



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 331 890**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/426** (2006.01)  
**C07D 277/38** (2006.01)  
**C07D 417/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05721534 .5**  
96 Fecha de presentación : **18.03.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1737450**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.01.2007**

54 Título: **Composición acuosa que comprende un derivado de tiazol.**

30 Prioridad: **18.03.2004 US 553956 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.01.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.01.2010**

73 Titular/es: **R-Tech Ueno, Ltd.**  
**1-7, Uchisaiwai-cho, 1-chome**  
**Chiyoda-ku, Tokyo 100-0011, JP**  
**Astellas Pharma Inc.**

72 Inventor/es: **Ueno, Ryuji;**  
**Hirata, Ryu y**  
**Harada, Yasuhiro**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 331 890 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

# ES 2 331 890 T3

## DESCRIPCIÓN

Composición acuosa que comprende un derivado de tiazol.

### 5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una composición acuosa que comprende un derivado de tiazol específico.

### Técnica anterior

10

La proteína 1 de adhesión bascular (en lo sucesivo en este documento abreviada como VAP-1) es una amina oxidasa (amina oxidasa sensible a semicarbazida, SSAO) que es abundante en plasma humano y muestra una expresión notablemente aumentada en el endotelio muscular y el músculo liso vascular de la región inflamatoria. Aunque el papel fisiológico de VAP-1 no se ha aclarado hasta hace poco, el gen VAP-1 se clonó en 1998 y se ha informado de que VAP-1 es una proteína de membrana que regula el rodamiento y migración de linfocitos y células NK como una molécula de adhesión bajo regulación de la expresión por citoquina inflamatoria. Aunque la amina que va a hacer de sustrato es desconocida, se considera que es una metilamina generada en cualquier parte de los organismos vivos. Se sabe también que el peróxido de hidrógeno y los aldehídos producidos debido a la actividad de la amina oxidasa en la molécula son factores importantes de la actividad de adhesión.

20

Los derivados de tiazol representados por la fórmula (A) a continuación son útiles como inhibidores de VAP-1 (publicación de Patente de Estados Unidos N° 20040259923A1 publicada el 23 de diciembre de 2004).



25

en la que

R<sup>1</sup> es acilo;

30

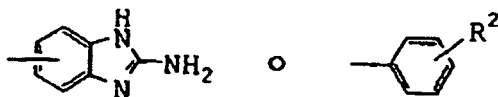
X es un resto bivalente derivado de un tiazol opcionalmente sustituido;

Y es un enlace, alquileo inferior, alquencileno inferior o -CONH-; y

35

Z es un grupo de fórmula:

40



en la que R es un grupo de fórmula: -A-B-D-E

45

en la que A es un enlace, alquileo inferior, -NH- o -SO<sub>2</sub>-;

B es un enlace, alquileo inferior, -CO- u -O-;

D es un enlace, alquileo inferior, -NH- o -CH<sub>2</sub>NH-; y

50

E es amino opcionalmente protegido, -N=CH<sub>2</sub>,

55



en la que

60

Q es -S- o -NH-; y

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, alquiltio inferior o -NH-R<sup>4</sup> en la que R<sup>4</sup> es hidrógeno, -NH<sub>2</sub> o alquilo inferior;

65

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Adicionalmente, el documento US 4.780.465 describe una solución acuosa isotónica estable que consiste esencialmente en una cantidad microbiocida eficaz de ácido 1-etil-6,8-difluoro-1,4-dihidro-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-

## ES 2 331 890 T3

quinolin-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad isotonzante de un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en un polialcohol, seleccionado entre el grupo que consiste en glicerina, manitol, glucosa, silitol, silosa, sorbitol y propilenglicol y ácido bórico como un agente de isotonzación para la solución, ajustándose la solución a un pH de aproximadamente 3 a 6,5.

Normalmente, al preparar formas de dosificación acuosas tales como una inyección, gotas para los ojos y similares, se añade cloruro sódico para ajustar la presión osmótica de la solución. Sin embargo, el preparar una composición acuosa que comprende el derivado de tiazol anterior, se da el problema de que la presencia de cloruro sódico en la solución disminuye la solubilidad del derivado de tiazol anterior y hace precipitar el derivado.

### Sumario de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición acuosa que comprende un cierto derivado de tiazol que es transparente y estable y que puede almacenarse durante un largo tiempo.

De esta manera, la presente invención proporciona

[1] Una composición acuosa que comprende un compuesto de fórmula (I) [en lo sucesivo en ese documento en ocasiones denominado Compuesto (I)]:



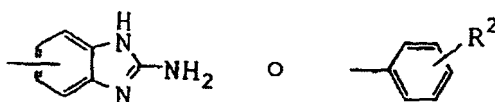
en la que

R<sup>1</sup> es acilo;

X es un resto bivalente derivado de tiazol opcionalmente sustituido;

Y es un enlace, alquilenio inferior, alquilenilo inferior o -CONH-; y

Z es un grupo de fórmula:



en la que R<sup>2</sup> es un grupo de fórmula: -A-B-D-E

en la que A es un enlace, alquilenio inferior, -NH- o -SO<sub>2</sub>-;

B es un enlace, alquilenio inferior, -CO- u -O-;

D es un enlace, alquilenio inferior, -NH- o -CH<sub>2</sub>NH-, con la condición de que cuando B es -CO- u -O-, D no es un enlace; y

E es amino opcionalmente protegido, -N=CH<sub>2</sub>,



en la que Q es -S- o -NH-; y

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, alquiltio inferior o -NH-R<sup>4</sup>

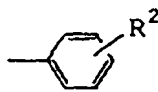
en la que R<sup>4</sup> es hidrógeno, -NH<sub>2</sub> o alquilo inferior;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, agua y un aditivo seleccionado entre el grupo que consiste en poliol, azúcar distinto de glucosa, alcohol de azúcar, ácido bórico o su sal.

# ES 2 331 890 T3

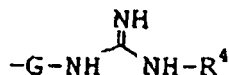
[2] La composición de [1], en la que Z del compuesto (I) es un grupo de fórmula:

5



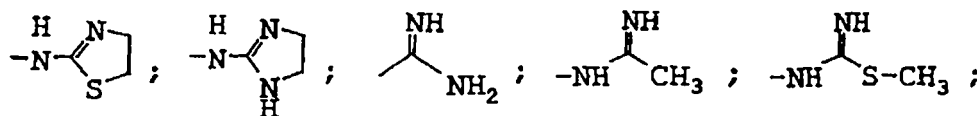
en la que R<sup>2</sup> es un grupo de fórmula:

10

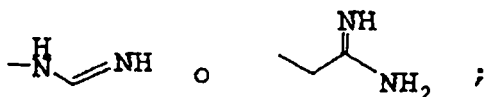


15 (en la que G es un enlace, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>- o alquileo inferior y R<sup>4</sup> es hidrógeno, -NH<sub>2</sub> o alquilo inferior); -NH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>ONH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>ON=CH<sub>2</sub>;

20



25

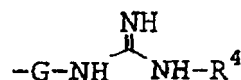


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

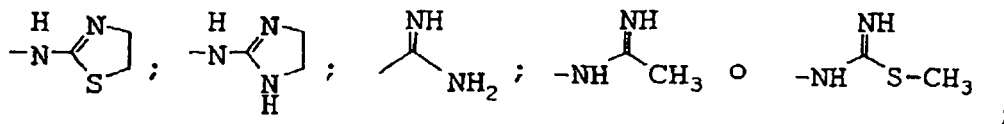
[3] La composición de [2], en la que R<sup>2</sup> del compuesto (I) es un grupo de fórmula:

35



(en la que G es un enlace, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>- o alquileo inferior y R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo inferior); -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>ONH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>ON=CH<sub>2</sub>;

40



45

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

[4] La composición de cualquiera de [1] a [3], en la que R<sup>1</sup> del compuesto (I) es alquilcarbonilo y X es un resto bivalente derivado de tiazol opcionalmente sustituido con metilsulfonilbencilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55

[5] La composición de [1], en la que el compuesto (I) es N-{4-[2-(4-{[amino(imino)metil] amino}fenil)etil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida, N-{4-[2-(4-{[amino(imino)metil]amino}fenil)etil]-5-[4-(metilsulfonil)bencil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida, N-{4-[2-(4-{[hidrazino(imino)metil]amino}fenil)etil]-5-[4-(metilsulfonil)bencil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida, N-{4-[2-(4-{[hidrazino(imino)metil]amino}fenil)etil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida, o N-(4-{2-[4-(2-{[amino(imino)metil]amino}etil)fenil]etil}-1,3-tiazol-2-il}acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

60

## Descripción detallada de la invención

En las descripciones anteriores y posteriores de la presente memoria descriptiva, los ejemplos adecuados e ilustración de las diversas definiciones a incluir dentro del alcance de la invención se explican con detalle de la siguiente manera.

65

Un "halógeno" adecuado incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

## ES 2 331 890 T3

El término “inferior” se usa para referirse a un grupo que tiene de 1 a 6, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, a menos que se indique otra cosa.

Un “alquilo inferior” adecuado incluye un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, terc-pentilo y hexilo, en el que el más preferido es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Un “alquiltio inferior” adecuado incluye un alquiltio inferior que contiene el alquilo inferior anterior tal como metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, pentiltio, terc-pentiltio y hexiltio.

Un “alquilenio inferior” adecuado incluye alquilenio lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, propileno, etilideno y propilideno, en el que el más preferido es alquilenio C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Un “alquenileno inferior” adecuado incluye alquenileno lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono tal como -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH=CH-CH=CH-CH=CH-, siendo el más preferido alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>.

El alquenileno inferior anterior puede estar en forma E o Z, respectivamente. De esta manera, los especialistas en la técnica reconocerán que el alquenileno inferior incluye todas las estructuras E, Z cuando tiene dos o más dobles enlaces.

Un “arilo” adecuado incluye arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> tal como fenilo y naftilo en el que el más preferido es fenilo. El “arilo” puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes y los sitios de sustitución no están particularmente limitados.

Un “aralquilo” adecuado incluye aralquilo en el que el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono [es decir, el resto arilo es arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> del “arilo” anterior] y el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono [es decir, el resto alquilo es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> del “alquilo inferior” anterior] tal como bencilo, fenetilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo y 5-fenilpentilo.

El “amino opcionalmente protegido” significa que un grupo amino puede protegerse con un grupo protector adecuado de acuerdo con un método conocido *per se*, tal como los métodos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, publicado por John Wiley and Sons (1980), y similares. El “grupo protector” adecuado incluye terc-butoxicarbonilo (es decir, Boc), un grupo acilo como se menciona más adelante, aril(inferior), alquilideno sustituido o no sustituido [por ejemplo, bencilideno, hidroxibencilideno, etc.], aril(inferior)alquilo tal como mono-, di- o trifenilalquilo(inferior) [por ejemplo, bencilo, fenetilo, benzhidrido, tritilo, etc.] y similares.

Un “amino opcionalmente protegido” adecuado incluye amino y terc-butoxicarbonilamino (es decir, -NHBoc).

Un “heterociclo” adecuado incluye “heterociclo aromático” y “heterociclo no aromático”.

Un “heterociclo aromático” adecuado incluye un heterociclo aromático de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre aparte de átomos de carbono e incluye, por ejemplo, tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y similares.

Un “heterociclo no aromático” adecuado incluye un heterociclo no aromático de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre aparte de átomos de carbono e incluye, por ejemplo, pirrolidina, imidazolina, pirazolidina, pirazolina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, dioxolano, oxazolidina, tiazolidina, triazolidina y similares.

Un “acilo” adecuado incluye acilo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono tal como formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo y aralquiloalcoxicarbonilo.

Un “alquilcarbonilo” adecuado incluye alquilcarbonilo en el que el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono [es decir, el resto alquilo es alquilo C<sub>1-6</sub> del “alquilo inferior” anterior], tal como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloílo, hexanoílo y heptanoílo, en el que el más preferido es alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> carbonilo.

Un “arilcarbonilo” adecuado incluye arilcarbonilo en el que el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono [es decir, el resto arilo es arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> del “arilo” anterior], tal como benzoílo y naftoílo.

Un “alcoxicarbonilo” adecuado incluye alcoxicarbonilo en el que el resto alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, terc-pentiloxicarbonilo y hexiloxicarbonilo, en el que el más preferido es alcoxicarbonilo en el que el resto alcoxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

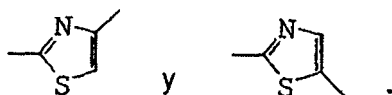
Un “aralquiloalcoxicarbonilo” adecuado incluye aralquiloalcoxicarbonilo en el que el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono [es decir, el resto arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> del “arilo” anterior] y el resto alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono

## ES 2 331 890 T3

[es decir, el resto alquilo es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> del "alquilo inferior" anterior], tal como benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, 1-naftilmetiloxicarbonilo, 2-naftilmetiloxicarbonilo, 3-fenilpropiloxicarbonilo, 4-fenilbutiloxicarbonilo y 5-fenilpentiloxicarbonilo.

5 Un "resto bivalente derivado de tiazol" adecuado del "resto bivalente derivado de tiazol opcionalmente sustituido" incluye

10



El "tiazol" puede tener de 1 a 3 sustituyentes y los sitios de sustitución no están particularmente limitados.

15 Un "sustituyente" adecuado del "tiazol opcionalmente sustituido" anterior incluye, por ejemplo,

(1) halógeno que es como se ha definido anteriormente;

20 (2) alcocarbonilo que es como se ha definido anteriormente, tal como etoxicarbonilo;

(3) arilo opcionalmente sustituido, arilo que es como se ha definido anteriormente y cuyos sitios de sustitución no están particularmente limitados, tal como fenilo y 4-(metilsulfonyl)fenilo;

25 (4) un grupo de fórmula: -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> en la R<sup>a</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo y R<sup>b</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo, en la que el alquilo inferior, arilo y aralquilo son como se han definido anteriormente, tal como N-metilaminocarbonilo, N-fenilaminocarbonilo, N,N-dimetilaminocarbonilo y N-bencilaminocarbonilo;

(5) un grupo de fórmula: -CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-arilo

30 en la que k es un número entero de 0 a 6; el arilo es como se ha definido anteriormente, que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-(alquilo inferior) en la que el alquilo inferior es como se ha definido anteriormente, -CF<sub>3</sub> y -O-arilo en la que el arilo es como se ha definido anteriormente, y los sitios de sustitución no están particularmente limitados;

35 (6) un grupo de fórmula: -CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-heterociclo en la que m es un número entero de 0 a 6; el heterociclo es como se ha definido anteriormente, tal como piridina;

40 (7) un grupo de fórmula: -CO-heterociclo en la que el heterociclo es como se ha definido anteriormente, tal como pirrolidina, piperidina, piperazina, tiomorfolina, que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -CO-(alquilo inferior) en la que el alquilo inferior es como se ha definido anteriormente, -CO-O-(alquilo inferior) en la que el alquilo inferior es como se ha definido anteriormente, -SO<sub>2</sub>-(alquilo inferior) en la que el alquilo inferior es como se ha definido anteriormente, oxo (es decir, =O) y un grupo de fórmula: -CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> en la que R<sup>c</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo y R<sup>d</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo en la que el alquilo inferior, arilo y aralquilo son como se han definido anteriormente, y los sitios de sustitución no están particularmente limitados;

45 (8) un grupo de fórmula: -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo en la que n es un número entero de 1 a 6; el arilo es como se ha definido anteriormente, que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -S-(alquilo inferior) en la que el alquilo inferior es como se ha definido anteriormente, -SO<sub>2</sub>-(alquilo inferior) en la que el alquilo inferior es como se ha definido anteriormente, -CO<sub>2</sub>-(alquilo inferior) en la que el alquilo inferior es como se ha definido anteriormente, -NHCO-O-(alquilo inferior) en la que el alquilo inferior es como se ha definido anteriormente y un grupo de fórmula: -CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup> en la que R<sup>e</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo y R<sup>f</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo en la que el alquilo inferior, arilo y aralquilo son como se han definido anteriormente, y los sitios de sustitución no están particularmente limitados;

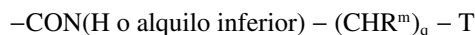
50 (9) un grupo de fórmula: -(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-heterociclo, en la que o es un número entero de 0 a 6; el heterociclo es como se ha definido anteriormente; tal como pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo (es decir, =O); -CO-(alquilo inferior) en la que el alquilo inferior es como se ha definido anteriormente; -CO-O-(alquilo inferior) en la que el alquilo inferior es como se ha definido anteriormente; -SO<sub>2</sub>-(alquilo inferior) en la que el alquilo inferior es como se ha definido anteriormente; -CO-(heterociclo) en la que el heterociclo es como se ha definido anteriormente tal como pirrolidina, piperazina y morfolina, que puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior y halógeno, en el que el alquilo inferior y halógeno son como se han definido anteriormente, y los sitios de sustitución no están particularmente limitados; y un grupo de fórmula: -CONR<sup>g</sup>R<sup>h</sup> en la que R<sup>g</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo y R<sup>h</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo en la que el alquilo inferior, arilo y aralquilo son como se han definido anteriormente, y los sitios de sustitución no están particularmente limitados;

65

## ES 2 331 890 T3

(10) un grupo de fórmula:  $-(CH_2)_p-NR^iR^j$  en la que p es un número entero de 0 a 6;  $R^i$  es hidrógeno, acilo, alquilo inferior, arilo o aralquilo y  $R^j$  es hidrógeno, acilo, alquilo inferior, arilo o aralquilo en la que el acilo, alquilo inferior, arilo y aralquilo son como se han definido anteriormente, y el alquilo inferior puede tener de 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo de fórmula:  $-CONR^kR^l$  en la que  $R^k$  es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo y  $R^l$  es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo en la que el alquilo inferior, arilo y aralquilo son como se han definido anteriormente, y los sitios de sustitución no están particularmente limitados;

(11) un grupo de fórmula:



en la que q es un número entero de 0 a 6; el alquilo inferior es como se ha definido anteriormente;  $R^m$  es hidrógeno, aralquilo que es como se ha definido anteriormente, o alquilo que es como se ha definido anteriormente, que puede estar sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en  $-\text{OH}$  y  $-\text{CONH}_2$  y los sitios de sustitución no están particularmente limitados; y T es hidrógeno; un grupo de fórmula:  $-\text{CONR}^nR^o$  en la que  $R^n$  es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo y  $R^o$  es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo en la que el alquilo inferior, arilo y aralquilo son como se han definido anteriormente;  $-\text{NH-CO-R}^p$  donde  $R^p$  es alquilo inferior que es como se ha definido anteriormente o aralquilo que es como se ha definido anteriormente;

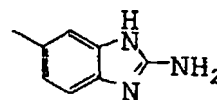
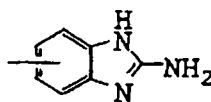
$-\text{NH-SO}_2$ -(alquilo inferior) en la que el alquilo inferior es como se ha definido anteriormente;  $-\text{SO}_2$ -(alquilo inferior) en la que el alquilo inferior es como se ha definido anteriormente; heterociclo en el que el heterociclo es como se ha definido anteriormente, tal como piridina, pirrolidina y morfolina, que puede tener de 1 a 3 sustituyentes tal como oxo (es decir,  $=\text{O}$ ), y los sitios de sustitución no están particularmente limitados; o  $-\text{CO}$ -(heterociclo) en el que el heterociclo es como se ha definido anteriormente, tal como piperidina y morfolina; y

(12) un grupo de fórmula:  $-(CH_2)_r-\text{CO-NR}^1R^u$  en la que r es un número entero de 1 a 6;  $R^1$  es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo y  $R^u$  es hidrógeno, alquilo inferior, arilo o aralquilo en el que el alquilo inferior, arilo y aralquilo son como se han definido anteriormente.

El sitio de sustitución en el arilo o heterociclo es cualquier parte adecuada del mismo aunque no está particularmente limitado. Un "sustituyente" preferible del "tiazol opcionalmente sustituido" anterior es metilsulfonilbencilo.

Los sitios de sustitución de  $R^2$  en el fenilo en el Compuesto (I) no están particularmente limitados.

Cuando Z es un grupo de fórmula:



los sitios de sustitución en el grupo no están particularmente limitados. es particularmente preferible.

Cualquier átomo de nitrógeno en el amino (es decir,  $-\text{NH}_2$ ), imino (es decir,  $=\text{NH}$  o  $-\text{NH}-$ ) o similares contenidos en el Compuesto (I) pueden protegerse de acuerdo con los métodos, que conoce un especialista en la técnica, tal como los métodos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, publicado por John Wiley and Sons (1980), y similares.

Cuando el Compuesto (I) tiene un átomo de carbono simétrico en la estructura, los especialistas en la técnica reconocerán que el Compuesto (I) incluye todos los estereoisómeros.

De los compuestos mencionados anteriormente se prefieren los Compuestos (I), más preferiblemente,

N-{4-[2-(4-{[amino(imino)metil]amino}fenil)etil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (véase la Estructura 1),

N-{4-[2-(4-{[amino(imino)metil]amino}fenil)etil]-5-[4-(metilsulfonil)bencil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (véase la Estructura 46),

N-{4-[2-(4-{[hidrazino(imino)metil]amino}fenil)etil]-5-[4-(metilsulfonil)bencil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (véase la Estructura 48),

N-{4-[2-(4-{[hidrazino(imino)metil]amino}fenil)etil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida (véase la Estructura 56), y

N-(4-{2-[4-(2-{[amino(imino)metil]amino}etil)fenil]etil}-1,3-tiazol-2-il)acetamida (véase la Estructura 107), particularmente N-{4-[2-(4-{[amino(imino)metil]amino}-fenil)etil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida y derivados de los mismos.

## ES 2 331 890 T3

El término “derivado” pretende incluir todos los compuestos derivados del compuesto original.

La sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) de la presente invención no es tóxica y una sal farmacéuticamente aceptable convencional se ejemplifica por sales con una base inorgánica u orgánica tal como una sal de metal alcalino (por ejemplo, sal sódica, sal potásica y similares), sal de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sal de calcio, sal de magnesio y similares), sal de amonio y sal de amina (por ejemplo, sal de trietilamina, sal de N-bencil-N-metilamina y similares).

El Compuesto (I) puede formularse también como una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables para usar en la composición farmacéutica incluyen aquellas derivadas de ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico y ácidos orgánicos, tales como ácido tartárico, acético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, glucónico, succínico y arilsulfónico, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico.

Como una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) representada por la fórmula (I), es preferible una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable tal como (mono-, di- o tri-) clorhidrato o yodhidrato, particularmente clorhidrato.

El Compuesto (I) mencionado anteriormente puede estar disponible en el mercado o puede producirse basándose en una referencia conocida. La composición puede administrarse de acuerdo con el método de la presente invención por cualquier vía adecuada. Las vías de administración adecuadas incluyen administración sistémica, tal como por vía oral o por inyección, tópica, periocular (por ejemplo, bajo la cápsula de Tenon), subconjuntiva, intraocular, intravitreal, intracameral, subretinal, supracoroidea y retrobulbar. La manera en la que el inhibidor de VAP-1 se administra depende, en parte, de si el tratamiento de una enfermedad asociada con VAP-1 es profiláctico o terapéutico.

La composición se administra preferiblemente tan pronto como sea posible después de que se haya determinado que el sujeto, tal como un mamífero, específicamente un ser humano, está en riesgo de enfermedad asociada con VAP-1 (tratamientos profilácticos) o haya comenzado a desarrollar una enfermedad asociada con VAP-1 (tratamientos terapéuticos). El tratamiento dependerá, en parte, del inhibidor de VAP-1 particular a usar, la cantidad del inhibidor de VAP-1 a administrar, la vía de administración y la causa y extensión, si la hubiera, de la enfermedad asociada con VAP-1 analizada.

Un especialista en la técnica apreciará que los métodos adecuados de administración de un inhibidor de VAP-1, que es útil en el método de la presente invención están disponibles. Aunque puede usarse más de una vía para administrar un inhibidor de VAP-1 particular, una vía particular puede proporcionar una reacción más inmediata y más eficaz que otra vía. Por consiguiente, las vías de administración descritas son meramente ejemplares y de ninguna manera son limitantes.

La dosis de la composición administrada al sujeto de administración tal como un animal incluyendo un ser humano, particularmente un ser humano, de acuerdo con la presente invención, debería ser suficiente para efectuar la respuesta deseada en el sujeto en un intervalo de tiempo razonable. Un especialista en la técnica reconocerá que la dosificación dependerá de diversos factores, incluyendo la resistencia del inhibidor de VAP-1 particular a emplear, la edad, especie, condición o estados de enfermedad y el peso corporal del sujeto, así como el grado de una enfermedad asociada con VAP-1. El tamaño de la dosis se determinará también según la vía, temporización y frecuencia de administración así como la existencia, naturaleza y extensión de cualquier efecto secundario adverso que pueda acompañar a la administración de un inhibidor de VAP-1 particular y el efecto fisiológico deseado. Un especialista en la técnica apreciará que diversas afecciones o estados de enfermedad pueden requerir un tratamiento prolongado que implica múltiples administraciones.

Las dosis y regímenes de dosificación adecuados pueden determinarse por técnicas convencionales para encontrar el intervalo conocidas por un especialista habitual en la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias dadas.

Generalmente, el compuesto (I) puede administrarse en una dosis de aproximadamente  $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  a aproximadamente  $300 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$  preferiblemente de aproximadamente  $0,1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$  a aproximadamente  $10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$ , que se da en una sola dosis o de 2 a 4 dosis por día o de una manera sostenida.

En la presente memoria descriptiva y reivindicaciones la “composición acuosa” se refiere a una solución acuosa transparente. La composición acuosa de la presente invención puede proporcionarse como una solución oftálmica, solución nasal, solución para el oído, solución de inhalación, pulverizador, solución oral, solución inyectable para administración intraarterial subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intraocular. Como los aditivos incluidos en la composición acuosa de la presente invención, es decir, aditivos seleccionados entre el grupo que consiste en poliol, azúcar distinto de glucosa, alcohol de azúcar, ácido bórico o su sal no afectarán a la solubilidad del Compuesto (I), puede proporcionarse una forma de dosificación acuosa estable con un largo periodo de validez.

De acuerdo con la invención, los aditivos son aquellos que se sabe que son útiles para ajustar la presión osmótica de la solución acuosa. Los ejemplos de los aditivos usados en la presente invención pueden incluir polioles tales como

## ES 2 331 890 T3

glicerina, polietilenglicol, propilenglicoles y alcohol polivinílico; sacáridos o alcoholes de azúcar tales como sorbitol, manitol y silitol; ácido bórico y su sal. Estos aditivos pueden usarse en solitario o en combinación de dos o más de los mismos dependiendo de la fórmula deseada. Los aditivos especialmente preferibles incluyen glicerina, manitol, ácido bórico o su sal.

5

La concentración de los aditivos en la composición acuosa de la presente invención puede determinarse de manera que la presión osmótica de la composición se ajusta apropiadamente. La técnica puede determinar la concentración basándose en la clase de derivado de tiazol, la cantidad del derivado de tiazol así como la clase y peso molecular del aditivo. Típicamente, la cantidad del aditivo puede ser de 0,01-10% p/v, preferiblemente 0,01-5% p/v basado en el volumen total de la composición.

10

La composición acuosa de la presente invención puede comprender adicionalmente otros aditivos que se usan generalmente en la fabricación de composiciones médicas tales como un agente de tamponado, un conservante, un estabilizador y un agente espesante, siempre y cuando aquellos aditivos afecten a la solubilidad del derivado de tiazol o Compuesto 1 de la presente invención. Los ejemplos de dichos aditivos pueden incluir conservantes tales como cloruro de benzalconio, clorobutanol y peroxibenzoatos; un agente espesante tal como povidona y metilcelulosa.

15

La composición acuosa de la presente invención puede comprender adicionalmente o puede coadministrarse con un compuesto farmacéuticamente activo distinto del Compuesto (I).

20

Por “co-administración” se entiende la administración antes, simultáneamente con, por ejemplo, en combinación con el inhibidor de VAP-1 o el Compuesto (I) del derivado de tiazol en la misma formulación o en formulaciones separadas o después de la administración del inhibidor de VAP-1 como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, pueden coadministrarse corticoesteroides, prednisona, metilprednisolona, dexametasona, o triamcinolona, acetinida o compuestos antiinflamatorios no corticoesteroides tales como ibuprofeno o flubiprofeno. Análogamente, pueden co-formularse o co-administrarse vitaminas y minerales por ejemplo cinc, anti-oxidantes, por ejemplo, carotenoides (tal como un carotenoide de xantofilas tal como zeaxantina o luteína), y micronutrientes.

25

Además, la composición acuosa de acuerdo con la presente invención también es útil para preparar un medicamento tal como un agente terapéutico profiláctico para las enfermedades asociadas con VAP-1.

30

Los ejemplos del compuesto (I) derivado de tiazol preferido de acuerdo con la presente invención se ilustran en las siguientes tablas.

35

(Tabla pasa a página siguiente)

40

45

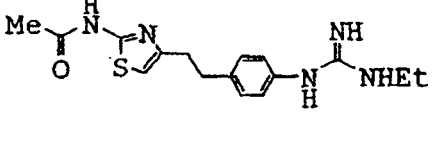
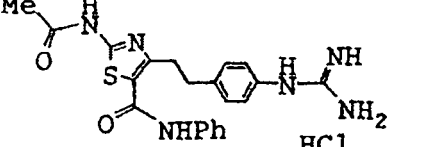
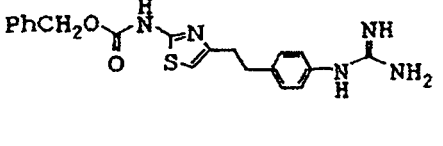
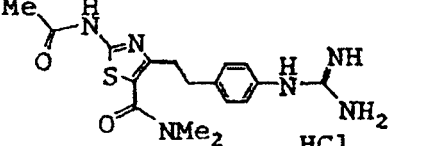
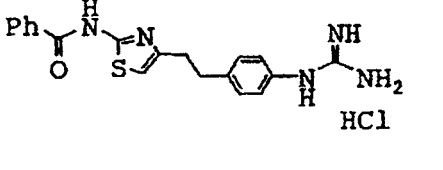
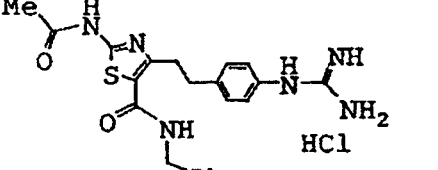
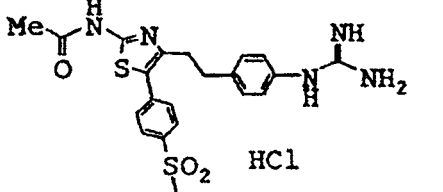
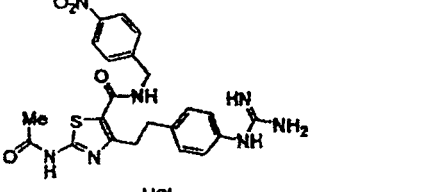
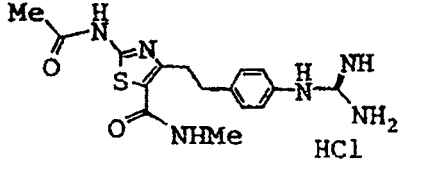
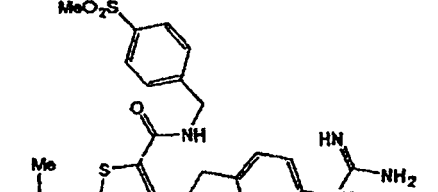
50

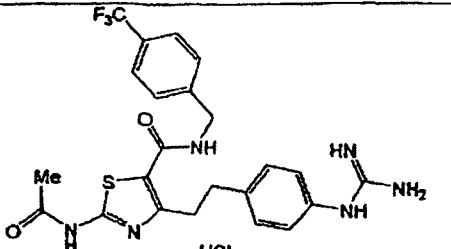
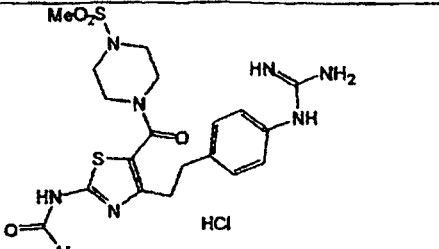
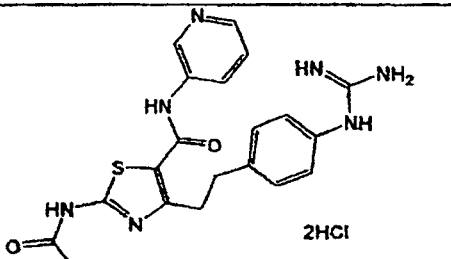
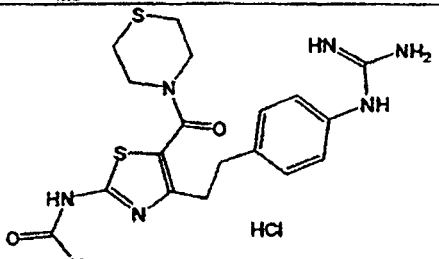
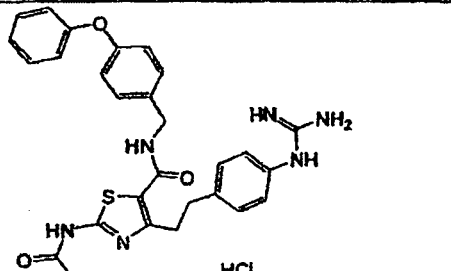
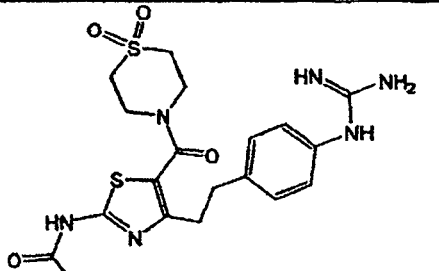
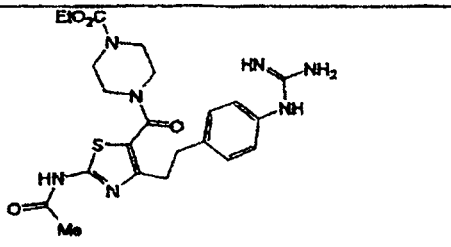
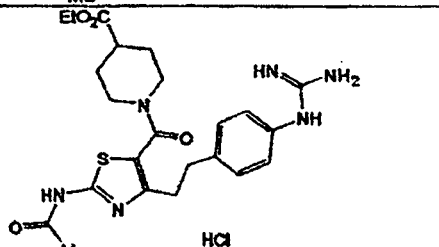
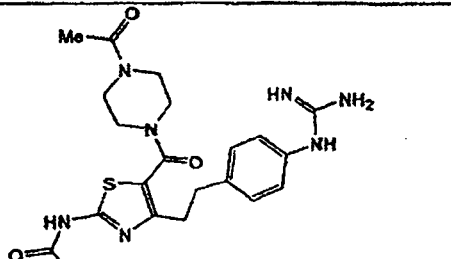
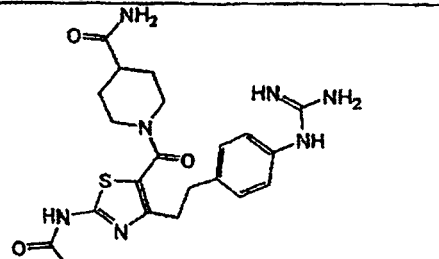
55

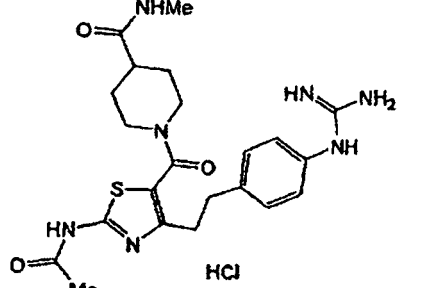
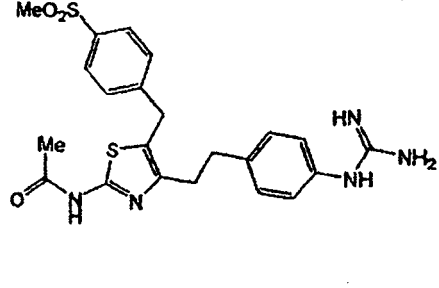
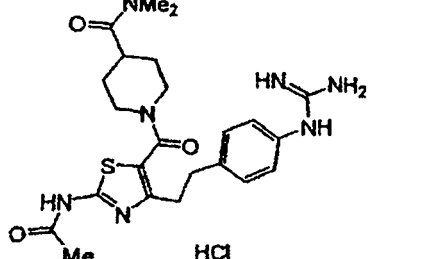
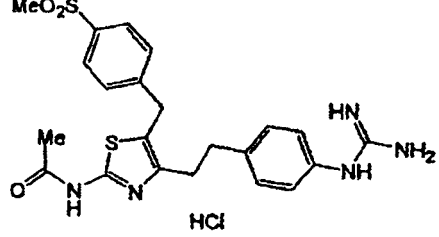
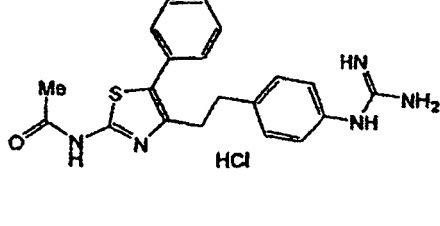
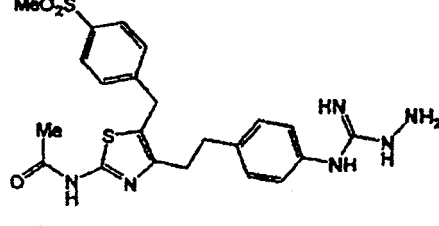
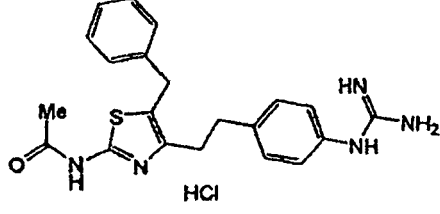
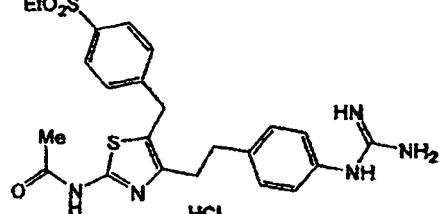
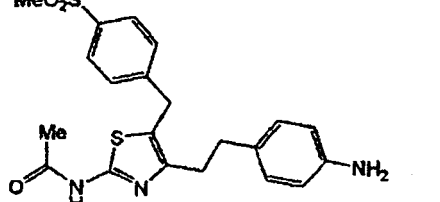
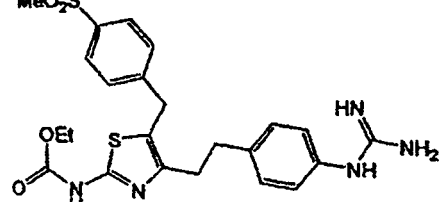
60

65

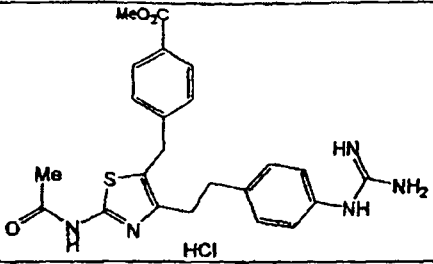
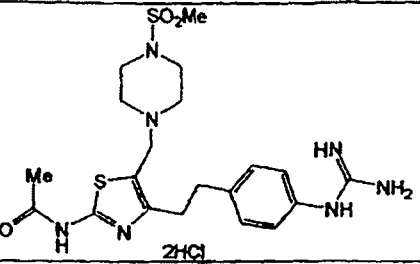
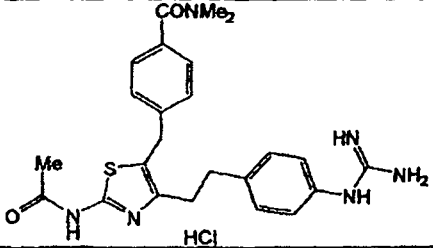
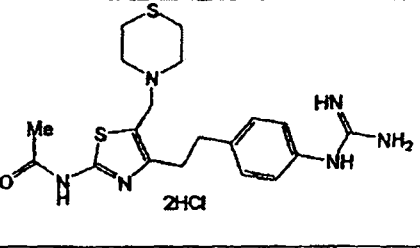
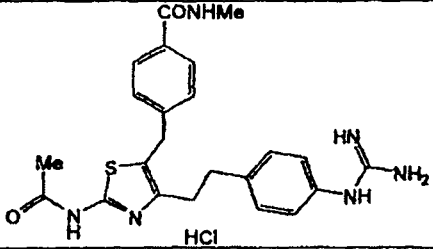
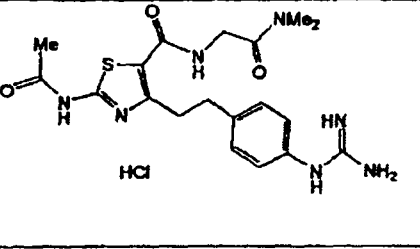
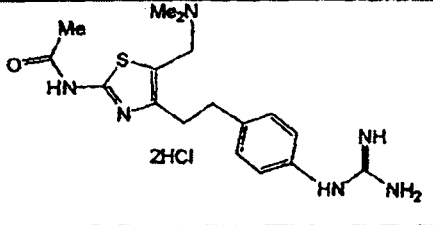
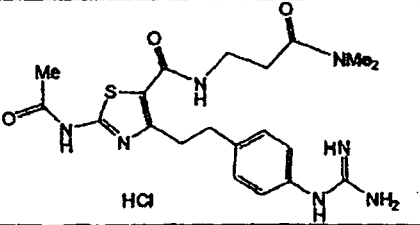
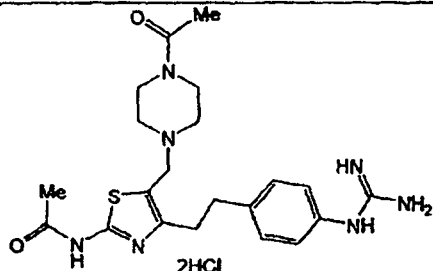
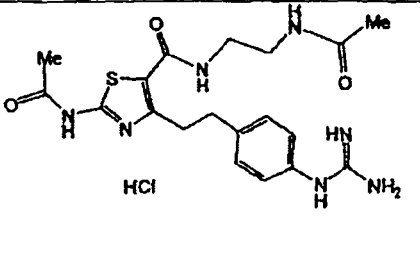
| Nº | Estructura | Nº | Estructura |
|----|------------|----|------------|
| 1  |            | 11 |            |
| 2  |            | 12 |            |
| 3  |            | 13 |            |
| 4  |            | 14 |            |
| 5  |            | 15 |            |
| 6  |            | 16 |            |
| 7  |            | 17 |            |
| 8  |            | 18 |            |
| 9  |            | 19 |            |
| 10 |            | 20 |            |

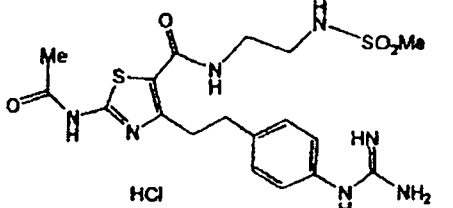
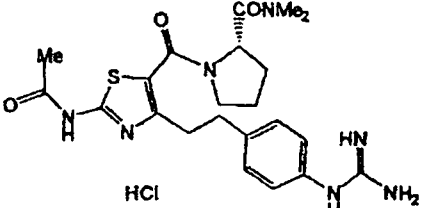
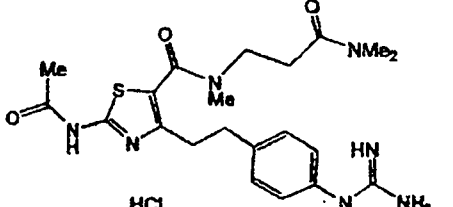
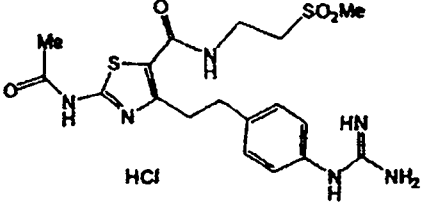
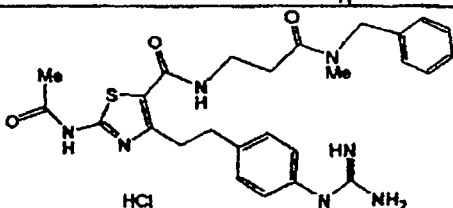
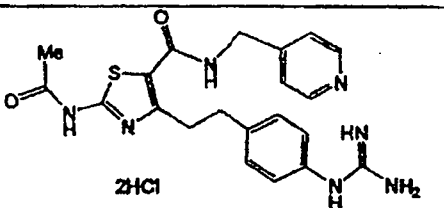
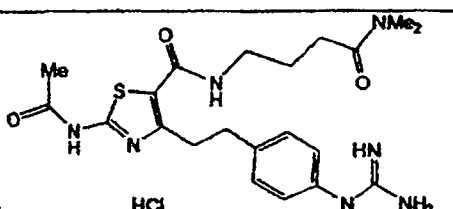
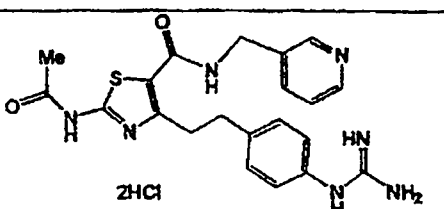
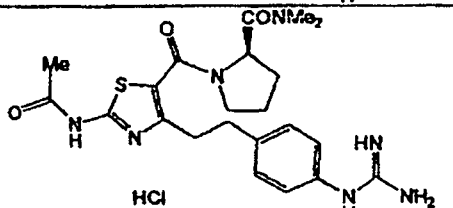
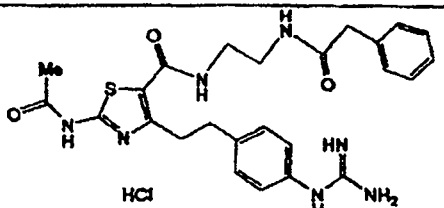
| Nº | Estructura  | Nº | Estructura   |
|----|---|----|--|
| 21 |    | 26 |    |
| 22 |    | 27 |    |
| 23 |    | 28 |    |
| 24 |   | 29 |   |
| 25 |  | 30 |  |

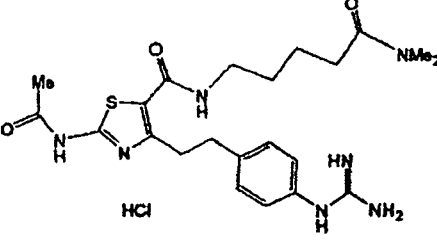
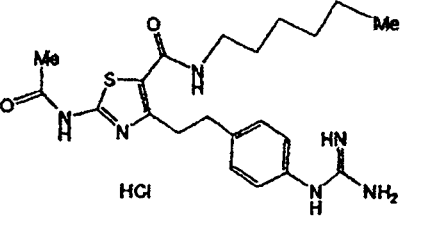
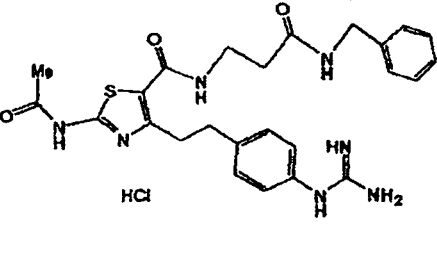
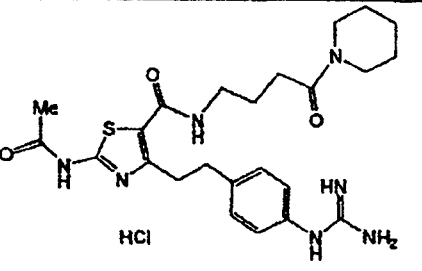
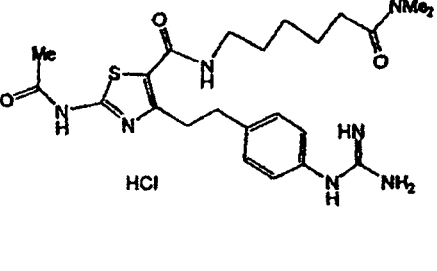
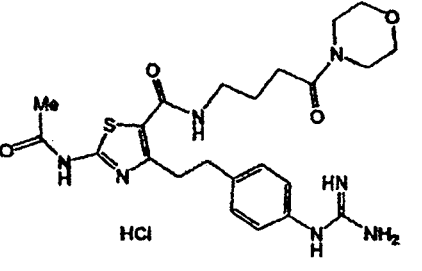
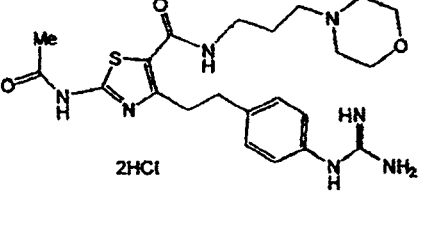
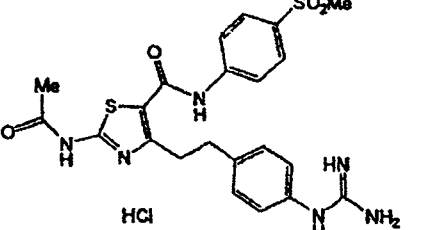
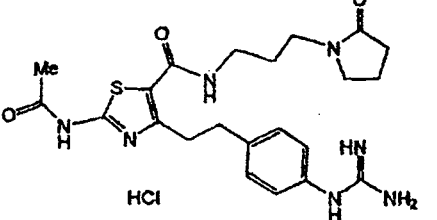
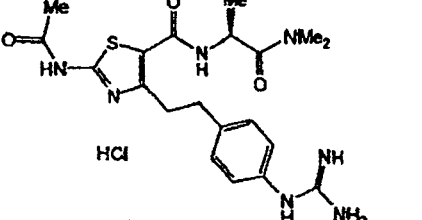
| Nº | Estructura  | Nº | Estructura  |
|----|---|----|---|
| 31 |  <p>HCl</p>  | 36 |  <p>HCl</p>   |
| 32 |  <p>2HCl</p> | 37 |  <p>HCl</p>   |
| 33 |  <p>HCl</p> | 38 |  <p>HCl</p>  |
| 34 |            | 39 |  <p>HCl</p> |
| 35 |            | 40 |  <p>HCl</p> |

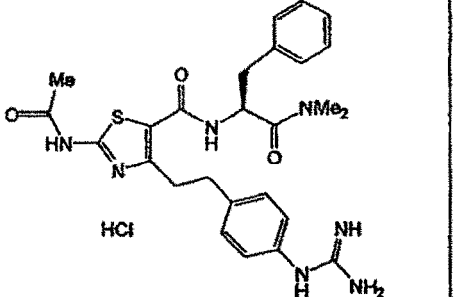
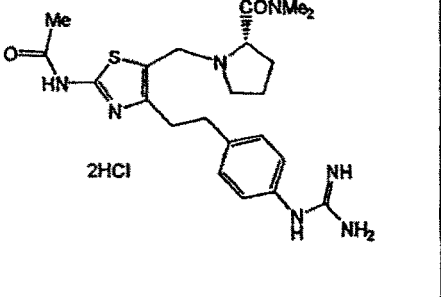
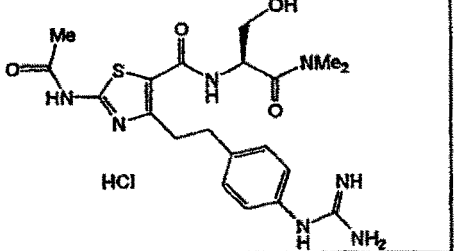
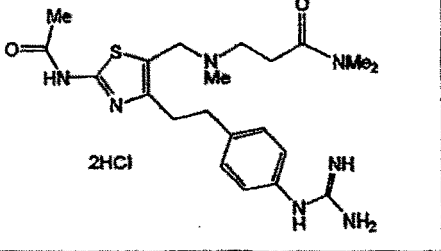
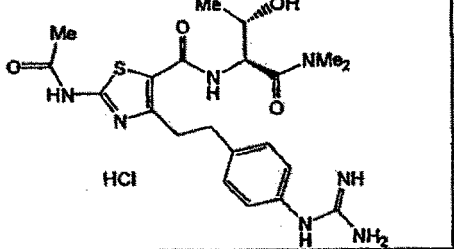
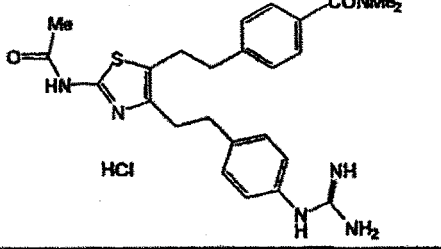
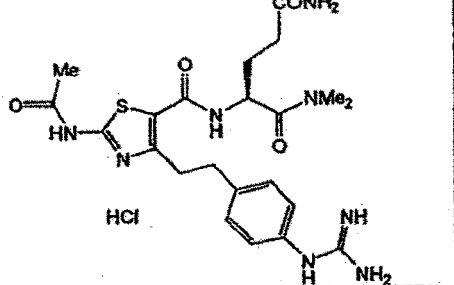
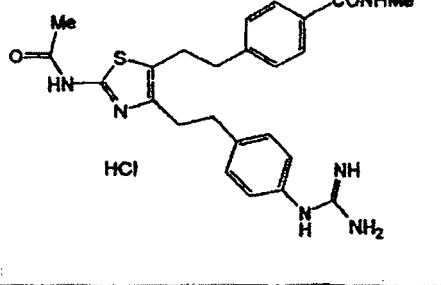
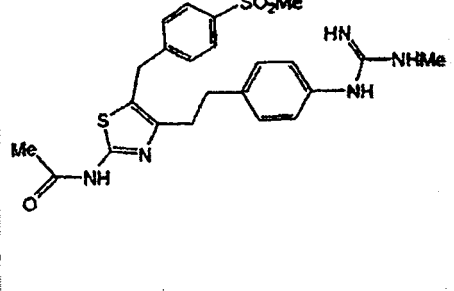
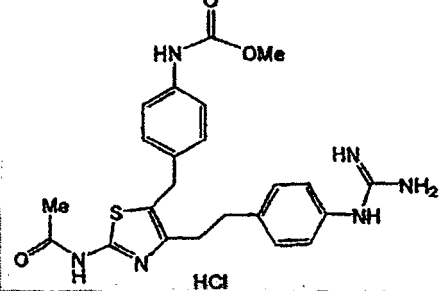
| Nº | Estructura  | Nº | Estructura   |
|----|---|----|--|
| 41 |    | 46 |    |
| 42 |    | 47 |    |
| 43 |   | 48 |   |
| 44 |  | 49 |  |
| 45 |  | 50 |  |

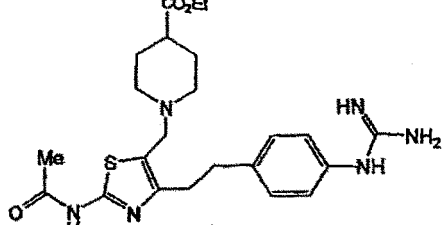
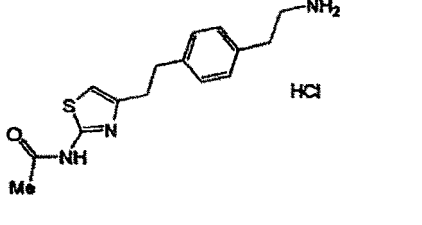
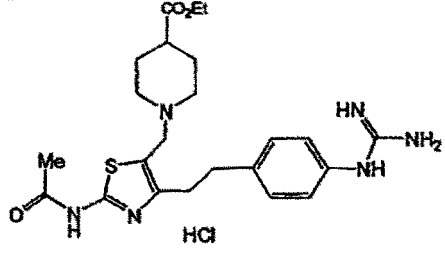
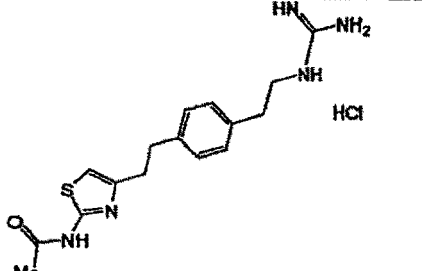
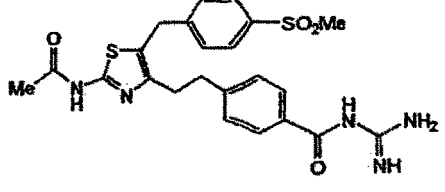
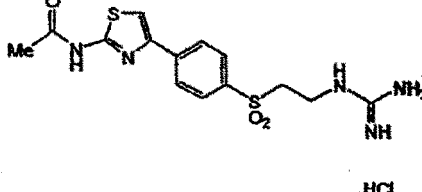
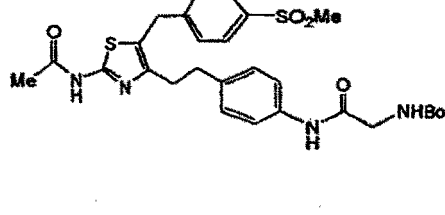
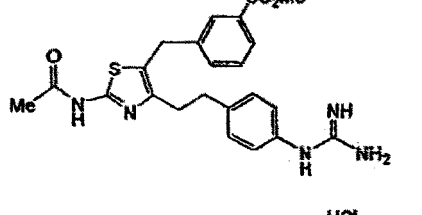
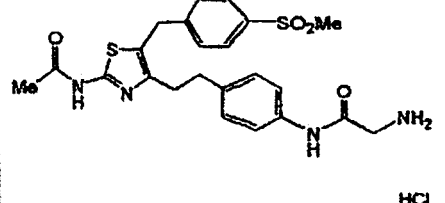
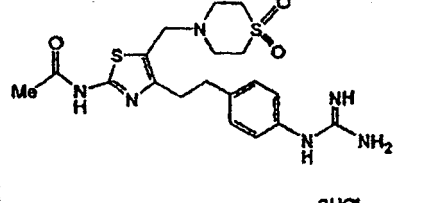
| Nº | Estructura | Nº | Estructura |
|----|------------|----|------------|
| 51 |            | 56 |            |
| 52 |            | 57 |            |
| 53 |            | 58 |            |
| 54 |            | 59 |            |
| 55 |            | 60 |            |

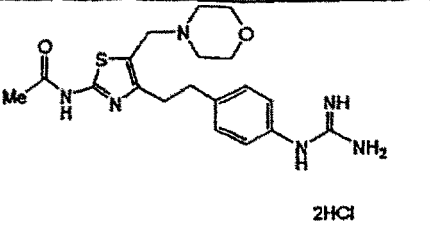
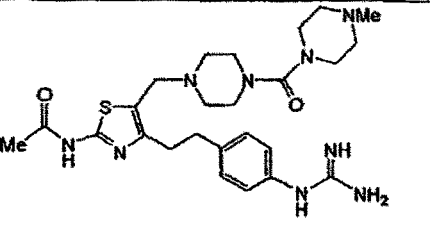
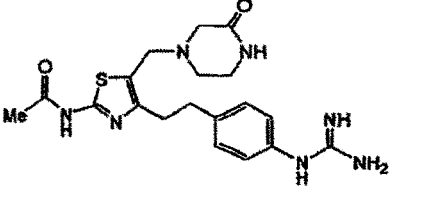
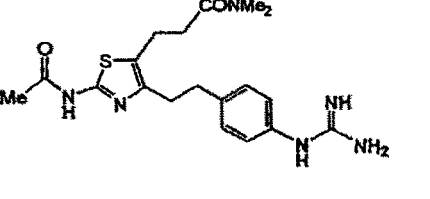
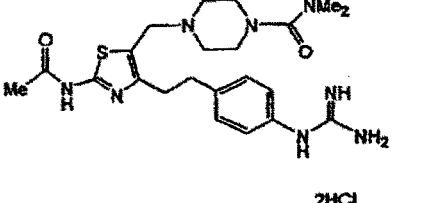
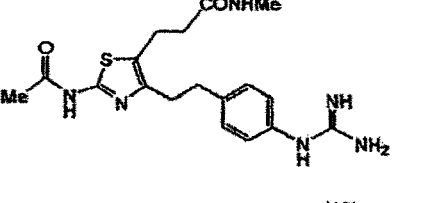
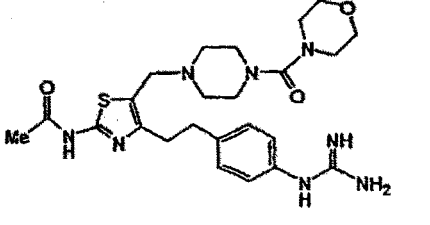
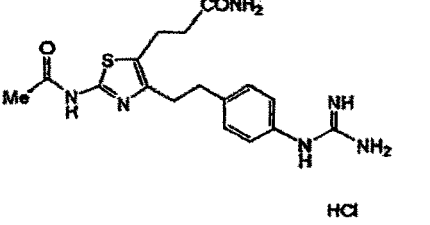
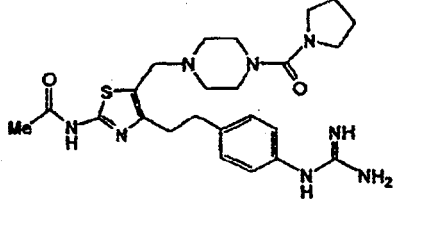
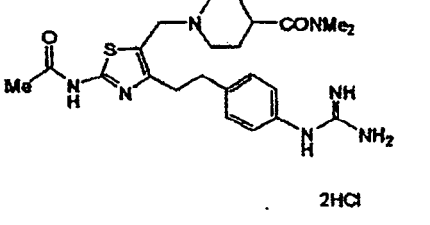
| Nº | Estructura  | Nº | Estructura   |
|----|---|----|--|
| 61 |    | 66 |    |
| 62 |    | 67 |    |
| 63 |   | 68 |   |
| 64 |  | 69 |  |
| 65 |  | 70 |  |

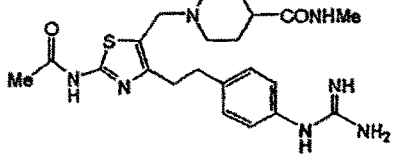
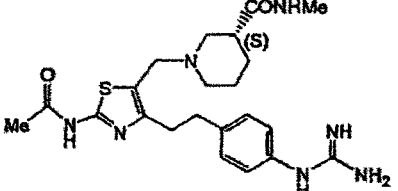
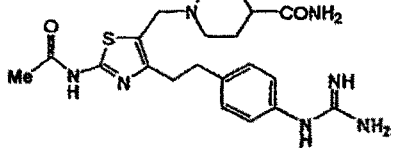
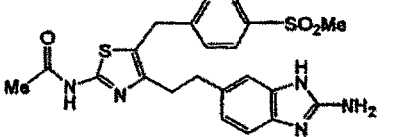
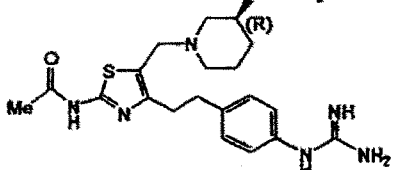
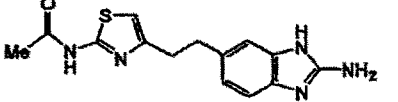
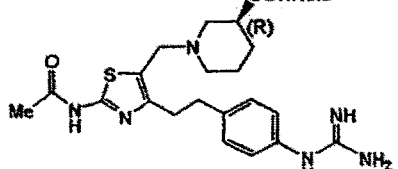
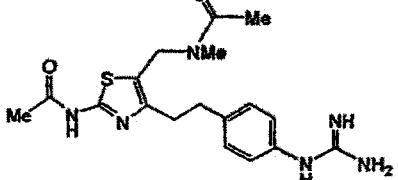
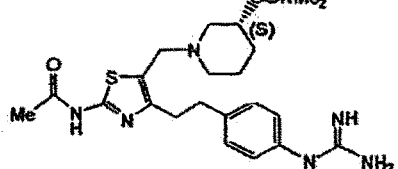
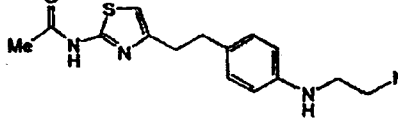
| Nº | Estructura   | Nº | Estructura   |
|----|--|----|--|
| 71 |  <p>HCl</p>   | 76 |  <p>HCl</p>    |
| 72 |  <p>HCl</p>   | 77 |  <p>HCl</p>    |
| 73 |  <p>HCl</p>   | 78 |  <p>2HCl</p>   |
| 74 |  <p>HCl</p> | 79 |  <p>2HCl</p> |
| 75 |  <p>HCl</p> | 80 |  <p>HCl</p>  |

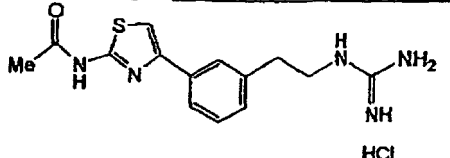
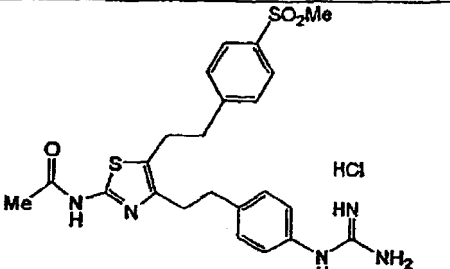
| Nº | Estructura  | Nº | Estructura  |
|----|---|----|---|
| 81 |  <p>HCl</p>    | 86 |  <p>HCl</p>   |
| 82 |  <p>HCl</p>    | 87 |  <p>HCl</p>   |
| 83 |  <p>HCl</p>   | 88 |  <p>HCl</p>  |
| 84 |  <p>2HCl</p> | 89 |  <p>HCl</p> |
| 85 |  <p>HCl</p>  | 90 |  <p>HCl</p> |

| Nº | Estructura  | Nº  | Estructura   |
|----|---|-----|--|
| 91 |    | 96  |    |
| 92 |    | 97  |    |
| 93 |   | 98  |   |
| 94 |  | 99  |  |
| 95 |  | 100 |  |

| Nº  | Estructura  | Nº  | Estructura   |
|-----|---|-----|--|
| 101 |    | 106 |    |
| 102 |    | 107 |    |
| 103 |   | 108 |   |
| 104 |  | 109 |  |
| 105 |  | 110 |  |

| Nº  | Estructura  | Nº  | Estructura   |
|-----|---|-----|--|
| 111 |  <p style="text-align: center;">2HCl</p>   | 116 |  <p style="text-align: center;">3HCl</p>   |
| 112 |  <p style="text-align: center;">2HCl</p>   | 117 |  <p style="text-align: center;">HCl</p>    |
| 113 |  <p style="text-align: center;">2HCl</p>  | 118 |  <p style="text-align: center;">HCl</p>   |
| 114 |  <p style="text-align: center;">2HCl</p> | 119 |  <p style="text-align: center;">HCl</p>  |
| 115 |  <p style="text-align: center;">2HCl</p> | 120 |  <p style="text-align: center;">2HCl</p> |

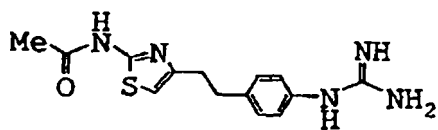
| Nº  | Estructura  | Nº  | Estructura   |
|-----|---|-----|--|
| 121 |  <p style="text-align: center;">2HCl</p>   | 126 |  <p style="text-align: center;">2HCl</p>   |
| 122 |  <p style="text-align: center;">2HCl</p>   | 127 |    |
| 123 |  <p style="text-align: center;">2HCl</p>   | 128 |    |
| 124 |  <p style="text-align: center;">2HCl</p> | 129 |  <p style="text-align: center;">HCl</p>  |
| 125 |  <p style="text-align: center;">2HCl</p> | 130 |  <p style="text-align: center;">2HCl</p> |

| Nº  | Estructura   |
|-----|--|
| 131 |  |
| 132 |  |

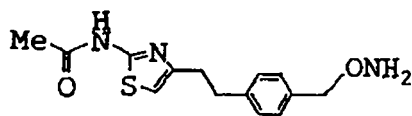
La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos mostrados a continuación. Los ejemplos, sin embargo, no deben usarse para limitar el alcance de la invención de ninguna manera.

Ejemplo de Ensayo 1

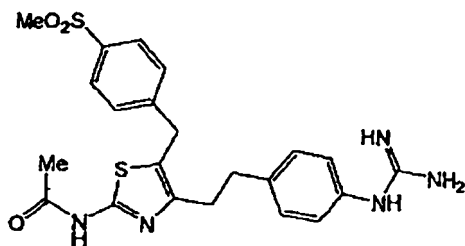
Compuesto A:



Compuesto B:



Compuesto C:



## ES 2 331 890 T3

El Compuesto A se añadió con agua destilada (calidad para inyección) y se agitó para dar una solución acuosa saturada del Compuesto A (3,55 mg/ml, aproximadamente pH 7).

5 El Compuesto B se añadió con agua destilada (calidad para inyección) y se agitó con adición de ácido clorhídrico para dar una solución acuosa saturada de Compuesto B (1,12 mg/ml, aproximadamente pH 3).

El Compuesto C se añadió con agua destilada (calidad para inyección) y se agitó con adición de ácido clorhídrico para dar una solución acuosa saturada del Compuesto C (10,73 mg/ml, aproximadamente pH 7).

10 Se añadió cloruro sódico a la solución acuosa saturada obtenida de esta manera del Compuesto A, B, y C respectivamente en una cantidad para dar una solución de NaCl al 0,4% y la mezcla se agitó. La mezcla obtenida de esta manera se observó para precipitación y la solubilidad, es decir, la concentración del Compuesto A-C en la solución o sobrenadante (mg/ml).

15 Análogamente, la solución acuosa saturada del Compuesto A-C se añadió con cloruro sódico en una cantidad para dar una solución al 0,85% y se observaron la precipitación y solubilidad.

Los resultados se muestran en la tabla 1 a continuación.

20

TABLA 1

*Efecto del cloruro sódico sobre la solubilidad del Compuesto A, B y C*

25

|   | Conc. de NaCl (%) | Precipitación | Solubilidad (mg/ml) | % Solubilidad |
|---|-------------------|---------------|---------------------|---------------|
| A | 0                 | no            | 3,55                | =100          |
|   | 0,4               | sí            | 1,11                | 31            |
|   | 0,85              | sí            | 0,69                | 20            |
| B | 0                 | no            | 1,12                | =100          |
|   | 0,4               | no            | 1,17                | 100           |
|   | 0,85              | no            | 1,19                | 100           |
| C | 0                 | no            | 10,73               | =100          |
|   | 0,4               | sí            | 1,76                | 16            |
|   | 0,85              | sí            | 0,86                | 8             |

45

### Ejemplo de Ensayo 2

50 A la solución saturada del Compuesto C preparado de la misma manera que el ejemplo de ensayo 1, se le añadió glicerina en una cantidad para dar una solución al 2,5% y la mezcla se agitó. Análogamente, se añadieron manitol en una cantidad para dar una solución al 3,5%, ácido bórico en una cantidad para dar una solución al 2%, cloruro potásico en una cantidad para dar una solución al 0,2%, hidrogenofosfato disódico en una cantidad para dar una solución al 1% y citrato sódico en una cantidad para dar una solución al 1% a la solución acuosa saturada del Compuesto C respectivamente. Se observaron la precipitación y solubilidad, es decir, el cambio de la concentración del Compuesto C en la solución o sobrenadante.

55

60

65

## ES 2 331 890 T3

TABLA 2

*Efecto de los aditivos sobre la solubilidad del Compuesto C*

| aditivos,<br>conc. en la solución<br>(%) |      | precipi-<br>tación | Conc. de C<br>sin aditivo<br>(mg/ml) (A) | Conc. de C<br>con aditivo<br>(mg/ml) (B) | prop.<br>B/A<br>(%) |
|--|------|--------------------|--|--|---------------------|
| Glicerina                                | 2,5% | no                 | 11,51                                    | 10,91                                    | 95                  |
| Manitol                                  | 3,5% | no                 | 11,51                                    | 11,05                                    | 96                  |
| Ácido bórico                             | 2%   | no                 | 11,51                                    | 11,59                                    | 100                 |
| Cloruro potásico                         | 0,2% | sí                 | 10,73                                    | 3,16                                     | 29                  |
| Hidrogenofosfato<br>disódico             | 1%   | sí                 | 10,73                                    | 2,54                                     | 24                  |
| Citrato sódico                           | 1%   | sí                 | 10,73                                    | 0,48                                     | 4                   |

### Ejemplo de Ensayo 3

El Compuesto C se añadió con glicerina y agua destilada y se añadió con adición de ácido clorhídrico para dar una solución acuosa (conc. de Compuesto C: 0,3%, conc. de glicerina: 2,5%, aproximadamente pH 6). Análogamente, se prepararon soluciones acuosas que comprenden el Compuesto C y los aditivos mostrados en la tabla 3.

De esta manera, la solución obtenida se almacenó a 40°C en el recipiente de LDPE y la concentración del Compuesto C en la solución se observó con el tiempo. El resultado se muestra en la Tabla 3 a continuación:

TABLA 3

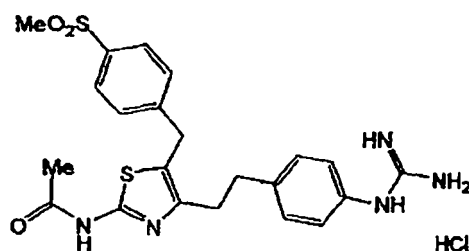
*Efectos de los aditivos sobre la estabilidad de la solución acuosa que comprende el Compuesto C*

| Aditivos,<br>conc. en la solución<br>(%) |        | Cambio en la Concentración de Compuesto C (frente<br>a la conc. inicial) (%) |       |         |         |
|--|--------|--|-------|---------|---------|
|  |        | Inicial  | 40°C  |         |         |
|  |        |  | 1 mes | 3 meses | 6 meses |
| Glicerina                                | 2,5%   | =100   | 105,4 | 110,6   | 112,3   |
| Manitol                                  | 4,7%   | =100   | 103,7 | 108,4   | 109,6   |
| Ácido bórico                             | 1,68%  | =100   | 104,9 | 106,2   | 108,2   |
| bórax                                    | 0,018% |  |       |         |         |

# ES 2 331 890 T3

## Ejemplo de Ensayo 4

### Compuesto D



El Compuesto D se añadió con glicerina y agua destilada y se agitó para dar una solución acuosa transparente (conc. del Compuesto D: 0,3%, conc. de glicerina: 2,5%, aproximadamente pH 6). Análogamente, se prepararon soluciones acuosas que comprenden la misma concentración de Compuesto D y los aditivos mostrados en la tabla 4.

De esta manera, la solución obtenida se almacenó a 40°C en el recipiente de LDPE y la concentración del Compuesto D en la solución se observó con el tiempo. El resultado se muestra en la tabla 4 a continuación.

TABLA 4

*Efecto de los aditivos sobre la estabilidad de la solución acuosa que comprende el Compuesto D*

| Aditivos, conc. en la solución (%) |        | Cambio en la concentración del Compuesto D (frente a la conc. inicial) (%) |       |         |         |
|------------------------------------|--------|--|-------|---------|---------|
|                                    |        | inicial  | 40°C  |         |         |
|                                    |        |  | 1 mes | 3 meses | 6 meses |
| Glicerina                          | 2,5%   | =100   | 100,8 | 107,7   | 104,4   |
| Ácido bórico                       | 1,68%  | =100   | 99,7  | 105,8   | 102,6   |
| bórax                              | 0,018% |  |       |         |         |

### Aplicabilidad industrial

La presente invención proporciona una composición acuosa que comprende un derivado de tiazol de fórmula (I):



en la que cada símbolo es como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un aditivo seleccionado entre el grupo que consiste en poliol, azúcar, alcohol de azúcar, ácido bórico o su sal y agua.

La composición acuosa de la presente invención es muy estable y, por lo tanto, pueden proporcionarse fórmulas de dosificación acuosa que pueden almacenarse de forma estable durante un tiempo prolongado.

# ES 2 331 890 T3

## REIVINDICACIONES

1. Una composición acuosa que comprende un derivado de tiazol de fórmula (I):

5



en la que

10

R<sup>1</sup> es acilo;

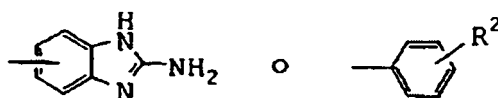
X es un resto bivalente derivado de un tiazol opcionalmente sustituido;

15

Y es un enlace, alquileo inferior, alquilenilo inferior o -CONH-; y

Z es un grupo de fórmula:

20



25

en la que R<sup>2</sup> es un grupo de fórmula: -A-B-D-E

en la que A es un enlace, alquileo inferior, -NH- o -SO<sub>2</sub>-;

B es un enlace, alquileo inferior, -CO- u -O-;

30

D es un enlace, alquileo inferior, -NH- o -CH<sub>2</sub>NH-, con la condición de que cuando B es -CO- u -O-, D no es un enlace; y

E es amino opcionalmente protegido, -N=CH<sub>2</sub>,

35



40

en la que

45

Q es -S- o -NH-; y

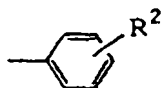
R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo inferior, alquiltio inferior o -NH-R<sup>4</sup> en la que R<sup>4</sup> es hidrógeno, -NH<sub>2</sub> o alquilo inferior;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, agua y un aditivo seleccionado entre el grupo que consiste en poliol, azúcar distinto de glucosa, alcohol de azúcar, ácido bórico o su sal.

50

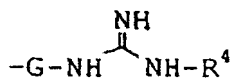
2. La composición de la reivindicación 1, en la que Z de la fórmula (I) es un grupo de fórmula:

55



en la que R<sup>2</sup> es un grupo de fórmula:

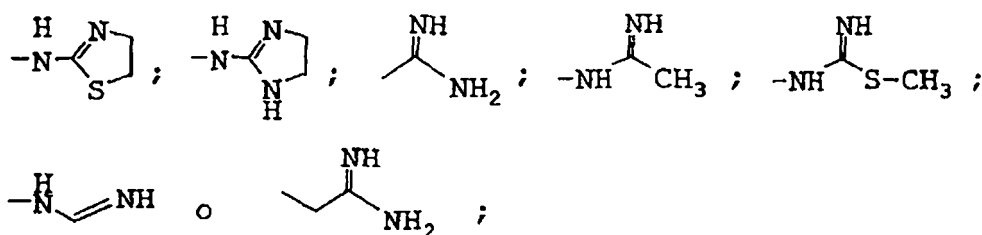
60



65

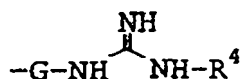
(en la que G es un enlace, -NHCOCH<sub>2</sub>- o alquileo inferior y R<sup>4</sup> es hidrógeno, -NH<sub>2</sub> o alquilo inferior); -NH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>ONH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>ON=CH<sub>2</sub>;

ES 2 331 890 T3

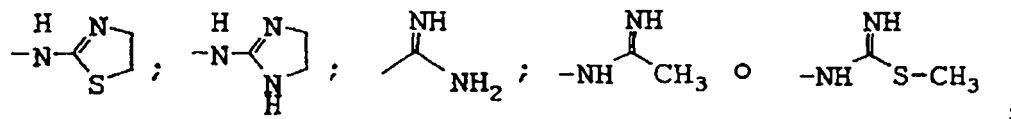


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. La composición de la reivindicación 2, en la que R<sup>2</sup> de la fórmula (I) es un grupo de fórmula:



(en la que G es un enlace, -NHCOCH<sub>2</sub>- o alquileo inferior y R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo inferior); -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>ONH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>ON=CH<sub>2</sub>;



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R<sup>1</sup> de la fórmula (I) es alquilcarbonilo y X es un resto bivalente derivado de tiazol opcionalmente sustituido con metilsulfonilbencil o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. La composición de la reivindicación 1, en la que el derivado de tiazol es

N-{4-[2-(4-{[amino(imino)metil]amino}fenil)etil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida,

40 N-{4-[2-(4-{[amino(imino)metil]amino}fenil)etil]-5-[4-(metilsulfonil)bencil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida,

N-{4-[2-(4-{[hidrazino(imino)metil]amino}fenil)etil]-5-[4-(metilsulfonil)bencil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida,

45 N-{4-[2-(4-{[hidrazino(imino)metil]amino}fenil)etil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida, o

N-(4-{2-[4-(2-([amino(imino)metil]amino)etil]fenil)etil]-1,3-tiazol-2-il}acetamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el poliol es glicerina.

7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el alcohol de azúcar es manitol.