alquilenilo” es un dirradical alquilo, es decir, un alquilo que tiene valencias abiertas en dos átomos de carbono diferentes. Por consiguiente, “(alquilenilo) $R_i$ ” es un dirradical alquilo unido a un carbono y que tiene un sustituyente  $R_i$  unido a otro carbono, que puede estar a uno o más carbonos de distancia del punto de unión. El alquilenilo puede ser lineal, ramificado o cíclico. Los ejemplos de alquilenilo incluyen  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-(ciclohexilo)-$ , y similares.

Según se utiliza en el presente documento, “arilo” es un radical aromático, es decir, se aplica la regla de Hückel de  $4n + 2$ , sustituido o no sustituido, que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo), que puede contener desde cero hasta 4 heteroátomos. Por consiguiente, el término “heteroarilo” claramente está contemplado en el término “arilo”. El arilo carbocíclico de preferencia es el fenilo. Los heterociclos monocíclicos, es decir, heteroarilos, de preferencia, son anillos de 5 ó 6 miembros. De preferencia, donde el término “arilo” representa un heterociclo aromático, se denomina “heteroarilo” o “heteroaromático”, y tiene uno o más heteroátomos. La cantidad de preferencia de tales heteroátomos es de uno a tres átomos de N y, de preferencia, cuando el “heteroarilo” es un heterociclo de cinco miembros, tiene de uno a dos heteroátomos seleccionados de O, N o S. Por consiguiente, los heterociclos de preferencia tienen hasta tres, de más preferencia dos o menos, heteroátomos presentes en el anillo aromático. El experto en la técnica reconocerá que entre los heteroarilos, están ambos anillos, de cinco y seis miembros. Los ejemplos de “heteroarilo” incluyen: tienilo, piridilo, pirimidilo, piridazilo, furilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, triazinilo, triazolilo, tiadiazolilo, y otros que serán reconocidos por el experto en la técnica. En esta definición, se contempla claramente que la sustitución en el anillo arilo está dentro del alcance de esta invención. Si hay sustitución, el radical se denomina “arilo sustituido”. De preferencia de uno a tres, de más preferencia uno o dos, y de mayor preferencia un sustituyente está unido al anillo del arilo. Aunque muchos sustituyentes serán útiles, los sustituyentes de preferencia incluyen los que se encuentran comúnmente en los compuestos arilo, tales como alquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, nitro, halo, haloalquilo, mercapto y similares. Tales sustituyentes se preparan usando procedimientos conocidos. Estos sustituyentes pueden estar unidos en diversas posiciones del anillo arilo, y en el que es de preferencia una posición determinada, tal posición se indica mediante “*o,m,p*- $R_i$ -arilo”. Por consiguiente, si el sustituyente  $R_i$  está unido en la posición para del arilo, esto se indica como “arilo *p*- $R_i$  sustituido”.

Según se utiliza en el presente documento, “amida” incluye tanto  $RNR'CO-$  (en el caso de  $R =$  alquilo, alcamino-carbonilo-) como  $RCO-NR'-$  (en el caso de  $R =$  alquilo, alquilcarbonilamino-).

Según se utiliza en el presente documento, “éster” incluye tanto  $ROCO-$  (en el caso de  $R =$  alquilo, alcoxycarbonilo-) como  $RCOO-$  (en el caso de  $R =$  alquilo, alquilcarboniloxi-).

## ES 2 330 417 T3

Según se utiliza en el presente documento, “halógeno” es un radical de átomo de cloro, bromo, flúor o yodo. Cloro, bromo y flúor son los halógenos de preferencia. El término “halógeno” también contempla términos denominados algunas veces “halo” o “haluro”.

5 Según se utiliza en el presente documento, “alquilamino” es un radical amina en el que al menos un átomo de hidrógeno en el nitrógeno se ha reemplazado con un alquilo. Los ejemplos de preferencia incluyen etilamino, butilamino, isopropilamino, y similares. El componente alquilo puede ser lineal, ramificado, cíclico, sustituido, saturado o insaturado.

10 Según se utiliza en el presente documento, “alquilsulfanilo” es un radical tiol en el que el átomo de hidrógeno en el azufre se ha reemplazado con un alquilo. Los ejemplos de preferencia incluyen etilsulfanilo, butilsulfanilo, isopropilsulfanilo, y similares. El componente alquilo puede ser lineal, ramificado, cíclico, sustituido, saturado o insaturado.

15 Según se utiliza en el presente documento, “alcoxi” es un radical hidroxilo en el que el átomo de hidrógeno en el oxígeno se ha reemplazado con un alquilo. Los ejemplos de preferencia incluyen etoxi, butoxi, benciloxi, y similares. El componente alquilo puede ser lineal, ramificado, cíclico, sustituido, saturado o insaturado.

20 Según se utiliza en el presente documento, “heterociclo(s)” significa sistemas de anillos, de preferencia de 3-7 miembros, que están saturados o insaturados, y no son aromáticos. Estos pueden estar sustituidos o no sustituidos, y están unidos a otras partes de la molécula a través de cualquier valencia disponible, de preferencia cualquier carbono o nitrógeno disponible. Los heterociclos de más preferencia son de 5 ó 6 miembros. En los heterociclos monocíclicos de seis miembros, el heteroátomo o heteroátomos son desde uno hasta tres de O, S o N, y cuando el heterociclo es de cinco miembros, de preferencia tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N o S.

25 Según se utiliza en el presente documento, “heterociclilo” significa radicales heterociclos. Estos pueden estar sustituidos o no sustituidos, y están unidos a otros a través de cualquier valencia disponible, de preferencia cualquier carbono o nitrógeno disponible.

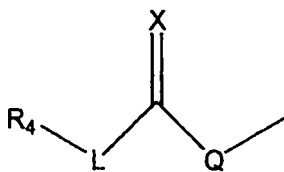
30 Según se utiliza en el presente documento, “sulfamido” significa un grupo alquil-N-S(O)<sub>2</sub>N-, aril-NS(O)<sub>2</sub>N- o heterociclil-NS(O)<sub>2</sub>N-, en el que el grupo alquilo, arilo o heterociclilo es como se describió anteriormente en el presente documento.

35 Según se utiliza en el presente documento, “sulfonamido” significa un grupo alquil-S(O)<sub>2</sub>N-, aril-S(O)<sub>2</sub>N- o heterociclil-S(O)<sub>2</sub>N-, en el que el grupo alquilo, arilo o heterociclilo es como se describe en el presente documento.

Según se utiliza en el presente documento, “ureido” significa un grupo alquil-NCON-, aril-NCON- o heterociclil-NCON-, en el que el grupo alquilo, arilo o heterociclilo es como se describe en el presente documento.

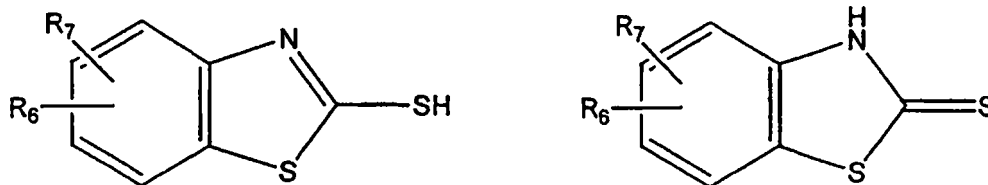
40 Un sustituyente al que en esta memoria descriptiva se hace referencia como un radical puede formar un anillo con otro radical, tal como se describe en el presente documento. Cuando tales radicales se combinan, el experto en la técnica comprenderá que no hay valencias insatisfechas en tal caso, sino que se realizan sustituciones específicas, por ejemplo, un enlace para un hidrógeno. Por consiguiente, ciertos radicales pueden describirse como formadores de anillos juntos. El experto en la técnica reconocerá que tales anillos pueden formarse, y se forman, fácilmente mediante reacciones químicas de rutina, y están dentro del ámbito del experto en la técnica tanto imaginar tales anillos como los procedimientos para su formación. Los de preferencia son los anillos que tienen 3-7 miembros, de más preferencia 5 ó 6 miembros. Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener estructuras cíclicas en ellos, tales como un anillo R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>. En ese aspecto, el experto en la técnica reconoce que este procedimiento de descripción es de rutina en la química médica, aunque puede no reflejar rigurosamente la ruta sintética química. Según se usa en el presente documento, el término “anillo” o “anillos”, cuando se forman por la combinación de dos radicales, se refiere a radicales heterocíclicos o carbocíclicos, y tales radicales pueden ser saturados, insaturados o aromáticos. Por ejemplo, los sistemas de anillo heterocíclicos de preferencia incluyen los anillos heterocíclicos tales como morfolinilo, piperidinilo, imidazolilo, pirrolidinilo y piridilo.

55 El experto en la técnica reconocerá que el radical de la fórmula:

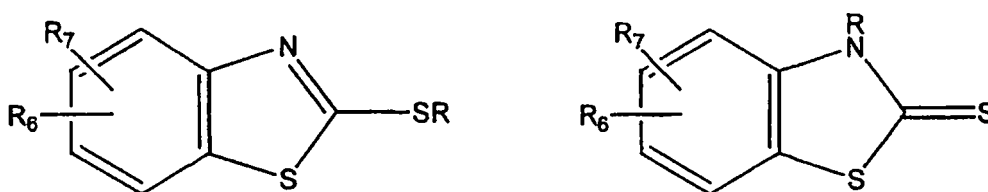


65 representa un número de diferentes funcionalidades. Las funcionalidades de preferencia representadas por esta estructura incluyen amidas, ureas, tioureas, carbamatos, ésteres, tioésteres, amidinas, cetonas, oximas, nitroolefinas, hidroxiguanidinas y guanidinas. Las funcionalidades de más preferencia incluyen ureas, tioureas, amidas y carbamatos.

El experto en la técnica reconocerá que algunas estructuras descritas en el presente documento pueden ser formas de resonancia o tautómeros de compuestos que pueden representarse correctamente por otras estructuras químicas. El experto en la técnica reconoce que tales estructuras están claramente contempladas dentro del ámbito de esta invención, aunque tales formas de resonancia o tautómeros no están representadas en el presente documento. Por ejemplo, las estructuras:



claramente representan el mismo o los mismos compuestos, y la referencia a cualquiera contempla claramente el otro. Además, los compuestos útiles en esta invención pueden proporcionarse como profármacos, de los que los siguientes sirven como ejemplos:



en los que R es un grupo (o enlace) eliminado por medio de procesos biológicos. Por consiguiente, se contempla claramente en esta invención el uso de compuestos proporcionados como amidas y ésteres biohidrolizables. Una “amida biohidrolizable” es un compuesto amida que no interfiere esencialmente con la actividad del compuesto, o que es convertido fácilmente *in vivo* por una célula, tejido, o sujeto humano, mamífero, o animal para dar un compuesto activo. Un “éster biohidrolizable” se refiere a un compuesto éster que no interfiere con la actividad de estos compuestos o que es convertido fácilmente por un animal para dar un compuesto activo. Tales profármacos biohidrolizables son conocidos por los expertos en la técnica y se plasman en las directrices reguladoras.

Los compuestos y las composiciones en el presente documento también contemplan específicamente las sales farmacéuticamente aceptables, sean catiónicas o aniónicas. Una “sal farmacéuticamente aceptable” es una sal aniónica formada por cualquier grupo ácido (por ejemplo, carboxilo), o una sal catiónica formada en cualquier grupo básico (por ejemplo, amino). Muchas de tales sales son conocidas en la técnica, según se describen en la Publicación de Patente Mundial 87/05297, Johnston y col., publicada el 11 de septiembre de 1987 (incorporada en el presente documento por referencia). Los contraiones de preferencia de las sales que pueden formarse en los grupos ácidos pueden incluir los cationes de sales, tales como las sales de metales alcalinos (tales como el sodio y el potasio), y las sales de los metales alcalinotérreos (tales como el magnesio y el calcio) y las sales orgánicas. Las sales de preferencia que pueden formarse en sitios básicos incluyen los aniones tales como los haluros (tales como las sales de cloruro). Por supuesto, el experto en la técnica es consciente de que pueden usarse una gran cantidad y variedad de sales, y existen en la bibliografía ejemplos de sales tanto orgánicas como inorgánicas que son útiles de esta manera.

Puesto que los compuestos útiles en esta invención pueden contener uno o más centros estereogénicos, “isómero óptico”, “estereoisómero”, “enantiómero”, “diastereómero”, tal y como se usan en el presente documento, tienen los significados convencionales reconocidos en la técnica (cf. Hawleys Condensed Chemical Dictionary, 11ª edición) y se incluyen en estos compuestos, como racematos o como sus isómeros ópticos, estereoisómeros, enantiómeros, y diastereómeros.

Según se utiliza en el presente documento, el término “enfermedad metabólica” significa un grupo de trastornos identificados en los que se presentan errores del metabolismo, desequilibrios en el metabolismo, o metabolismo subóptimo. Las enfermedades metabólicas, según se utiliza en el presente documento, también contemplan una enfermedad que puede tratarse a través de la modulación del metabolismo, aunque la enfermedad en sí pueden estar causada o no por un bloqueo específico del metabolismo. De preferencia, tales enfermedades metabólicas implican la vía de oxidación de la glucosa y de los ácidos grasos. De más preferencia, tal enfermedad metabólica implica la MCD, o está modulada por los niveles de malonil-CoA, y se denomina en la presente invención un “trastorno relacionado con la MCD o MCA”.

#### Preparación de los compuestos útiles en esta invención

Los materiales de partida usados en la preparación de los compuestos útiles en esta invención son conocidos, se preparan por medio de procedimientos conocidos, o están comercialmente disponibles. Para el experto en la técnica será evidente que los procedimientos para preparar los precursores y la funcionalidad relacionados con los compuestos

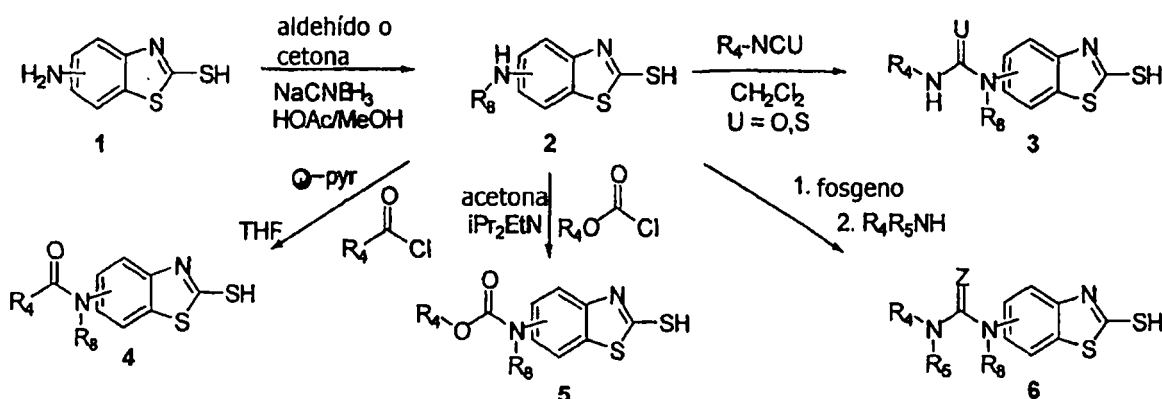
reivindicados en el presente documento están descritos generalmente en la bibliografía. El experto en la técnica, dadas la bibliografía y esta divulgación, está bien equipado para preparar cualquiera de estos compuestos.

Se reconoce que el experto en la técnica de la química orgánica puede llevar a cabo manipulaciones sin otra dirección, es decir, realizar estas manipulaciones se encuentra dentro del ámbito y la práctica del experto en la técnica. Esto incluye la reducción de los compuestos carbonilo a sus alcoholes correspondientes, la alquilación reductora de las aminas, las oxidaciones, las acilaciones, las sustituciones aromáticas, tanto electrófilas como nucleófilas, las eterificaciones, la esterificación, la saponificación y similares. Esta manipulaciones se discuten en textos convencionales tales como March's Advanced Organic Chemistry (Wiley), Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry, y similares.

El experto en la técnica apreciará fácilmente que ciertas reacciones se llevan a cabo mejor cuando otra funcionalidad en la molécula está enmascarada o protegida, evitando de ese modo cualquier reacción secundaria no deseable y/o incrementando el rendimiento de la reacción. Con frecuencia, el experto en la técnica utiliza grupos protectores para conseguir tales rendimientos aumentados, o para evitar las reacciones no deseadas. Estas reacciones se encuentran en la bibliografía, y se también están dentro del alcance del experto en la técnica. Pueden encontrarse ejemplos de muchas de estas manipulaciones, por ejemplo, en T. Greene and P. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 2ª edición, John Wiley & Sons (1991).

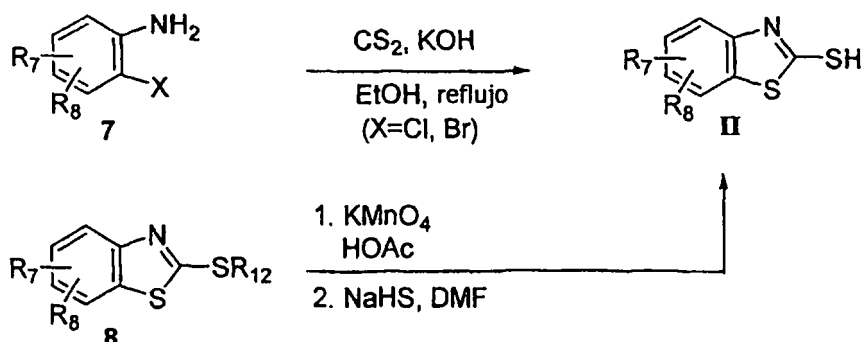
Los siguientes esquemas de ejemplo se proporcionan para la guía del lector, y representan procedimientos de preferencia para preparar los compuestos ejemplificados en el presente documento. Estos procedimientos no son limitantes, y resultará evidente que pueden usarse otras rutas para preparar estos compuestos. Tales procedimientos incluyen específicamente las reacciones químicas basadas en fase sólida, incluyendo la química combinatoria. El experto en la técnica está perfectamente equipado para preparar estos compuestos por medio de los procedimientos proporcionados en la bibliografía y esta divulgación.

Esquema 1



Como se muestra en el Esquema 1, amino-2-mercaptobenzotiazol(es) 1, que están disponibles comercialmente o se preparan fácilmente usando procedimientos conocidos, se condensan con aldehídos o cetonas y se reducen usando cianoborohidruro de sodio para dar el correspondiente N-alquil benzotiazol(es) (2,  $R_8$  = alquilo, bencilo, o bencilo sustituido). El(los) compuesto(s) 2 se convierten posteriormente en la(s) urea(s) o tiourea(s) trisustituidas correspondientes (3,  $R_4$  = alquilo, aromático, heterociclilo o heteroarilo), ureas tetrasustituidas (6,  $R_4$  = alifático, aromático;  $R_5$  = alifático), amidas (4,  $R_4$  = alifático, aromático, heterociclilo o heteroarilo), o carbamato(s) (5,  $R_4$  = alifático, aromático, heterociclilo o heteroarilo), bajo las condiciones de reacción representadas.

Esquema 2





## ES 2 330 417 T3

### *Medición de la oxidación de la glucosa y la oxidación de ácidos grasos en el corazón perfundido de rata*

Se sometieron corazones aislados funcionando de ratas macho Sprague-Dawley a un período de perfusión aeróbica de 60 minutos con una disolución de Krebs-Henseleit modificada que contenía glucosa 5 mmol/l; insulina 100  $\mu$ U/ml; SAB al 3%; y palmitato 1,2 mmol/l. En estos estudios se usan corazones funcionando para aproximar la demanda metabólica del corazón que se observa *in vivo*. (Kantor y col., *Circulation Research*, 86: 580-588 (2000)). El compuesto de prueba se añade 5 minutos en el período de perfusión.

Las velocidades de oxidación de la glucosa se determinan por medio de la recuperación cuantitativa del  $^{14}\text{CO}_2$  producido por los corazones perfundidos con un tampón que contiene [U- $^{14}\text{C}$ ]-glucosa. Las velocidades de oxidación de los ácidos grasos se determinan por medio de la recuperación cuantitativa de  $^{14}\text{CO}_2$  producido por los corazones perfundidos con tampón que contiene [ $^{14}\text{C}$ ]-palmitato. (McNeill, J. H. en "Measurement of cardiovascular function", capítulo 2, CRC Press, Nueva York (1997)).

Los compuestos activos se caracterizan por un aumento en la oxidación de la glucosa en comparación con los experimentos de control (DMSO). Se considera que son activos los compuestos que causaron aumentos estadísticamente significativos en la oxidación de la glucosa. Los compuestos de preferencia causan aumentos estadísticamente significativos en la oxidación de la glucosa a 20  $\mu$ M. La significancia estadística se calculó usando la prueba t de Student para muestras apareadas o no apareadas según fuera adecuado. Los resultados con  $P < 0,05$  se consideran estadísticamente significativos.

### **Ejemplos**

Para ilustrar más esta invención, se incluyen los ejemplos siguientes. Los ejemplos no deben considerarse como específicamente limitantes de la invención. Las variaciones de estos ejemplos dentro del ámbito de las reivindicaciones están dentro del alcance de un experto en la técnica y se considera que están dentro del ámbito de la invención según se describe y reivindica en el presente documento. El lector reconocerá que el experto en la técnica, equipado con la presente divulgación y la experiencia en la técnica es capaz de preparar y usar la invención sin ejemplos exhaustivos.

Los nombres comerciales usados en la presente invención son solamente ejemplos y reflejan los materiales ilustrativos usados en el momento de esta invención. El experto en la técnica reconocerá que se esperan variaciones entre lotes, procesos de fabricación, y similares. Por consiguiente, los ejemplos y las marcas comerciales usadas en ellos no son limitantes, y no tienen la finalidad de ser limitantes, sino que son meramente una ilustración de cómo un experto en la técnica puede elegir realizar una o más de las formas de realización de la invención.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  se midieron en  $\text{CDCl}_3$ , u otros disolventes según se indica, por medio de un espectrómetro de RMN Varian (Unity Plus 400, 400 MHz para  $^1\text{H}$ ) a menos que se indique de otra manera, y las posiciones de los picos se expresan en partes por millón (ppm) por debajo del tetrametilsilano. Las formas de los picos se indican de la siguiente manera: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; m, multiplete.

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

Ac = acetilo

45 Bn = bencilo

Bz= benzóilo

CDI = carbonil diimidazol

50  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = diclorometano

DIBAL = hidruro de diisobutil aluminio

55 DMAP = 4-(dimetilamino)-piridina

DMF = N,N-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

60 EDCI o ECAC = hidrocloreuro de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida

EMIEV = espectrometría de masas con ionización por electrovaporización

65  $\text{Et}_3\text{N}$  = trietilamina

EtOAc = acetato de etilo

## ES 2 330 417 T3

HMTA = hexametenotetramina

LDA = diisopropilamida de litio

5 LHDMS = bis(trimetilsilil)amida de litio

MgSO<sub>4</sub> = sulfato de magnesio

NaH = hidruro de sodio

10

NBS = N-bromosuccinimida

NCS = N-clorosuccinimida

15

NH<sub>4</sub>Cl= cloruro de amonio

Ph = fenilo

Py = piridinilo

20

t.a.= temperatura ambiente

TFA = ácido trifluoroacético

25

THF = tetrahidrofurano

TLC = cromatografía en capa fina

Tf<sub>2</sub>O = anhídrido triflico

30

Abreviaturas de grupos alquilo

Me = metilo

35

Et = etilo

n-Pr = propilo normal

i-Pr = isopropilo

40

n-Bu = butilo normal

i-Bu = isobutilo

45

t-Bu = butilo terciario

s-Bu = butilo secundario

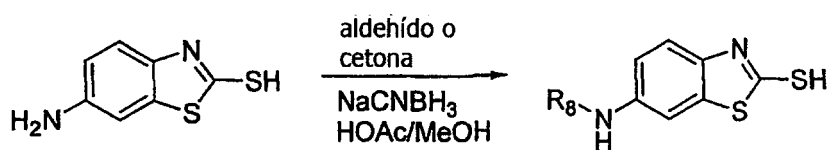
c-Hex = ciclohexilo

50

TABLA 2

*Preparación de N-alquil benzotiazoles*

55



60

Entrada

R<sub>8</sub>

65

1

n-hexilo

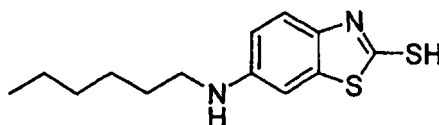
2

n-propilo

ES 2 330 417 T3

|   |           |
|---|-----------|
| 3 | bencilo   |
| 4 | isobutilo |

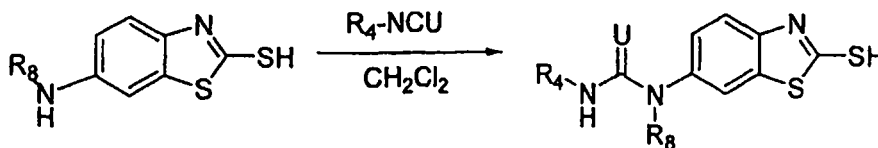
Procedimiento de ejemplo para la síntesis de N-alkil benzotiazoles



6-({2-[fenilmetil]oxi}etil)amino)-1,3-benzotiazol-2-tiol (Tabla 2, entrada 1): En un matraz de fondo redondo de 500 ml se añadió 6-amino-1,3-benzotiazol-2-tiol (5,0 g, 0,03 mol), hexanal (3,0 g, 0,03 mol), metanol (250 ml), ácido acético glacial (2,5 ml), agua (1 ml) y NaCNBH<sub>3</sub> (1,9 g, 0,03 mol). La mezcla se agitó durante 4 horas, se filtró, y se concentró el filtrado dando un sólido amarillo claro. El sólido se lavó con agua y se trituroó con éter dietílico dando 5,8 g (79%) del compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 0,81 (t, 3H), 1,27 (m, 6H), 1,50 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 6,60 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,00 (d, 2H); EMIEV: m/z 351 (M-H).

TABLA 3

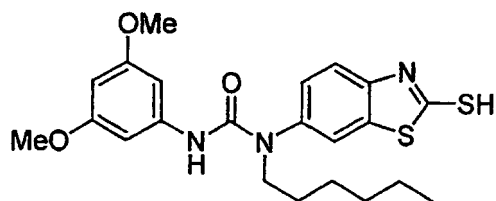
Preparación de compuestos ureido y tiureido trisustituídos



| Entrada | U | R <sub>8</sub> | R <sub>4</sub>           |
|---------|---|----------------|--------------------------|
| 1       | O | n-hexilo       | 3,5-dimetoxifenilo       |
| 2       | O | bencilo        | 2-bromofenilo            |
| 3       | O | n-hexilo       | 2-cloroetilo             |
| 4       | O | Bencilo        | Naftalen-1-ilo           |
| 5       | O | etilo          | Fenilo                   |
| 6       | O | n-hexilo       | 4-(trifluorometil)fenilo |
| 7       | S | bencilo        | 3-metil-fenilo           |
| 8       | S | bencilo        | fenilo                   |
| 9       | S | bencilo        | n-butilo                 |
| 10      | S | bencilo        | bencilo                  |

ES 2 330 417 T3

Procedimiento de ejemplo para la síntesis de ureas y tioureas trisustituidas



*N'*-[3,5-bis(metiloxi)fenil]-*N*-hexil-*N*-(2-mercapto-1,3-benzotiazol-6-il)urea (Tabla 3, entrada 1):

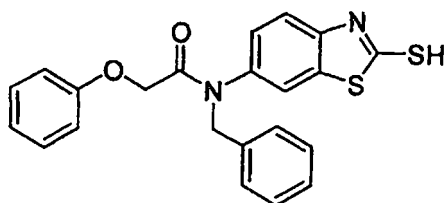
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió 6-(hexilamino)-1,3-benzotiazol-2-tiol (58,5 mg, 0,22 mmol), dicloroetano (10 ml) e isocianato de 3,5-dimetoxifenilo (39,5 mg, 0,22 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 8 horas, se filtró y se trituro el sólido obtenido con cloroformo, a continuación con cloroformo/metanol (mezcla 9:1) dando 42 mg (43%) del compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 0,79 (t, 3H), 1,19 (s a, 5H), 1,40 (t, 2H), 3,28 (s a, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,61 (s, 5H), 6,65 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,67 (s, 1H); EMIEV: m/z 444 (M-H).

TABLA 4

Preparación de compuestos benzotiazol-amido

|         |                |                         |
|---------|----------------|-------------------------|
|         |                |                         |
| Entrada | R <sub>8</sub> | R <sub>4</sub>          |
| 1       | bencilo        | fenoximetilo            |
| 2       | bencilo        | metoximetilo            |
| 3       | bencilo        | metilo                  |
| 4       | bencilo        | bencilo                 |
| 5       | H              | 4-trifluorometil-fenilo |

Procedimiento de ejemplo para la síntesis de compuestos benzotiazol-amido



*N*-(2-mercapto-1,3-benzotiazol-6-il)-*N*-(fenilmetil)-2-(feniloxi)acetamida (Tabla 4, entrada 1):

En un vial Pyrex<sup>®</sup> con tapón de rosca 13 X 100 mm se añadió 6-[(fenilmetil)amino]-1,3-benzotiazol-2-tiol (30,6 mg, 0,11 mmol), poli(vinilpiridina) (25 mg, 0,22 mmol), cloruro de fenoxiacetilo (25 μl, 0,18 mmol) y THF (2 ml). Se purgó el vial con Ar, se tapó y se agitó durante 24 horas. Se añadió gel de sílice modificado con grupos amino

## ES 2 330 417 T3

(200 mg, 166 mmol), y la suspensión se agitó otras 6 horas. Se filtró la suspensión y se purificó por medio de TLC preparativa (desarrollando con EtOAc al 35% en hexanos) dando el compuesto del título como un polvo blanco (33,8 mg, 76%); RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 4,48 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 6,73 (d, 2H), 6,88 (t, 1H), 7,27-7,15 (m, 9H), 7,57 (s, 1H); EMIEV: m/z 405 (M-H).

5

TABLA 5

*Preparación de compuestos ureido tetrasustituídos*

10

| Entrada | R <sub>8</sub> | R <sub>4</sub>                                 | R <sub>5</sub> |
|---------|----------------|--|----------------|
| 1       | propilo        | fenetilo metilo                                |                |
| 2       | propilo        | R <sub>4</sub> / R <sub>5</sub> = piperidinilo |                |
| 3       | propilo        | R <sub>4</sub> / R <sub>5</sub> = morfolinilo  |                |
| 4       | propilo        | 2-cianoetilo                                   | etilo          |
| 5       | propilo        | isobutilo                                      | isobutilo      |

15

20

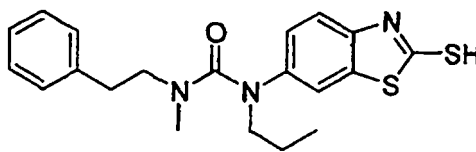
25

30

35

40 *Procedimiento de ejemplo para la síntesis de compuestos ureido tetrasustituídos*

45



50

*1-(2-mercapto-benzotiazol-6-il)-3-metil-3-fenetil-1-propil-urea* (Tabla 5, entrada 1):

Etapa 1

55

60

Preparación de cloruro 2-mercapto-1,3-benzotiazol-6-il(propil)carbámico: En un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 250 ml se añadió 6-(propilamino)-1,3-benzotiazol-2-tiol (500 mg, 2,23 mmol), cloroformo (100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (75 ml). Se agitó la disolución (agitador mecánico) durante 10 minutos a 0°C (baño de hielo) durante 10 minutos. Se interrumpió la agitación y se añadió una disolución de trifosgeno (235 mg, 0,80 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a la fase inferior (orgánica). Se reanudó la agitación durante 40 minutos, a continuación se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa 2X con cloroformo. Se secaron las fracciones orgánicas combinadas (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró dando 0,46 g (72%) del cloruro de carbamoilo como un sólido ceroso. IR (neto) 1737 cm<sup>-1</sup> (C=O).

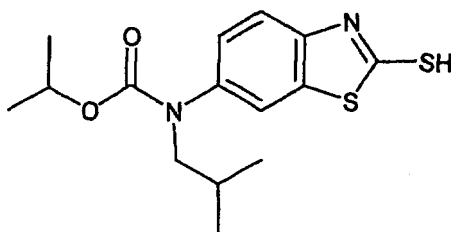
65

## ES 2 330 417 T3

### Etapa 2

En un vial Pyrex® con tapón de rosca de 13 X 100 mm se añadió una disolución de cloruro 2-mercapto-1,3-benzotiazol-6-il(propil)carbámico (90,2 mg, 0,31 mmol) en piridina (2 ml) y N-metilfenetilamina (259 mg, 1,91 mmol). Se purgó el vial con Ar, se tapó y se agitó a 60°C durante 100 horas. Se evaporó la piridina, se resuspendió el residuo en EtOAc (10 ml) y se lavó 2X con HCl acuoso 1M. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró dando un aceite, que se purificó por medio de TLC preparativa (desarrollando con EtOAc al 30% en hexanos) dando el compuesto del título como un polvo blanco. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 0,77 (t, 3H), 1,40 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,62 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,27-7,14 (m, 5 H), 13,63 (s a, 1H); EMIEV: m/z 384 (M-H).

### Procedimiento de ejemplo para la síntesis de compuestos carbamilo



2-Mercapto-1,3-benzotiazol-6-il(2-metilpropil)carbamato de 1-metiletilo: En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió 6-[(2-metilpropil)amino]-1,3-benzotiazol-2-tiol (100 mg, 0,42 mmol), acetona (10 ml), N,N-diisopropil-etilamina (54,2 mg, 0,42 mmol) y clorofornato de isopropilo (51,5 mg, 0,42 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 10 horas, se filtró y el sólido obtenido se trituró con éter dietílico dando 30 mg (59%) del compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 0,80 (d, 6H), 1,11 (d, 6H), 1,60 (m, 1H), 3,43 (d, 2H), 4,76 (m, 1H), 7,24 (s a, 2H), 7,60 (s, 1H); EMIEV: m/z 323 (M-H).

TABLA 6

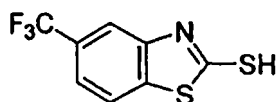
*Conversión de 2-haloanilinas en benzotiazoles sustituidos*

| Entrada | R <sub>7</sub>  | R <sub>8</sub>     |
|---------|-----------------|--------------------|
| 1       | trifluorometilo | H                  |
| 2       | 1-oxo-etilo     | H                  |
| 3       | H               | trifluorometilo    |
| 4       | H               | ciano              |
| 5       | H               | hidroxifenilmetilo |

## ES 2 330 417 T3

### Procedimiento de ejemplo para la síntesis de benzotiazoles sustituidos

5



10

5-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-tiol (Tabla 6, entrada 1)

15

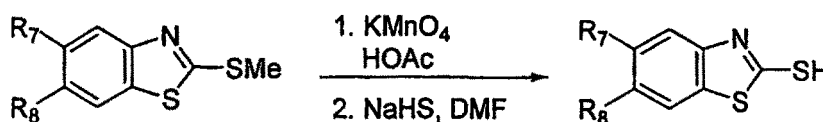
En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió clorhidrato de 2-amino-4-(trifluorometil)bencenotiol (107 mg, 0,43mmol), CS<sub>2</sub> (331 mg, 4,35 mmol), KOH acuoso (127 mg, 2,3 mmol) y EtOH (5 ml). La disolución se sometió a reflujo bajo Ar durante 2 horas, se enfrió a t.a., a continuación se trató con Amberlite IR-120(H<sub>+</sub>) (2 g, 3,8 mmol). Se filtró la disolución y se concentró dando el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (73,4 mg, 67%). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7,46 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 13,99 (s a, 1H); EMIEV: m/z 234 (M-H).

20

TABLA 7

Conversión de 2-S-alkil benzotiazoles en 2-mercapto benzotiazoles

25



30

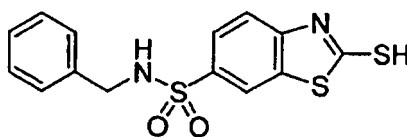
35

| Entrada | R <sub>7</sub>         | R <sub>8</sub>   |
|---------|------------------------|------------------|
| 1       | H                      | bencilsulfamoilo |
| 2       | Piperidin-1-sulfonilo  | H                |
| 3       | difluorometansulfonilo | H                |

40

### Procedimiento de ejemplo para la desalquilación de 2-S-alkil benzotiazoles

45



50

55

2-mercapto-N-(fenilmetil)-1,3-benzotiazol-6-sulfonamida (Tabla 7, entrada 1):

Etapas 1

60

En un matraz de fondo redondo de 15 ml se añadió N-bencil-2-(metiltio)-1,3-benzotiazol-6-sulfonamida (126 mg, 0,38 mmol) y HOAc glacial (2 ml). Se añadió gota a gota una disolución acuosa de KMnO<sub>4</sub> (2 ml de disolución al 5% p/p), y la disolución se agitó durante 2 horas. Se extinguió la mezcla de reacción con NaHSO<sub>3</sub>, se concentró y se resuspendió el residuo en EtOAc y se lavó 2X con agua. Se lavó la fracción orgánica con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró dando N-bencil-2-(metilsulfonil)-1,3-benzotiazol-6-sulfonamida como un sólido blanco (108 mg, 74%). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 3,59 (s, 3H), 4,02 (d, 2H), 7,20-7,19 (m, 5H), 8,01 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,81 (s, 1H).

65

## ES 2 330 417 T3

### Etapa 2

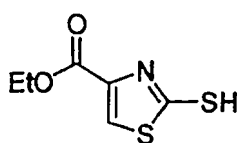
En un matraz de fondo redondo de 15 ml se añadió N-bencil-2-(metilsulfonil)-1,3-benzotiazol-6-sulfonamida (82,8 mg, 0,22 mmol) y DMF (1 ml). Se añadió gota a gota una disolución acuosa de NaHS (1 ml de disolución al 20% p/p), y la disolución se agitó durante 1,5 horas. Se extinguió la mezcla de reacción con HCl conc., se concentró y se resuspendió el residuo en EtOAc y se lavó 2X con agua. Se lavó la fracción orgánica con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación por TLC preparativa (desarrollando con MeOH al 5% en CHCl<sub>3</sub>) dio el compuesto del título como un sólido blanco esponjoso (6 mg, 8%). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 3,97 (d, 2H), 7,22-7,10 (m, 5H), 7,35 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,14 (t, 1H), 13,98 (s, 1H); EMIEV: m/z 335 (M-H). pf = 214,3-215,3°C.

TABLA 8

*Preparación de tiazoles sustituidos*

| Entrada | R <sub>7</sub>      | R <sub>8</sub>    |
|---------|---------------------|-------------------|
| 1       | etoxicarbonilo      | H                 |
| 2       | metilo              | dimetilcarbamoilo |
| 3       | terc-butilo         | H                 |
| 4       | etoxicarbonilmetilo | H                 |

*Procedimiento de ejemplo para la síntesis de tiazoles sustituidos*



*2-Mercapto-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo* (Tabla 8, entrada 1):

A una disolución de 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (200 mg, 1,02 mmol) en EtOH (5,0 ml) se le añadió sal de amonio del ácido ditiocarbámico (96 mg, 1,23 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas, a continuación se diluyó con EtOAc y se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera. Se secó la fracción orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación por TLC preparativa dio el compuesto del título (45,0 mg, 23%). RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1,23 (t, 3H), 4,23 (q, 2H), 7,78 (s, 1H); EMIEV: m/z 188 (M+H). pf = 120-121°C.

La modificación de las formas de realización anteriores está dentro del alcance del experto en la técnica de la formulación, dadas las directrices de la memoria descriptiva a la luz del estado de la técnica.

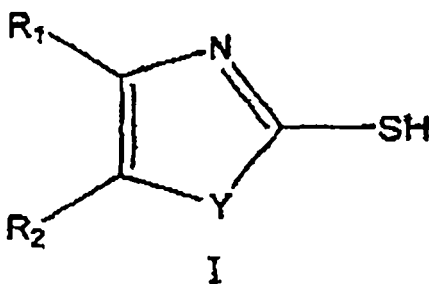
## REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto representado por una de las siguientes fórmulas estructurales:

5

10

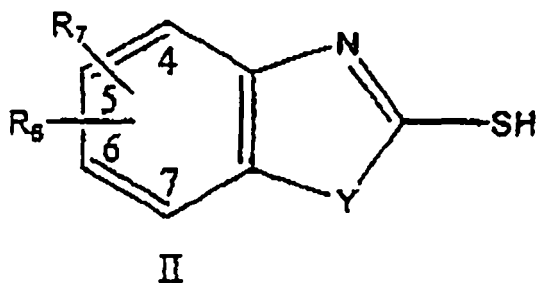
15



20

25

30



en las que Y es S u O;

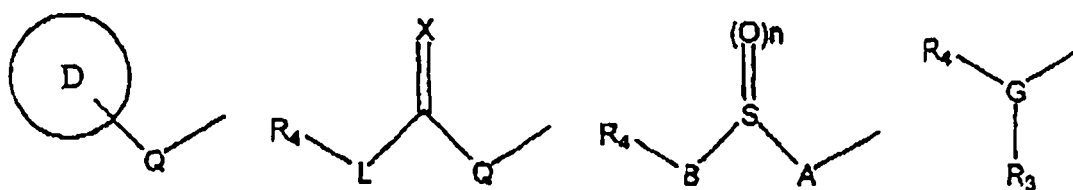
35

40

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son diferentes, y cada uno es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, -C(X)R<sub>3</sub>, -CR<sub>11</sub>(V)R<sub>12</sub>, -CH<sub>2</sub>CR<sub>11</sub>(V)R<sub>12</sub>, -S(O)<sub>n</sub>R<sub>3</sub>, -NR<sub>4</sub>P(O)(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, o un anillo monocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que contiene de cero a tres heteroátomos, en los que tales sustituyentes se eligen independientemente de R<sub>9</sub>, o R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> es un grupo representado por una de las siguientes fórmulas estructurales:

45

50



55

en las que el anillo D es un anillo monocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que contiene de cero a tres heteroátomos, en el que tales sustituyentes se eligen independientemente de R<sub>9</sub>, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, tomados juntos pueden formar un anillo monocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que contiene de cero a tres heteroátomos, en el que tales sustituyentes se eligen independientemente de R<sub>9</sub>;

60

R<sub>3</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido, alquilamino, arilo, heteroarilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido, o un anillo monocíclico de 3-7 miembros que contiene de cero a tres heteroátomos, en los que tales sustituyentes se eligen independientemente de R<sub>9</sub>;

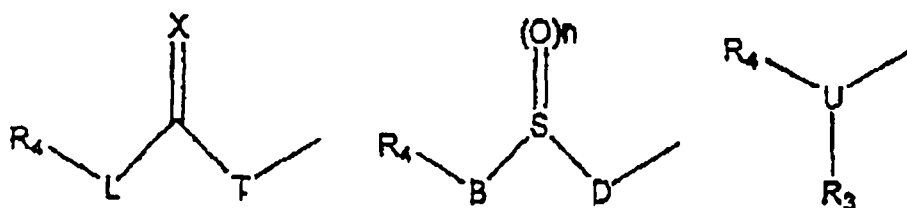
65

R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o un anillo monocíclico de 3-7 miembros que contiene de cero a tres heteroátomos, en los que tales sustituyentes se eligen independientemente de R<sub>9</sub>;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido, alquilamino, arilo, heteroarilo, o un anillo monocíclico de 3-7 miembros que contiene de cero a tres heteroátomos, en los que tales sustituyentes se eligen independientemente de R<sub>9</sub>;

## ES 2 330 417 T3

R<sub>6</sub> es halógeno, ciano, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido, alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido, alquino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, -CR<sub>11</sub>(V)R<sub>12</sub>, -CH<sub>2</sub>CR<sub>11</sub>(V)R<sub>12</sub>, -S(O)<sub>n</sub>R<sub>3</sub>, -NR<sub>4</sub>P(O)(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, o un grupo representado por una de las siguientes fórmulas estructurales:



en las que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub>, tomados juntos pueden formar un anillo monocíclico de 3-7 miembros opcionalmente sustituido que contiene de cero a tres heteroátomos, en el que tales sustituyentes se eligen independientemente de R<sub>9</sub>;

R<sub>7</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, halógeno, ciano, SO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, o SO<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>; o R<sub>7</sub> y R<sub>6</sub> tomados juntos pueden formar un anillo condensado de 5-7 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos sustituidos, en el que tales sustituyentes se seleccionan de R<sub>9</sub>;

R<sub>8</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> o bencilo;

R<sub>9</sub> es hidrógeno, halógeno, -CN, -C(O)CF<sub>3</sub>, -S(O)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>F, -CH(OH)CF<sub>3</sub>, -N(CN)<sub>2</sub>, -C(CN)<sub>3</sub>, -CHR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, -CF<sub>3</sub>, -(CF<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquilsulfanilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, fenilo, naftilo, antrilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, C(X)R<sub>10</sub>, -CR<sub>11</sub>(V)R<sub>12</sub>, -CH<sub>2</sub>CR<sub>11</sub>(V)R<sub>12</sub>, -S(O)<sub>n</sub>R<sub>12</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHMe(OH), -S(O)<sub>2</sub>NH(2-tiazolilo), -(4-oxo-2-tioxo-tiazolidin-5-ilideno), tetrazolilo, -CH<sub>2</sub>(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-ilo), -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, -P(O)(OR<sub>11</sub>)R<sub>12</sub>, -NR<sub>11</sub>P(O)OR<sub>12</sub>, -P(O)(NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>), o un anillo monocíclico de 3-7 miembros que contiene de cero a tres heteroátomos;

R<sub>10</sub> es hidroxilo, amino, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido, cicloalquilo, alquilamino, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo, arilo, o heteroarilo;

R<sub>11</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido, heterociclilo, heteroarilo, o arilo;

R<sub>12</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido, heterociclilo, heteroarilo, o arilo;

A es un enlace, -NR<sub>4</sub>-, o -CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>-;

B es un enlace, -NR<sub>4</sub>-, -CR<sub>4</sub>H-, -CR<sub>4</sub>(OH)- o -CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>-;

G es -CH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, >C=CH-, o -N(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>;

L es un enlace, -O-, -C(O)-, -NR<sub>5</sub>-, -CR<sub>4</sub>H-, -CR<sub>4</sub>(OH)-, -CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>-, o -NHNHR<sub>5</sub>-;

Q es un enlace, -NR<sub>4</sub>-, -C(O)-, -O- o -CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>-;

X es O, S, NR<sub>4</sub>, NOR<sub>4</sub>, NCN, NNO<sub>2</sub>, CR<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>, CR<sub>11</sub>CN, C(CN)<sub>2</sub>, CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, o N-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>;

T es un enlace, -NR<sub>8</sub>-, -C(O)-, -O- o -CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>-;

D es un enlace, -NR<sub>8</sub>- o -CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>-;

U es -CH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, >C=CH-, o -N(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>;

V es -OH, -SH, o -CN;

m es cero, uno, dos o tres;

n es uno o dos;

cada heteroátomo es independientemente O, N o S;

los grupos alquilamino, alquiltio, y alcoxi en R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> están opcionalmente sustituidos con carboxilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, nitro, carbonilo, arilo, heteroarilo, carboxialquilo, mercapto, amino, amido, ureido, carbamoilo, sulfonamido, sulfamido o halógeno;

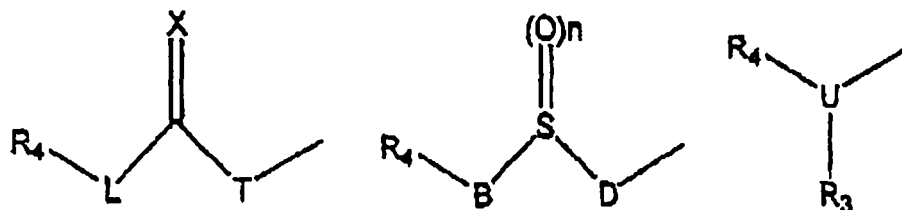
## ES 2 330 417 T3

los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, nitro, halo, haloalquilo, o mercapto;

5 sus enantiómeros, diastereoisómeros o tautómeros correspondientes, o una sal farmacéuticamente aceptable, o una de sus amidas o ésteres bihidrolizables en un vehículo farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, cáncer o acidosis.

10 2. El uso según la reivindicación 1 en el que Y es S.

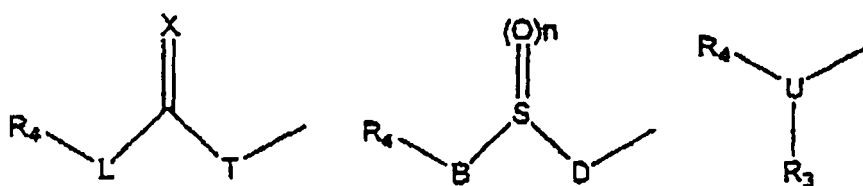
3. El uso según la reivindicación 2 en el que R<sub>6</sub> es -CR<sub>11</sub>(V)R<sub>12</sub>, -CH<sub>2</sub>CR<sub>11</sub>(V)R<sub>12</sub>, -S(O)<sub>n</sub>R<sub>3</sub>, -NR<sub>4</sub>P(O)(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, -P(O)(R<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, o un grupo representado por una de las siguientes fórmulas estructurales:



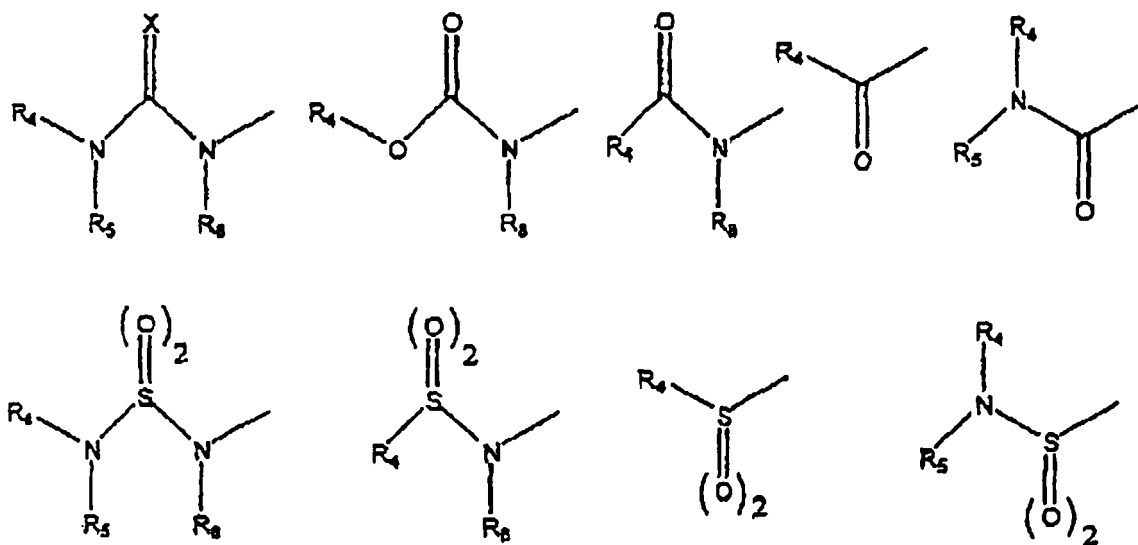
25 4. El uso según la reivindicación 3 en el que:

R<sub>7</sub> es hidrógeno; y

30 R<sub>6</sub>, que está colocado en la posición 5 o en la posición 6 según se define en II, es un grupo representado por una de las siguientes fórmulas estructurales:



45 5. El uso según la reivindicación 4 en el que R<sub>6</sub> es un grupo representado por una de las siguientes fórmulas estructurales:



en las que X es O o S.

## ES 2 330 417 T3

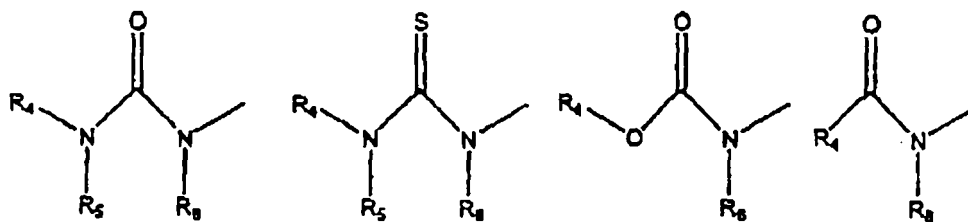
6. El uso según la reivindicación 5 en el que:

$R_6$  está colocado en la posición 6, según se define en II;

5  $R_4$  es alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  sustituido, heteroarilo  $R_9$  sustituido, o fenilo  $R_9$  sustituido; y

10  $R_9$  es -CN, -C(O)CF<sub>3</sub>, -S(O)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>F, -CH(OH)CF<sub>3</sub>, -N(CN)<sub>2</sub>, -C(CN)<sub>3</sub>, -CHR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, alquilo  $C_1$ - $C_{12}$ , -CF<sub>3</sub>, -(CF<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, alcoxi  $C_2$ - $C_{12}$ , C(X)R<sub>10</sub>, -CR<sub>11</sub>(V)R<sub>12</sub>, -CH<sub>2</sub>CR<sub>11</sub>(V)R<sub>12</sub>, -S(O)<sub>n</sub>R<sub>12</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NHMe(OH), -S(O)<sub>2</sub>NH(2-tiazolilo), -(4-oxo-2-tioxi-tiazolidin-5-ilideno), tetrazolilo, -CH<sub>2</sub>(1,1-dioxo-1λ<sup>6</sup>-tiomorfolin-4-ilo), -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, -P(O)(OR<sub>11</sub>)R<sub>12</sub>, -NR<sub>11</sub>P(O)OR<sub>12</sub>, -P(O)(NR<sub>11</sub>)R<sub>12</sub>, o heteroarilo de 5 miembros.

15 7. El uso según la reivindicación 6 en el que  $R_6$  está representado por una de las siguientes fórmulas estructurales:



30 8. El uso según la reivindicación 1 en el que dicha enfermedad cardiovascular es la insuficiencia cardiaca congestiva.

35 9. El uso según la reivindicación 1 en el que dicha enfermedad cardiovascular es la enfermedad cardiovascular isquémica.

40 10. El uso según la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la angina de pecho que resulta de la enfermedad cardiovascular isquémica.

45

50

55

60

65