



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 329 997**

51 Int. Cl.:

C07D 295/14 (2006.01)

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 277/82 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03808498 .4**

96 Fecha de presentación : **19.12.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1578737**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.09.2005**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos sustituidos.**

30 Prioridad: **03.01.2003 US 437860 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.12.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.12.2009

73 Titular/es: **CV THERAPEUTICS, Inc.**
3172 Porter Drive
Palo Alto, California 94304, US

72 Inventor/es: **Palle, Venkata y**
Zablocki, Jeff

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 329 997 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos sustituidos.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados heterocíclicos, y a su utilización para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de varias enfermedades, en particular las enfermedades cardiovasculares tales como las arritmias auricular y ventricular, la claudicación intermitente, la angina (variante) de Prinzmetal, la angina estable e inestable, la cardiopatía congestiva, la diabetes y el infarto de miocardio. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

Sumario de la invención

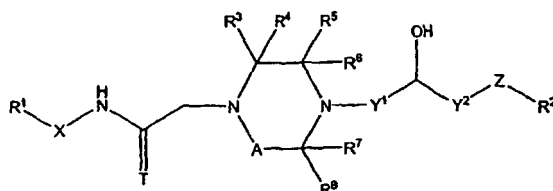
Determinadas clases de compuestos de piperazina son conocidos por ser útiles en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, incluyendo las arritmias, la angina de pecho, el infarto de miocardio y enfermedades relacionadas tales como la claudicación intermitente. Por ejemplo, la patente US nº 4.567.264 da a conocer una clase de compuestos de piperazina sustituidos que incluye un compuesto conocido como ranolazina, (\pm)-N-(2,6-dimetilfenil)-4-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propil]-1-piperazin-acetamida, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y su utilización en las enfermedades anteriores.

El documento WO 01/62744 da a conocer compuestos sustituidos de piperazina que son inhibidores parciales de la oxidación de los ácidos grasos.

A pesar de las propiedades deseables demostradas por la ranolazina, que es un agente terapéutico cardíaco muy eficaz, que se cree que funciona como inhibidor de la oxidación de ácidos grasos, continúa existiendo la necesidad de compuestos que tengan propiedades terapéuticas similares a la ranolazina, pero que sean más potentes y que tengan una vida media más prolongada.

30 Sumario de la invención

Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar nuevos compuestos heterocíclicos sustituidos que son inhibidores de la oxidación de los ácidos grasos con buenas vidas medias terapéuticas. Por consiguiente, en un primer aspecto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I:



Fórmula I

en los que:

R^1 y R^2 son independientemente alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

A es $-(CR^9R^{10})_m-$; siendo m 1 ó 2; y

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} , son independientemente hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, o $-C(O)R$;

en los que R es $-OR^{11}$, o $-NR^{11}R^{12}$ en la que R^{11} y R^{12} son hidrógenos o alquilo inferior opcionalmente sustituido; o

R^3 y R^4 , R^5 y R^6 , R^7 y R^8 , R^9 y R^{10} , cuando se consideran conjuntamente con el carbono al que están unidos, representan carbonilo; o

R^3 y R^7 , o R^3 y R^9 , o R^3 y R^{11} , R^5 y R^7 , cuando se consideran juntos forman un grupo en puente $-(CR^{13}R^{14})_n-$, en la que n es 1, 2 ó 3, y R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido;

con la condición de que el número máximo de grupos carbonilo sea 1;

ES 2 329 997 T3

el número máximo de grupos $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11} \text{R}^{12}$ es 1; y

el número máximo de grupos en puente es 1;

5 T es oxígeno o azufre;

X es un enlace covalente o $-(\text{CR}^{15}\text{R}^{16})_p-$, siendo R^{15} y R^{16} hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, o $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ y p es 1, 2 ó 3, siendo R^{17} hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido;

10 Y^1 e Y^2 son independientemente $-(\text{CR}^{18}\text{R}^{19})_q-$, siendo q 1, 2 ó 3 y R^{18} y R^{19} son independientemente hidrógeno, hidroxilo o alquilo inferior opcionalmente sustituido, con la condición de que R^{18} y R^{19} no sean hidroxilo cuando q es 1; y

15 Z es $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{20}-$, o $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})-$, siendo R^{20} hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a la utilización de los compuestos de Fórmula I para la preparación de una composición farmacéutica destinada a tratar una enfermedad seleccionada de entre diabetes, lesiones a los músculos del esqueleto resultantes de traumatismo o choque y una enfermedad cardiovascular en un mamífero. Las enfermedades cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a, la claudicación intermitente, las arritmias auricular y ventricular, la angina de Prinzmetal (variante), la angina estable, la angina inestable, la cardiopatía congestiva y el infarto de miocardio. Los compuestos de Fórmula I pueden utilizarse también para conservar los tejidos y órganos del donante utilizados en trasplantes.

Las formas de realización preferidas de los compuestos de Fórmula I se incluyen en las reivindicaciones 2 a 12.

30 De los compuestos de Fórmula I, una clase preferida incluye los compuestos en los que A es metileno, particularmente los compuestos en los que R^3 , R^4 , R^6 , R^7 y R^8 son hidrógeno. Un grupo preferido en esta clase incluye los compuestos en los que R^1 es arilo opcionalmente sustituido y R^2 es arilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido, especialmente cuando X es un enlace covalente y T es oxígeno, e Y^1 e Y^2 ambos son alquilo inferior. El subgrupo preferido incluye los compuestos en los que Y^1 es metileno o etileno e Y^2 es metileno, especialmente cuando R^{20} es hidrógeno y R^1 y R^2 son ambos fenilo opcionalmente sustituido.

En otro aspecto, la invención incluye los compuestos:

40 N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxipropil}-piperazinil)acetamida;

N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{2-hidroxi-3-[(4-metoxifenil)carbonilamino]-propil}piperazinil) acetamida;

45 N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{2-hidroxi-3-[(3,4,5-trimetoxifenil)carbonilamino]propil} piperazinil)acetamida;

2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxipropil}piperazinil)-N-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil] acetamida;

50 N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{3-[(4-metoxifenil)carbonilamino]-2-hidroxipropil}piperazinil)acetamida;

N-[(2,4-diclorofenil)metil]-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxipropil} piperazinil)acetamida;

N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxipropil}-piperazinil)acetamida;

55 N-(3,4-diclorofenil)-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxipropil}-piperazinil)acetamida;

N-(3,5-diclorofenil)-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxipropil} piperazinil)acetamida;

60 2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxipropil}piperazinil)-N-[5-metoxi-3-(trifluorometil)fenil] acetamida;

2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxipropil}piperazinil)-N-naftilacetamida;

65 2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxipropil}piperazinil)-N-indan-5-ilacetamida;

N-(2-cloro-4-metilfenil)-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxipropil} piperazinil)acetamida;

4-(4-{[N-(2,6-dimetilfenil)carbamoil]metil}piperazinil)-3-hidroxi-N-(2-fluorofenil) butanamida;

ES 2 329 997 T3

4-(4-{[N-(2,6-dimetilfenil)carbamoil]metil}piperazinil)-3-hidroxi-N-(4-metoxifenil) butanamida;
 N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)carbonilamino]-2-hidroxiopropil} piperazinil)acetamida;
 5 2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxiopropil}piperazinil)-N-benzilacetamida;
 N-ciclohexil-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxiopropil}piperazinil) acetamida;
 10 2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxiopropil}piperazinil)-N-fenilacetamida;
 2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxiopropil}piperazinil)-N-(3,4,5-triclorofenil)-acetamida;
 2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxiopropil}piperazinil)-N-(2-feniletil) acetamida;
 15 N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxiopropil} piperazinil)acetamida;
 2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxiopropil}piperazinil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida;
 4-[4-({N-[(3,4-diclorofenil)metil]carbamoil}metil)piperazinil]-N-(2-fluorofenil)-3-hidroxiбутanamida;
 20 4-[4-({N-[(2,4-diclorofenil)metil]carbamoil}metil)piperazinil]-N-(2-fluorofenil)-3-hidroxiбутanamida;
 4-(4-{[N-(3,5-diclorofenil)carbamoil]metil}piperazinil)-N-(2-fluorofenil)-3-hidroxiбутanamida;
 25 4-(4-{[N-(3,4-diclorofenil)carbamoil]metil}piperazinil)-N-(2-fluorofenil)-3-hidroxiбутanamida;
 4-(4-{[N-(4-cloro-2-metoxi-5-metilfenil)carbamoil]metil}piperazinil)-N-(2-fluorofenil)-3-hidroxiбутanamida;
 N-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4-[4-({N-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}metil)piperazinil]butanamida;
 30 N-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4-{4-[(N-naftilcarbamoil)metil]piperazinil}butanamida;
 N-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4-{4-[(N-indan-5-ilcarbamoil)metil]piperazinil}butanamida;
 35 4-(4-{[N-(2-cloro-4-metilfenil)carbamoil]metil}piperazinil)-N-(2-fluorofenil)-3-hidroxiбутanamida;
 4-(4-{[N-(2,6-dimetilfenil)carbamoil]metil}piperazinil)-N-(2-fluorofenil)-3-hidroxiбутanamida;
 N-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4-[4-{[N-benzilcarbamoil]metil}piperazinil]butanamida;
 40 4-{4-[(N-ciclohexilcarbamoil)metil]piperazinil}-N-(2-fluorofenil)-3-hidroxiбутanamida;
 4-{4-[(N-ciclopentilcarbamoil)metil]piperazinil}-N-(2-fluorofenil)-3-hidroxiбутanamida;
 45 N-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4-{4-[(N-fenilcarbamoil)metil]piperazinil}butanamida;
 N-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4-(4-{[N-(3,4,5-triclorofenil)carbamoil]metil}piperazinil) butanamida;
 N-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4-(4-{[N-(2-feniletil)carbamoil]metil}piperazinil) butanamida;
 50 4-[4-({N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carbamoil}metil)piperazinil]-N-(2-fluorofenil)-3-hidroxiбутanamida;
 N-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4-[4-({N-[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}metil)piperazinil] butanamida;
 55 4-[4-({N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}metil)piperazinil]-N-(2-fluorofenil)-3-hidroxiбутanamida;
 N-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4-{4-[(N-(1H-indazol-5-il)carbamoil)metil]-piperazinil} butanamida;
 N-(4-cloro-2-metoxi-5-metilfenil)-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxiopropil}piperazinil)acetamida;
 60 N-ciclopentil-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxiopropil}piperazinil) acetamida;
 2-(4-{3-[(2,4-difluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxiopropil}piperazinil)-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida;
 65 N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{2-hidroxi-3-[(3,4,5-trimetoxifenil)carbonilamino]-propil}piperazinil)acetamida;
 2-{4-[3-(benzotiazol-5-ilcarbonilamino)-2-hidroxiopropil]piperazinil}-N-(2,6-dimetilfenil)-acetamida;

ES 2 329 997 T3

N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{2-hidroxi-3-[(4-metoxifenil)carbonilamino] propil}piperazinil)-acetamida;
N-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxipropil} piperazinil)acetamida;
4-(4-{[N-(2,6-dimetilfenil)carbamoil]metil}piperazinil)-N-(2-fluorofenil)-3-hidroxibutanamida;
N-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxipropil}piperazinil)acetamida;
N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{3-[(4-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxipropil}piperazinil) acetamida;
N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{2-hidroxi-3-[(2-hidroxifenil)carbonilamino]propil}piperazinil)acetamida; y
N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{2-hidroxi-3-[(2-metoxifenil)carbonilamino]propil}piperazinil)acetamida.

Definiciones y parámetros generales

Tal como se utiliza en la presente memoria, se pretende que las palabras y frases siguientes tengan generalmente los significados establecidos a continuación, excepto en el caso de que el contexto en el que se utilizan indique lo contrario.

El término “alquilo” se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada monorradical ramificada o no ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. Este término está ejemplificado por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-hexilo, n-decilo, tetradecilo y similares.

La expresión “alquilo sustituido” se refiere a:

- 1) un grupo alquilo tal como se definió anteriormente, que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, preferentemente 1 a 3 sustituyentes, seleccionados del grupo constituido por alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, acilo, ciano, halógeno, hidroxi, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, arilquilo, heteroarilquilo, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que esté limitado de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar más sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxi, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; o
- 2) un grupo alquilo tal como se definió anteriormente que está interrumpido por 1 a 10 átomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y NR_a-, en el que R_a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclico. Todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente más sustituidos por alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, o -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; o
- 3) un grupo alquilo tal como se definió anteriormente que tiene tanto 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes tal como se definió anteriormente y está también interrumpido 1 a 10 átomos tal como se definió anteriormente.

La expresión “alquilo inferior” se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada monorradical ramificada o no ramificada que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Esta expresión está ejemplificada por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-hexilo y similares.

La expresión “alquilo inferior sustituido” se refiere a alquilo inferior tal como se definió anteriormente con 1 a 5 sustituyentes, preferentemente 1, 2 ó 3 sustituyentes, tal como se definió para el alquilo sustituido, o un grupo alquilo inferior tal como se definió anteriormente que está interrumpido por 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos tal como se definió para el alquilo sustituido, o un grupo alquilo inferior tal como se definió anteriormente que tiene tanto 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, tal como se definió anteriormente y está también interrumpido por 1, 2, 3, 4 ó 5 átomos tal como se definió anteriormente.

El término “alquileo” se refiere a un dirradical de una cadena hidrocarbonada ramificada o no ramificada, que tiene preferentemente de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, más preferentemente de 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Este término está ejemplificado por grupos tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), los isómeros de propileno (por ejemplo, -CH₂CH₂CH₂- y -CH(CH₃)CH₂-) y similares.

La expresión “alquilo inferior” se refiere a un dirradical de una cadena hidrocarbonada saturada ramificada o no ramificada, que tiene preferentemente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono.

La expresión “alquilenos sustituidos” se refiere a:

- (1) un grupo alquilenos tal como se definió anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alquilenos, alquiniolos, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilenos, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcocicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclitio, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que esté limitado de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar más sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; o
- (2) un grupo alquilenos tal como se definió anteriormente que está interrumpido por 1 a 20 átomos seleccionado independientemente de entre oxígeno, azufre y NR_a-, en la que R_a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalquilenos, arilo, heteroarilo y heterociclitio, o grupos seleccionados de entre carbonilo, carboxiéster, carboxiamida y sulfonilo; o
- (3) un grupo alquilenos tal como se definió anteriormente que tiene ambos 1, 2, 3, 4, ó 5 sustituyentes tal como se definió anteriormente y está también interrumpido por 1 a 20 átomos como se definió anteriormente. Ejemplos de alquilenos sustituidos son clorometileno (-CH(Cl)-), aminoetileno (-CH(NH₂)CH₂-), metilaminoetileno (-CH(NHMe)CH₂-), isómeros de 2-carboxipropileno (-CH₂CH(CO₂H)CH₂-), etoxietileno (-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-), etilmetilaminoetilo (-CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CH₂-), 1-etoxi-2-(2-etoxi-etoxi)etano (-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-OCH₂CH₂-OCH₂CH₂-) y similares.

El término “aralquilo” se refiere a un grupo arilo unido por enlace covalente a un grupo alquilenos, en el que arilo y alquilenos están definidos en la presente memoria. La expresión “Aralquilo opcionalmente sustituido” se refiere a un grupo arilo opcionalmente sustituido unido por enlace covalente a un grupo alquilenos opcionalmente sustituido. Dichos grupos aralquilo están ejemplificados por bencilo, feniletilo, 3-(4-metoxifenilo)propinilo y similares.

El término “alcoxi” se refiere al grupo R-O-, en el que R es alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido, o R es un grupo -Y-Z, en el que Y es alquilenos opcionalmente sustituido y Z es alquilenos opcionalmente sustituido, alquiniolos opcionalmente sustituido o cicloalquilenos opcionalmente sustituido, en el que alquilo, alquilenos, alquiniolos, cicloalquilo y cicloalquilenos son como se definieron en la presente memoria. Los grupos alcoxi preferidos son alquilo-O- e incluyen, a título de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi y similares.

El término “alquiltio” se refiere al grupo R-S-, en el que R es como se definió para el alcoxi.

El término “alquilenos” se refiere a un monorradios de un grupo hidrocarbonado insaturado ramificado o no ramificado que tiene preferentemente de 2 a 20 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono y aún más preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene 1 a 6, preferentemente 1, doble(s) enlace(s) (vinilo). Los grupos alquilenos preferidos incluyen etenilo o vinilo (-CH=CH₂), 1-propileno o alilo (-CH₂CH=CH₂), isopropileno (-C(CH₃)=CH₂), biciclo[2.2.1]hepteno y similares. En caso de que el alquilenos esté unido al nitrógeno, el doble enlace no puede estar en alfa con respecto al nitrógeno.

La expresión “alquilenos inferior” se refiere a alquilenos tal como se definió anteriormente con 2 a 6 átomos de carbono.

La expresión “alquilenos sustituido” se refiere a un grupo alquilenos tal como se definió anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes y preferentemente 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alquilenos, alquiniolos, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilenos, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcocicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclitio, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que esté limitado de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar más sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término “alquiniolos” se refiere a un monorradios de un hidrocarburo insaturado, que tiene preferentemente de 2 a 20 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono y aún más preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono y que tiene por lo menos 1 y preferentemente de 1 a 6 puntos de insaturación (triple enlace) de acetileno. Los grupos alquiniolos preferidos incluyen etinilo (-C≡CH, propargilo (o propinilo, -C≡CCH₃)) y similares. En el caso en que el alquiniolos esté unido al nitrógeno, el triple enlace no puede ser alfa con respecto al nitrógeno.

La expresión “alquiniolos sustituido” se refiere a un grupo alquiniolos tal como se definió anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes y preferentemente 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por

alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetilo, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclitio, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que esté limitado de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar más sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término “aminocarbonilo” se refiere al grupo -C(O)NRR en el que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclitio o en el que ambos grupos R están unidos para formar un grupo heterocíclico (por ejemplo, morfolino). A menos que esté limitado de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente más sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término “éster” o “carboxiéster” se refiere al grupo -C(O)OR, en el que R es alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclitio, que puede estar opcionalmente más sustituido por alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano o -S(O)_nR_a en el que R_a es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término “acilamino” se refiere al grupo -NRC(O)R en el que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclitio. Todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente más sustituidos por alquilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano, o -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término “aciloxi” se refiere a los grupos -O(O)C-alquilo, -O(O)C-cicloalquilo, -O(O)C-arilo, -O(O)C-heteroarilo, y -O(O)C-heterociclitio. A menos que esté limitado de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente más sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término “arilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 20 átomos de carbono con un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos (por ejemplo, bifenilo), o múltiples anillos condensados (fusionados) (por ejemplo, naftilo o antrilo). Los arilos referidos incluyen fenilo, naftilo y similares.

A menos que se indique lo contrario por la definición, para el sustituyente arilo, dichos grupos arilo pueden opcionalmente estar sustituidos con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, preferentemente 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetilo, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclitio, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que esté limitado de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar más sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término “ariloxi” se refiere al grupo aril-O-, en el que el grupo arilo es como se definió anteriormente e incluye opcionalmente grupos arilo sustituidos tal como se definieron también anteriormente. El término “ariltio” se refiere al grupo R-S-, en el que R es como se definió para el arilo.

El término “amino” se refiere al grupo -NH₂.

La expresión “amino sustituido” se refiere al grupo -NRR, en el que cada R se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclitio con la condición de que ambos grupos R no sean hidrógeno, o un grupo -Y-Z, en el que Y es alqueno opcionalmente sustituido y Z es alqueno, cicloalqueno o alquino. A menos que se indique lo contrario por la definición, todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente más sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término “carboxialquilo” se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-cicloalquilo, en las que alquilo y cicloalquilo son como se definieron en la presente memoria, y pueden estar opcionalmente más sustituidos por alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano o -S(O)_nR, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término “cicloalquilo” se refiere a grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono con un solo anillo cíclico o múltiples anillos condensados. Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a título de ejemplo, estructuras de un solo anillo tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares, o estructuras con múltiples anillos tales como

ES 2 329 997 T3

adamantilo y biciclo [2.2.1] heptano o grupos alquilo cíclicos a los que se fusiona un grupo arilo, por ejemplo indano, y similares.

La expresión “cicloalquilo sustituido” se refiere a grupos cicloalquilo que tienen 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, y preferentemente 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcóxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetilo, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que esté limitado de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar más sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término “halógeno” o “halo” se refiere a flúor, bromo, cloro y yodo.

El término “acilo” indica un grupo -C(O)R, en el que R es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

El término “heteroarilo” se refiere a un grupo aromático (es decir, insaturado), que comprende de 1 a 15 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno y azufre en por lo menos un anillo.

A menos que se indique lo contrario por la definición del sustituyente heteroarilo, dichos grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes, preferentemente 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcóxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetilo, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo (éster alquílico), ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, aralquilo, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que se indique lo contrario por la definición, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar sustituidos adicionalmente por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizino, benzotiazol o benzotienilo). Ejemplos de heterociclos y heteroarilos con nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina y similares así como compuestos heteroarilo que contienen N-alcoxi-nitrógeno.

El término “heteroariloxi” se refiere al grupo heteroaril-O-.

El término “heterociclilo” se refiere a un grupo monorradical saturado o parcialmente insaturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados, que tiene de 1 a 40 átomos de carbono y de 1 a 10 heteroátomos, preferentemente 1 a 4 heteroátomos, seleccionados de entre nitrógeno, azufre, fósforo y/o oxígeno en el anillo.

A menos que esté limitado de otra manera por la definición del sustituyente heterocíclico, dichos grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes, preferentemente 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcóxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetilo, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, aralquilo, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que esté limitado de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden opcionalmente estar más sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF₃, amino, amino sustituido, ciano y -S(O)_nR, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2. Los grupos heterocíclicos pueden tener un solo anillo o múltiples anillos condensados. Los heterocíclicos preferidos incluyen tetrahidrofuranilo, morfolino, piperidinilo y similares.

El término “tiol” se refiere al grupo -SH.

La expresión “alquiltio sustituido” se refiere al grupo -S-alquilo sustituido.

El término “heteroariltio” se refiere al grupo -S-heteroarilo en el que el grupo heteroarilo es como se definió anteriormente incluyendo grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos como se definió también anteriormente.

El término “sulfóxido” se refiere al grupo -S(O)R, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo. La expresión “Sulfóxido sustituido” se refiere al grupo -S(O)R, en el que R es alquilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, tal como se define en la presente memoria.

ES 2 329 997 T3

El término “sulfona” se refiere al grupo $-S(O)_2R$, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo. La expresión “Sulfona sustituida” se refiere al grupo $-S(O)_2R$, en el que R es alquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, tal como se define en la presente memoria.

5 El término “ceto” se refiere al grupo $-C(O)-$. El término “tiocarbonilo” se refiere a un grupo $-C(S)-$.

El término “carboxi” se refiere al grupo $-C(O)OH$.

10 Los términos “Opcional” o “opcionalmente” significa que el suceso o circunstancia descrito posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no.

La expresión “compuesto de Fórmula I” pretende abarcar los compuestos de la invención tal como se describen, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres farmacéuticamente aceptables y profármacos de dichos compuestos. 15 Además, los compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros asimétricos, y pueden producirse en forma de mezcla racémica o en forma de enantiómeros o diaestereoisómeros individuales. El número de estereoisómeros presente en cualquier compuesto dado de “Fórmula I” depende del número de centros asimétricos presente (existen 2^n estereoisómeros posibles donde n es el número de centros asimétricos). Los estereoisómeros individuales pueden obtenerse resolviendo una mezcla racémica o no racémica de un compuesto intermedio en alguna etapa apropiada 20 de la síntesis, o por resolución del compuesto de Fórmula I por medios convencionales. Los estereoisómeros individuales (incluyendo los enantiómeros individuales y los diaestereoisómeros) así como las mezclas racémicas o no racémicas de los estereoisómeros están comprendidas dentro del alcance de la presente invención, todos los cuales se pretende que estén representados por las estructuras de la presente memoria a menos que se indique de otro modo específicamente.

25 Los “Isómeros” son diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular.

Los “Estereoisómeros” son isómeros que se diferencia solamente en el modo en que los átomos están colocados en el espacio.

30 Los “Enantiómeros” son un par de estereoisómeros que son imágenes en el espejo no superponibles una de la otra. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla “racémica”. El término “(±)” se utiliza para designar una mezcla racémica cuando proceda.

35 Los “Diaestereoisómeros” son estereoisómeros que tienen por los menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes en el espejo una de la otra.

La estereoquímica absoluta está especificada según el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando el compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse ya sea por R o S. Los compuestos 40 resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se denominan (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro- o levorotatoria) con la que rotan el plano de la luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio.

La expresión “compuesto de Fórmula I” pretende abarcar los compuestos de la invención tal como se describen, y las sales farmacéuticamente aceptables, los ésteres farmacéuticamente aceptables, los polimorfos y los profármacos 45 de dichos compuestos.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto de Fórmula I que es suficiente para efectuar el tratamiento, tal como se define a continuación, cuando se administra a un mamífero necesitado de dicho tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del paciente y del estado de 50 la enfermedad que se está tratando, del peso y de la edad del paciente, de la gravedad del estado de la enfermedad, de la manera de administración y similares, que puede ser determinada fácilmente por cualquier experto en la materia.

55 El término “tratamiento” significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, incluyendo:

- (i) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad;
- (ii) inhibir la enfermedad, es decir, detener el desarrollo de síntomas clínicos; y/o
- 60 (iii) aliviar la enfermedad, es decir, producir la regresión de los síntomas clínicos.

En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o de grupos similares a éstos. La expresión “sal farmacéuti- 65 camente aceptable” se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de Fórmula I, y que no son biológicamente o por lo demás indeseables. Las sales de adición de la base farmacéuticamente aceptable pueden prepararse a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales procedentes de bases inorgánicas,

incluyen a modo de ejemplo solamente, sales de sodio, potasio, litio, amonio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas, incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, di(alquil sustituido)aminas, tri(alquil sustituido)aminas, alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, di(alquenil sustituido)aminas, tri(alquenil sustituido)aminas, cicloalquilaminas, di(cicloalquil)aminas, tri(cicloalquil)aminas, cicloalquilaminas sustituidas, cicloalquilaminas disustituidas, cicloalquilaminas trisustituidas, cicloalquenilaminas, di(cicloalquenil)aminas, tri(cicloalquenil)aminas, cicloalquenilaminas sustituidas, cicloalquenilaminas disustituidas, cicloalquenilaminas trisustituidas, arilaminas, diarilaminas, triarilaminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, di- y tri-aminas mixtas donde por lo menos dos de los sustituyentes en la amina son diferentes y se seleccionan dentro del grupo constituido por alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclico y similares. Asimismo, están incluidas las aminas en las que los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno, amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo.

Ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo solamente, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(isopropil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfolina, N-etilpiperidina y similares.

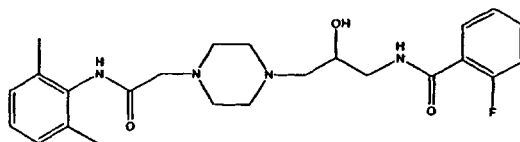
Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de los ácidos inorgánicos incluyen en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de los ácidos orgánicos incluyen el ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico y similares.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable” incluye alguno y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antimicóticos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares. La utilización de dichos medios y agentes para las sustancias farmacéuticamente activas es bien conocida en la técnica. Excepto la medida en que algún medio o agente convencional sea compatible con el ingrediente activo, se contempla su utilización en las composiciones terapéuticas. Pueden incorporarse también ingredientes activos complementarios en las composiciones.

La expresión “Inhibidores de la oxidación de ácidos grasos” se refiere a los compuestos que suprimen la producción de ATP de la oxidación de ácidos grasos y por consiguiente estimulan la producción de ATP en la oxidación de la glucosa y del lactato. En el corazón, la mayor parte de la producción de ATP se consigue mediante el metabolismo de los ácidos grasos. El metabolismo de la glucosa y del lactato proporciona una proporción menor de ATP. Sin embargo, la generación de ATP a partir de ácidos grasos es menos eficaz con respecto al consumo de oxígeno que la generación de ATP a partir de la oxidación de la glucosa y del lactato. Por lo tanto, la utilización de inhibidores de oxidación de ácidos grasos da como resultado más producción de energía por molécula de oxígeno consumido, permitiendo al corazón ser energizado de manera más eficaz. Los inhibidores de la oxidación de ácidos grasos son especialmente útiles, por consiguiente, para tratar un medio isquémico en el que están reducidas las concentraciones de oxígeno.

45 *Nomenclatura*

La denominación y numeración de los compuestos de la invención se ilustra con un compuesto representativo de Fórmula I en la que R¹ es 2,6-dimetilfenil, R² es 2-fluorofenil, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y R⁸ son hidrógeno, A es metileno, T es oxígeno, X es un enlace covalente, Y¹ e Y² son ambos metileno, y Z es -NHC(O)-:



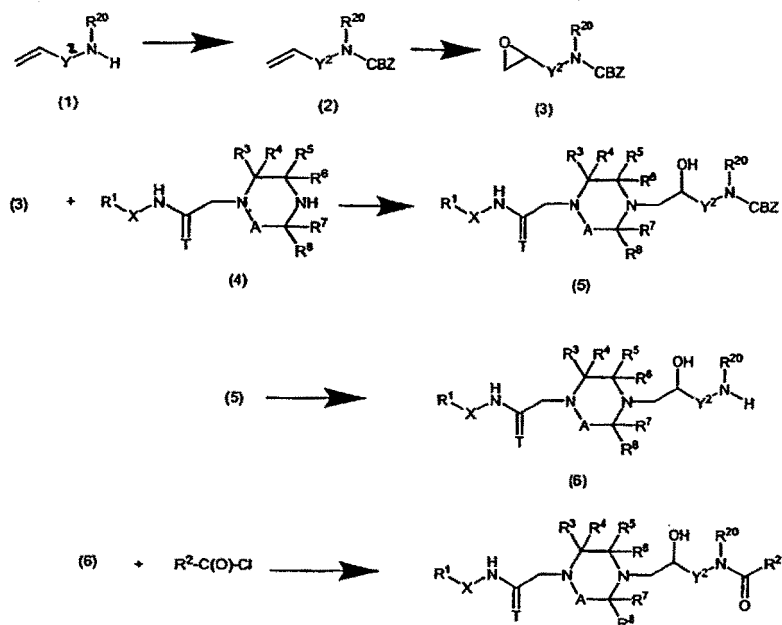
60 que se denomina:

N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxiopropil}piperazinil) acetamida.

Síntesis de los compuestos de Fórmula I

Un procedimiento de preparación de los compuestos de Fórmula I, en la que Y^1 es metileno y Z es $-NR^{20}C(O)-$, se muestra en el Esquema de Reacción I.

Esquema de reacción I



Fórmula I

Etapas 1

Preparación de un compuesto de Fórmula (2)

El compuesto de fórmula (2) se prepara convencionalmente por reacción de un compuesto de fórmula (1), para la alilamina del ejemplo, con bencilcloroformato. En general, la reacción se realiza en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano, y una base orgánica terciaria, por ejemplo trietilamina, o una base inorgánica, por ejemplo carbonato potásico, a una temperatura de aproximadamente 0°C durante aproximadamente 2 horas, seguido de aproximadamente a temperatura ambiente durante un periodo comprendido entre aproximadamente 1 y 4 horas. Cuando la reacción es sustancialmente completa, el producto de fórmula (2) se aísla y purifica por medios convencionales, por ejemplo por eliminación del disolvente a presión reducida, seguido de cromatografía del residuo en gel de sílice.

Etapas 2

Preparación de un compuesto de Fórmula (3)

El compuesto de fórmula (3) se prepara a partir de (2) por reacción con un agente capaz de epoxidar el doble enlace terminal de (2), tal como el ácido m-cloroperoxibenzoico. En general, la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano, inicialmente a aproximadamente 0°C, seguido de la reacción a aproximadamente temperatura ambiente durante 12 a 24 horas. Cuando la reacción se ha terminado sustancialmente, el producto de fórmula (3) se aísla y purifica por medios convencionales, por ejemplo por eliminación del disolvente a presión reducida, seguido de cromatografía del residuo en gel de sílice.

Etapas 3

Preparación de un compuesto de Fórmula (5)

El compuesto de fórmula (5) se prepara por reacción del epóxido (3) con un compuesto de fórmula (4). En general, la reacción se realiza en un disolvente prótico, tal como el etanol, en presencia de una base orgánica terciaria, tal como la trietilamina, o una base inorgánica, por ejemplo carbonato potásico, a una temperatura entre aproximadamente 50 y

ES 2 329 997 T3

120°C, preferentemente a la temperatura de reflujo. Cuando la reacción se ha terminado sustancialmente, el producto de fórmula (5) se aísla y purifica por medios convencionales, por ejemplo, por eliminación del disolvente a presión reducida, seguido de cromatografía del residuo en gel de sílice.

Etapa 4

Preparación de un compuesto de Fórmula (6)

El compuesto de fórmula (5) se desprotege con un agente apropiado, por ejemplo por hidrogenación en presencia de un catalizador, por ejemplo paladio o carbono. En general, la reacción se realiza en un disolvente prótico a temperatura ambiente. Cuando la reacción se ha terminado sustancialmente, el producto de fórmula (6) se aísla y purifica por medios convencionales, por ejemplo por eliminación del disolvente a presión reducida, seguido de cromatografía del residuo en gel de sílice.

Etapa 5

Preparación de un compuesto de Fórmula I

El compuesto de fórmula (6) se hace reaccionar con un cloruro ácido de fórmula $R^2C(O)Hal$, en la que Hal es un halógeno (por ejemplo, $R^2C(O)Cl$). En general, la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano, en presencia de una base orgánica terciaria, tal como la trietilamina, o una base inorgánica, por ejemplo el carbonato potásico, a una temperatura entre aproximadamente 50 y 120°C, preferentemente a la temperatura de reflujo. Cuando la reacción se ha terminado sustancialmente, el producto de Fórmula I se aísla y purifica por medios convencionales, por ejemplo por eliminación del disolvente a presión reducida, seguido de cromatografía del residuo en gel de sílice.

Materiales de partida

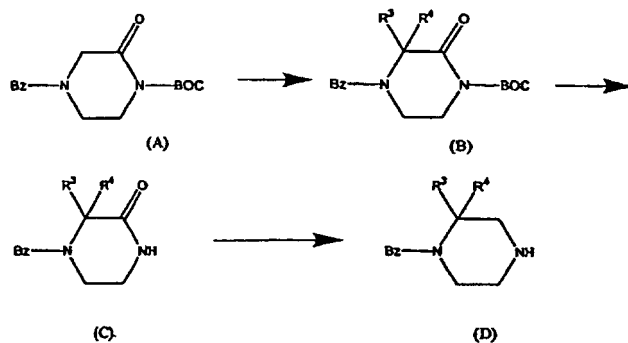
Los compuestos de fórmulas (1), (2), (3) y (4) están disponibles en el mercado o pueden producirse por procedimientos convencionales conocidos por cualquier experto en la materia, por ejemplo el precursor de un compuesto de fórmula (4) en la que R^3 y R^7 cuando se consideran conjuntamente representa un grupo metileno en puente, es decir:



es [(1S,4S)-(+)-2,5,diazabicyclo[2.2.1]heptano] disponible en el mercado, o puede prepararse por un procedimiento dado a conocer en *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 1684-7. Asimismo, el precursor de un compuesto de fórmula (4) en la que R^3 y R^7 cuando se consideran conjuntamente representan un grupo metileno en puente, y el precursor de un compuesto de fórmula (4) en la que R^3 y R^9 cuando se consideran conjuntamente representan un grupo metileno en puente, puede prepararse por los procedimientos publicados hallados en *J. Med. Chem.*, 1974, 17, 481-7.

Alternativamente, puede prepararse un precursor del compuesto intermedio de fórmula (4), en la que A es un grupo CH_2 como se muestra en el Esquema de Reacción 1A a continuación.

Esquema de reacción 1A



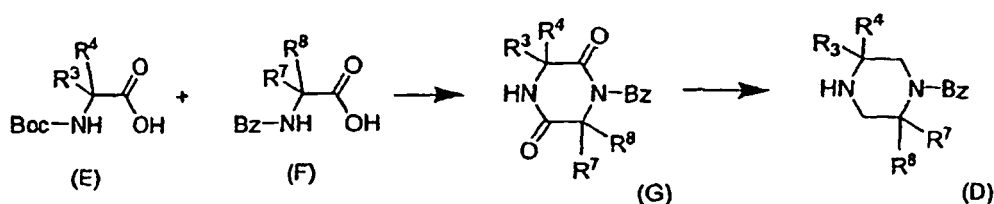
en el que Bz es bencilo y BOC es benciloxycarbonilo.

La alquilación del compuesto (A) con un haluro de alquilo de fórmula $R^3\text{Hal}$, utilizando t-BuLi como base, proporciona al compuesto de fórmula (B) en la que R^3 es alquilo y R^4 es hidrógeno. La reacción con un segundo haluro de alquilo de fórmula $R^4\text{Hal}$ proporciona un compuesto de fórmula B en la que tanto R^3 como R^4 son alquilo. La reacción se describe con más detalle en Pohlman *et al.* (*J. Org. Chem.*, 1997, 62, 1016-1022).

La desprotección en BOC de (B) con el ácido trifluoroacético proporciona un compuesto de fórmula (C). La reducción de (C), por ejemplo con diborano, proporciona el compuesto de fórmula (D). Esta reducción se describe con más detalle en Jacobson *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 1123-1144. Los compuestos quirales de fórmula (D) pueden prepararse también siguiendo un procedimiento similar.

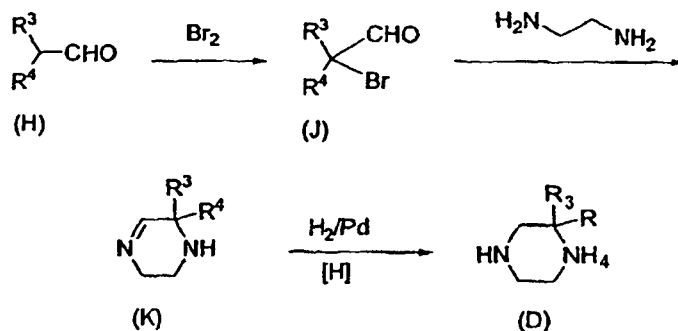
El precursor (D) puede prepararse también por acoplamiento convencional (por ejemplo, EDC o PyBroP) de los aminoácidos D y L y desprotección convencional tal como se esboza en el Esquema de Reacción 1B a continuación, tal como se describe en Cledera, P. *et al.*, *Tetrahedron*, **1998**, págs. 12349-12360; y Smith, R.A. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, págs. 2369-2374.

Esquema de reacción 1B



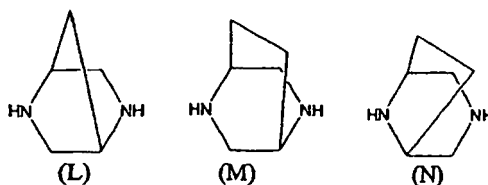
La reducción convencional de la dicetopiperazina (G) con diborano proporciona la versión protegida con N-bencilo del precursor (D). El precursor (D) puede prepararse también tal como se muestra en el Esquema de Reacción 1C a continuación.

Esquema de reacción 1C



La bromación de un aldehído de fórmula (H) proporciona al compuesto de fórmula (J) que se hace reaccionar con alquilendiamina para proporcionar el compuesto de fórmula (K). La hidrogenación catalítica de (K) proporciona un compuesto de fórmula (D). La reacción se describe con más detalle en Bogeso, K.P., *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, págs. 4380-4392. Los aldehídos de fórmula (J) están disponibles en el mercado, o pueden prepararse por medios bien conocidos en la técnica.

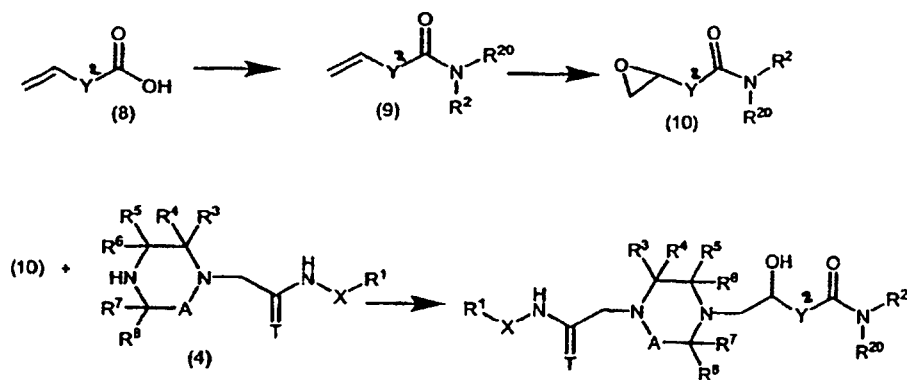
El precursor (D) incluye también los homólogos bicíclicos de piperacina (1S,4S)-(+)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano y 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano.



Los análogos bicíclicos disponibles en el mercado incluyen (1S,4S)-(+)-2,5-diazabicyclo-[2.2.1]heptano (L). Los compuestos (M) y (N) y el isómero (1R,4R) de (L) puede prepararse por los procedimientos publicados (para (M) y (N) véase Sturm, P.A. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **1974**, 17, 481-487; para **83** véase Barish, T.F. y Fox, D.E., *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1684-1687).

Un procedimiento de preparación de los compuestos de Fórmula I, en la que Y^1 es metileno y Z es $-C(O)NR^{20}$ -, se muestra en el Esquema de Reacción II.

Esquema de reacción II



Fórmula I

Etapa 1

Preparación de un compuesto de Fórmula (9)

El compuesto de fórmula (9) se prepara convencionalmente por reacción de un compuesto de fórmula (8), por ejemplo ácido butenoico, con una amina de fórmula $HN(R^2)(R^{20})$, en la que R^2 y R^{20} son como se definieron anteriormente, por ejemplo 4-metoxianilina o 2-fluoroanilina. En general, la reacción se realiza en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano, en presencia de un agente capaz de estimular la formación del enlace amida, por ejemplo N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), a aproximadamente temperatura ambiente durante aproximadamente 8 a 48 horas, preferentemente en aproximadamente 18 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto de fórmula (9) se aísla por medios convencionales, por ejemplo por filtración, eliminación del disolvente a presión reducida, seguida de cromatografía del residuo en gel de sílice.

Etapa 2

Preparación de un compuesto de Fórmula (10)

El compuesto de fórmula (9) se hace reaccionar con un agente capaz de epoxidar en enlace doble terminal, tal como el ácido m-cloroperoxibenzoico. En general, la reacción se realiza en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano, inicialmente a aproximadamente 0°C, seguido de la reacción a aproximadamente temperatura ambiente durante 12 a 24 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto de fórmula (3) se aísla por medios convencionales, por ejemplo por eliminación del disolvente a presión reducida, seguida de cromatografía del residuo en gel de sílice.

Etapa 3

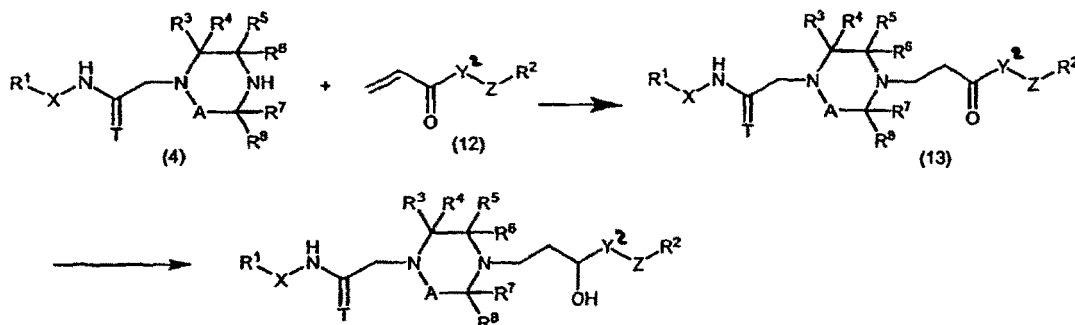
Preparación de un compuesto de Fórmula I

El epóxido de fórmula (10) se hace reaccionar a continuación con un compuesto de fórmula (4). En general, la reacción se realiza en un disolvente prótico, tal como etanol, en presencia de una base orgánica terciaria, tal como trietanolamina, o de una base inorgánica, por ejemplo carbonato potásico, a una temperatura entre aproximadamente 50 y 120°C, preferentemente a aproximadamente 80°C. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto de Fórmula I se aísla por medios convencionales, por ejemplo por eliminación del disolvente a presión reducida, seguida de cromatografía del residuo en gel de sílice.

ES 2 329 997 T3

Un procedimiento de preparación de los compuestos de Fórmula I en la que Y¹ es etileno se presenta en el Esquema de Reacción III.

Esquema de reacción III



Fórmula I

Etapla 1

Preparación de un compuesto de Fórmula (13)

El compuesto de fórmula (13) se prepara convencionalmente por reacción de un compuesto de fórmula (4), con un compuesto de fórmula (12). En general, la reacción se realiza en un disolvente prótico, por ejemplo etanol, a una temperatura entre aproximadamente 50 y 120°C, preferentemente a aproximadamente 80°C, durante aproximadamente 8 a 48 horas, preferentemente aproximadamente en 18 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto de fórmula (13) se aísla por medios convencionales, por ejemplo por eliminación del disolvente a presión reducida, seguida de cromatografía del residuo en gel de sílice.

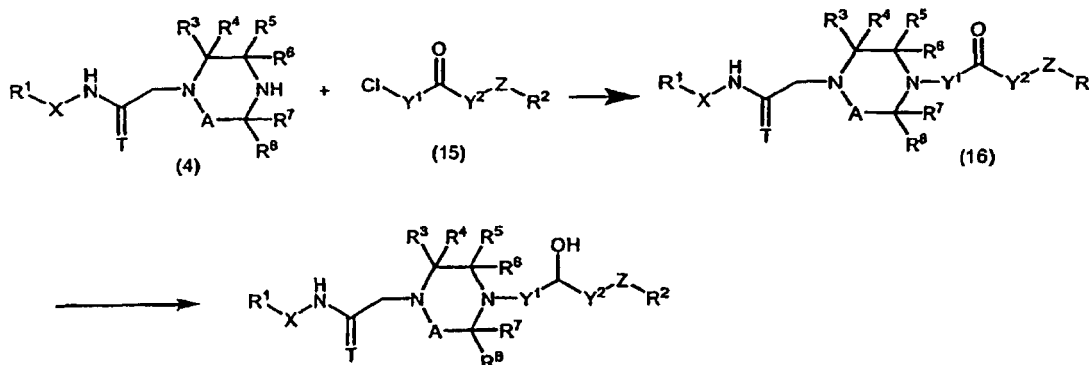
Etapla 2

Preparación de un compuesto de Fórmula I

Un compuesto de Fórmula I se prepara convencionalmente a partir de un compuesto de fórmula (13), por reducción con un agente reductor capaz de reducir selectivamente la carbonil cetona en presencia de una amida, tal como el borohidruro sódico. En general, la reacción se realiza en un disolvente prótico, por ejemplo etanol, a una temperatura entre aproximadamente 50 y 120°C, preferentemente a aproximadamente 80°C, durante un periodo comprendido entre aproximadamente 8 y 48 horas, con preferencia aproximadamente en 18 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto de Fórmula I se aísla por medios convencionales, por ejemplo por filtración, eliminación del disolvente a presión reducida, seguida de cromatografía del residuo en gel de sílice.

Otro procedimiento de preparación de los compuestos de Fórmula I, se muestra en el Esquema de Reacción IV.

Esquema de reacción IV



Fórmula I

Etapa 1

Preparación de un compuesto de Fórmula (16)

5 El compuesto de fórmula (16) se prepara convencionalmente por reacción de un compuesto de fórmula (4), con una halocetona de fórmula (15). En general, la reacción se realiza en un disolvente prótico, por ejemplo etanol, a una temperatura entre aproximadamente 50 y 120°C, preferentemente a aproximadamente 80°C, durante aproximadamente 8 a 48 horas, preferentemente aproximadamente en 18 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto de fórmula (16) se aísla por medios convencionales, por ejemplo por eliminación del disolvente a presión reducida, seguida de cromatografía del residuo en gel de sílice. Alternativamente, después de la filtración el producto
10 puede cristalizarse en el filtrado.

Etapa 2

15 *Preparación de un compuesto de Fórmula I*

Un compuesto de Fórmula I se prepara a partir de un compuesto de fórmula (16), por reducción con un agente reductor capaz de reducir selectivamente la carbonil cetona en presencia de una amida, tal como el borohidruro sódico. En general, la reacción se realiza a temperatura ambiente en un disolvente prótico, por ejemplo etanol, durante un periodo comprendido entre aproximadamente 8 y 48 horas, preferentemente aproximadamente en 18 horas. Cuando la reacción se ha completado sustancialmente, el producto de Fórmula I se aísla por medios convencionales, por ejemplo por eliminación del disolvente a presión reducida, seguida de cromatografía del residuo en gel de sílice.

25 *Utilidad general*

Los compuestos de Fórmula I son eficaces en el tratamiento de las condiciones conocidas por responder a la administración de inhibidores de la oxidación de ácidos grasos, incluyendo la protección de los músculos del esqueleto frente a los daños resultantes de traumatismo, claudicación intermitente, choque y enfermedades cardiovasculares incluyendo las arritmias auriculares y ventriculares, la angina de Prinzmetal (variante), la angina estable, la isquemia y la lesión por reperusión en el corazón riñón, hígado y en el cerebro, la angina inestable, la cardiopatía congestiva y el infarto de miocardio. Los compuestos de Fórmula I pueden utilizarse también para conservar el tejido y los órganos del donante utilizados en trasplantes, y pueden administrarse conjuntamente con trombolíticos, anticoagulantes y otros agentes.

35 *Pruebas*

Se realizan pruebas de actividad tal como se describe en las patentes y solicitudes de patentes citadas anteriormente, y en los Ejemplos a continuación, y mediante procedimientos evidentes para un experto en la materia.

40 *Composiciones farmacéuticas*

Los compuestos de Fórmula I se administran normalmente en forma de composiciones farmacéuticas. La presente invención, por consiguiente, proporciona composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptables o éster de los mismos, y uno o más excipientes, vehículos, farmacéuticamente aceptables, incluyendo diluyentes y cargas sólidas inertes, diluyentes, incluyendo la solución acuosa esterilizada y varios disolventes orgánicos, potenciadores de penetración, disolventes y adyuvantes. Los compuestos de Fórmula I pueden administrarse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos. Dichas composiciones se preparan de manera bien conocida en la técnica farmacéutica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia PA 17^a Ed. (1985) y "Modern Pharmaceu-
50 tics", Marcel Dekker, Inc. 3^a Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.)).

Administración

55 Los compuestos de Fórmula I pueden administrarse en dosis únicas o múltiples por cualquiera de los modos de administración de agentes aceptados con utilidades similares, por ejemplo tal como se describe en las patentes y solicitudes de patente incorporadas como referencia, incluyendo las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, por inyección intraarterial, por vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, en forma de inhalador o mediante un dispositivo impregnado o recubierto con una endoprótesis vascular, por ejemplo, o
60 un polímero cilíndrico insertado en la arteria.

Un modo de administración es el parenteral, particularmente por inyección. Las formas en las que las nuevas composiciones de la presente invención pueden incorporarse por administración mediante inyección incluyen las suspensiones acuosas o aceitosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa esterilizada, y vehículos farmacéuticos similares. Las soluciones acuosas en solución salina se utilizan también convencionalmente para inyectables, pero son menos preferidas en el contexto de la presente invención. Pueden emplearse también etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina y aceites

vegetales. Puede mantenerse la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante la utilización de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante la utilización de tensioactivos. Varios agentes antibacterianos y antimicóticos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, quimerosal y similares pueden efectuar la prevención de la actuación de microorganismos.

5 Las soluciones inyectables esterilizadas se preparan incorporando el compuesto de Fórmula I en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con otros varios ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo esterilizado que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes requeridos a partir de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos esterilizados para la preparación de soluciones inyectables esterilizadas, los procedimientos preferidos de preparación son secado al vacío y técnicas de liofilización que proporcionan un polvo del ingrediente activo más algún ingrediente adicional deseado en una solución esterilizada filtrada previamente del mismo.

15 Los compuestos de Fórmula I pueden impregnarse en una endoprótesis vascular por difusión, por ejemplo, o recubrirse en la endoprótesis vascular tal como, por ejemplo, en forma de gel utilizando los procedimientos conocidos por un experto en la materia a la luz de la presente descripción.

20 La administración oral es otra vía de administración de los compuestos de Fórmula I. La administración puede ser en cápsulas o comprimidos entéricos recubiertos, o similares. En la preparación de las composiciones farmacéuticas que incluyen por lo menos un compuesto de Fórmula I, el ingrediente activo normalmente es diluido por un excipiente y/o está contenido en dicho vehículo que puede estar en forma de cápsula, sobrecito, sobre u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede estar en forma de un material sólido, semisólido o líquido (como anteriormente), que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. De este modo, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobrecitos, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en forma sólida o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blandas y duras, soluciones inyectables esterilizadas y polvos envasados esterilizados.

30 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polividona, celulosa, agua esterilizada, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir además: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes, agentes emulsionantes y en suspensión; agentes de conservación tales como benzoatos de metilo y de propilhidroxi; agentes edulcorantes y agentes aromatizantes.

35 Las composiciones de la invención pueden formularse de manera que proporcionen una liberación rápida, mantenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando los procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada para administración oral incluyen los sistemas de bomba osmótica y los sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos de polímero y formulaciones con matriz de fármaco-polímero. Ejemplos de sistemas de liberación controlada se proporcionan en las patentes US n° 3.845.770; n° 4.326.525; n° 4.902.514; y n° 5.616.345. Otra formulación para su utilización en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos pueden utilizarse para proporcionar la difusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y utilización de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Véanse, por ejemplo, las patentes US n° 5.023.252, n° 4.992.445 y n° 5.001.139. Dichos parches pueden elaborarse para la administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

50 Las composiciones se formulan preferentemente en una forma farmacéutica unitaria. La expresión "formas farmacéuticas unitarias" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para pacientes humanos u otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un excipiente farmacéutico adecuado (por ejemplo, un comprimido, cápsula, ampolla). Los compuestos de Fórmula I son eficaces en un amplio intervalo de dosificación y generalmente se administran en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Preferentemente, para la administración oral, cada unidad de dosificación, contiene de 1 mg a 2 g de un compuesto de Fórmula I, y para administración parenteral, preferentemente de 0,1 a 700 mg de un compuesto de Fórmula I. Debe entenderse, sin embargo, que la cantidad del compuesto de Fórmula I realmente administrada será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias oportunas, incluyendo la enfermedad que debe ser tratada, la vía de administración seleccionada, el compuesto real administrado y su actividad relativa, la edad, peso, y respuesta de cada paciente, la gravedad de los síntomas del paciente y similares.

65 Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Al hacer referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, significa que el ingrediente activo está dispersado uniformemente en toda la composición de modo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas farmacéuticas unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden estar recubiertos o si no compuestos para proporcionar una forma farmacéutica que proporcione la ventaja de la acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y un componente de dosificación externa, estando este último en forma de una envoltura sobre el anterior. Los dos componentes pueden ser separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite al componente interno pasar intacto al duodeno o retardarse en la liberación. Para dichas capas o recubrimientos entéricos puede utilizarse una variedad de materiales, tales como los materiales que incluyen un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con dichos materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

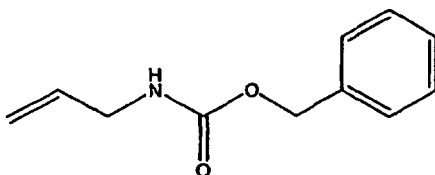
Las composiciones para inhalación o insuflado incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos, farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describió anteriormente. Preferentemente las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para su efecto local o generalizado. Las composiciones en disolventes preferentemente farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante la utilización de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente de dispositivos nebulizadores o el dispositivo nebulizador puede acoplarse a una varilla de máscara facial, o a una máquina de respiración a presión positiva intermitente. La solución, suspensión o composiciones en polvo pueden administrarse, preferentemente por vía oral o nasal, desde dispositivos que liberan la formulación de manera apropiada.

Los ejemplos siguientes se incluyen para demostrar las formas de realización preferidas de la invención. Los expertos en la materia deberían apreciar que las técnicas dadas a conocer en los siguientes ejemplos representan técnicas descubiertas por el inventor para funcionar bien en la puesta en práctica de la invención, y de este modo puede considerarse que constituyen unas maneras preferidas para su puesta en práctica. Sin embargo, los expertos en la materia deberían apreciar, en vista de la presente exposición, que pueden realizarse muchos cambios en las formas de realización que se dan a conocer y obtener todavía un resultado parecido o similar sin apartarse, por ello, del espíritu y del alcance de la invención.

Ejemplo 1

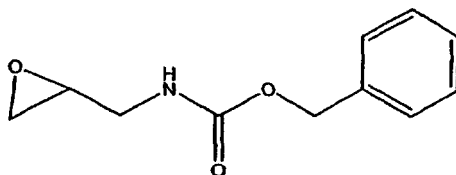
Preparación de un compuesto de Fórmula I

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (2) en el que Y^2 es $-CH_2-$ y R^{20} es hidrógeno



A una solución de alilamina (58 mmoles, 3,34 g) a 0°C en diclorometano (100 ml) se añadió trietilamina (120 mmoles, 16 ml). La mezcla se agitó durante dos minutos, a continuación se añadió gota a gota cloroformato de bencilo (58 mmoles, 8,25 ml). La solución resultante se agitó a 0°C durante 2 horas, y a temperatura ambiente durante 90 minutos adicionales. Se formó un precipitado blanco, que se filtró. Se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice, eluyendo con 20% de acetato de etilo/hexanos, para dar alilcarbamato de bencilo, compuesto de fórmula (2), como aceite transparente. Rendimiento: 5,0 g.

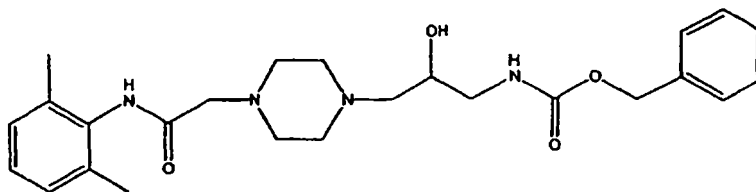
B. Preparación de un compuesto de Fórmula (3) en el que Y^2 es $-CH_2-$ y R^{20} es hidrógeno



A una solución de alilcarbamato de bencilo (26,1 mmoles, 5 g) a 0°C en diclorometano (110 ml) se añadió 77% p/p de ácido m-cloroperbenzoico (52,2 mmoles, 11,71 g), y la mezcla se agitó durante 18 horas permitiendo a la vez calentar la mezcla gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (500 ml) y la fase orgánica se lavó con una solución de NaOH 2,5 N (2x200 ml). Se secó a continuación la capa orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y el filtrado se evaporó para dar un aceite amarillo pálido que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con 30% de acetato de etilo/hexanos para dar oxirán-2-ilmetilcarbamato de bencilo puro, compuesto de fórmula (3). Rendimiento: 4,8 g.

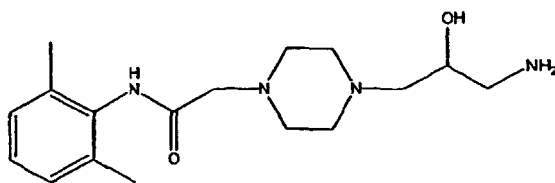
ES 2 329 997 T3

C. Preparación de un compuesto de Fórmula (5) en el que A e Y² son -CH₂-, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R²⁰ son hidrógeno, T es oxígeno, X es un enlace covalente y R¹ es 2,6-dimetilfenilo



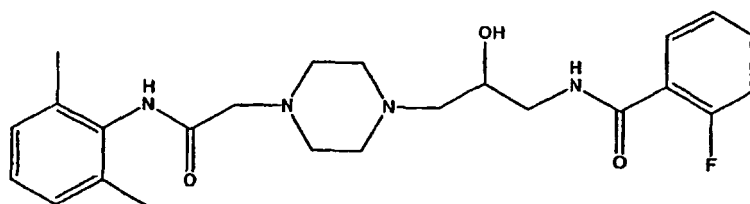
A una solución de oxiran-2-ilmetilcarbamato de bencilo (12 mmoles, 2,5 g) en etanol (100 ml) se añadió trietilamina (24 mmoles, 3,34 ml) seguido de la adición de N-(2,6-dimetilfenil)-2-piperazinilacetamida (24 mmoles, 5,94 g), compuesto de Fórmula (4). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas, a continuación se eliminó el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con 5% de MeOH/diclorometano para dar N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{2-hidroxi-3-[(fenilmetoxi)carbonilamino]propil}piperazinil)-acetamida, compuesto de Fórmula (5), como sólido blanco desvaído. Rendimiento: 2,25 g.

D. Preparación de un compuesto de Fórmula (6) en la que A e Y² son -CH₂-, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R²⁰ son hidrógeno, T es oxígeno, X es un enlace covalente y R¹ es 2,6-dimetilfenilo



A una solución de N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{2-hidroxi-3-[(fenilmetoxi)carbonilamino]propil}piperazinil)acetamida en metanol (70 ml) a temperatura ambiente se añadió bajo un flujo estacionario de Pd/C en nitrógeno (10% p/p, 0,337 g). Se barboteó gas hidrógeno a través de la mezcla de reacción mediante un septum con una aguja como conducto durante 2 minutos, y la reacción se agitó bajo una presión de hidrógeno positiva durante dos horas. Se insufló nitrógeno sobre la suspensión antes de filtrar sobre celite. Se evaporó el filtrado para dar 2-[4-(3-amino-2-hidroxipropil)piperazin-1-il]-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida, compuesto de fórmula (6), como un aceite transparente (2,0 g).

E. Preparación de un compuesto de Fórmula I en la que A, Y¹ e Y² son -CH₂-, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R²⁰ son hidrógeno, T es oxígeno, X es un enlace covalente, Z es -NHC(O)-, R¹ es 2,6-dimetilfenilo y R² es 2-fluorofenilo



A una solución de 2-[4-(3-amino-2-hidroxipropil)piperazin-1-il]-N-(2,6-dimetilfenil)-acetamida (0,312 mmoles) en etanol (2 ml) se añadió trietilamina (100 µl) seguido de cloruro de 2-fluorobenzilo (0,312 mmoles) y la solución se agitó a 90°C durante 18 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo por TLC de preparación, eluyendo con 5% de metanol/diclorometano, para dar N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxipropil}piperazinil)acetamida, compuesto de Fórmula I.

F. Preparación de un compuesto de Fórmula (I) en la que A, Y¹ e Y² son -CH₂-, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R²⁰ son hidrógeno, T es oxígeno, Z es -NHC(O)-, variando X, R¹ y R²

Igualmente, siguiendo el procedimiento de 1E anterior, sustituyendo el cloruro de 2-fluorobenzilo con otros compuestos de fórmula R²-C(O)Cl, se prepararon los siguientes compuestos de Fórmula I:

N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{3-[(4-metoxifenil)carbonilamino]-2-hidroxipropil}piperazinil)acetamida;

N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{3-[(3,4,5-trimetoxifenil)carbonilamino]-2-hidroxipropil}piperazinil)acetamida;

ES 2 329 997 T3

N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{2-hidroxi-3-[(4-metoxifenil)carbonilamino]propil}piperazinil)acetamida;

N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{2-hidroxi-3-[(3,4,5-trimetoxifenil)carbonilamino]propil}piperazinil)acetamida;

2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxi}propil}piperazinil)-N-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]acetamida;

N-[(2,4-diclorofenil)metil]-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxi}propil}piperazinil)acetamida;

N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxi}propil}piperazinil)acetamida;

N-(3,4-diclorofenil)-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxi}propil}piperazinil)acetamida;

N-(3,5-diclorofenil)-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxi}propil}piperazinil)acetamida;

2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxi}propil}piperazinil)-N-[5-metoxi-3-(trifluoro-metil)fenil]acetamida;

2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxi}propil}piperazinil)-N-naftilacetamida;

2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxi}propil}piperazinil)-N-indan-5-ilacetamida;

N-(2-cloro-4-metilfenil)-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxi}propil}piperazinil)acetamida;

2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxi}propil}piperazinil)-N-benzilacetamida;

N-ciclohexil-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxi}propil}piperazinil)acetamida;

2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxi}propil}piperazinil)-N-fenilacetamida;

2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxi}propil}piperazinil)-N-(3,4,5-triclorofenil)acetamida;

2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxi}propil}piperazinil)-N-(2-feniletil)acetamida;

N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxi}propil}piperazinil)acetamida;

2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxi}propil}piperazinil)-N-[4-(trifluorometil)fenil]acetamida;

N-(4-cloro-2-metoxi-5-metilfenil)-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxi}propil}piperazinil)acetamida;

N-ciclopentil-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxi}propil}piperazinil)acetamida;

2-(4-{3-[(2,4-difluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxi}propil}piperazinil)-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida;

N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{2-hidroxi-3-[(3,4,5-trimetoxifenil)carbonilamino]propil}piperazinil)acetamida;

2-{4-[3-(benzotiazol-5-ilcarbonilamino)-2-hidroxi}propil}piperazinil)-N-(2,6-dimetilfenil)acetamida;

N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{2-hidroxi-3-[(4-metoxifenil)carbonilamino]propil}piperazinil)acetamida;

N-[(4-clorofenil)metil]-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxi}propil}piperazinil)acetamida;

N-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxi}propil}piperazinil)acetamida;

N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{3-[(4-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxi}propil}piperazinil)acetamida;

N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{2-hidroxi-3-[(2-hidroxifenil)carbonilamino]propil}piperazinil)acetamida; y

N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{2-hidroxi-3-[(2-metoxifenil)carbonilamino]propil}piperazinil)acetamida.

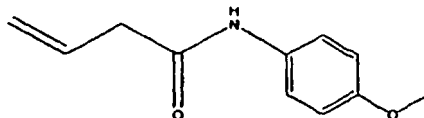
F. Preparación de un compuesto de Fórmula I en la que T es oxígeno, X es un enlace covalente, y Z es -NHC(O)-

Igualmente, siguiendo el procedimiento de 1A-E anterior, se preparan otros compuestos de Fórmula I.

Ejemplo 2

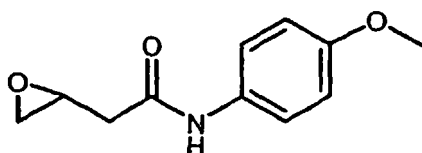
Preparación de un compuesto de Fórmula I

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (9) en el que Y^2 es $-CH_2-$, R^{20} es hidrógeno y R^2 es 4-metoxifenilo



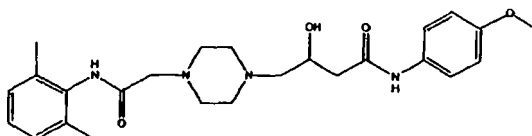
A una solución de ácido vinilacético (8) (0,35 g) en diclorometano (5 ml) se añadió resina de dicitohexilcalbodii-mida (4 g) y p-metoxi anilina (4 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La suspensión resultante se filtró, se lavó el filtrado con ácido cítrico al 10% (1 ml) y bicarbonato sódico saturado (1 ml). La capa orgánica que contenía N-(4-metoxifenil)but-3-enamida en bruto, compuesto de fórmula (9), se utilizó en la etapa siguiente sin preparación adicional.

B. Preparación de un compuesto de Fórmula (10) en la que Y^2 es $-CH_2-$, R^{20} es hidrógeno y R^2 es 4-metoxifenil



La solución de N-(4-metoxifenil)but-3-enamida (9) de la reacción anterior se trató con ácido m-cloroperbenzoico (2 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano, y se lavó con hidróxido sódico 1 N. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el filtrado a presión reducida para dar la N-(4-metoxifenil)-2-oxiran-2-ylacetamida, compuesto de fórmula (10).

C. Preparación de un compuesto de Fórmula I en la que A , Y^1 e Y^2 son $-CH_2-$, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^{20} son hidrógeno, T es oxígeno, X es un enlace covalente, R^1 es 2,6-dimetilfenilo y R^2 es 4-metoxifenilo



A una solución de N-(4-metoxifenil)-2-oxiran-2-ylacetamida (10) en etanol (2,5 ml) se añadió trietilamina (0,5 ml), seguido de N-(2,6-dimetilfenil)-2-piperazinilacetamida, compuesto de fórmula (4) (150 mg), y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. Se eliminó el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con 5% de MeOH/diclorometano, para dar la 4-(4-{[N-(2,6-dimetilfenil)carbamoil]metil}piperazinil)-3-hidroxi-N-(4-metoxifenil)butanamida, compuesto de Fórmula I como sólido blanco desvaído.

D. Preparación de un compuesto de Fórmula I en la que A^1 , Y^1 e Y^2 son $-CH_2-$, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^{20} son hidrógeno, T es oxígeno, variando X , R^1 y R^2

Igualmente, siguiendo los procedimientos de 2B y 2C anteriores, pero sustituyendo opcionalmente N-(4-metoxifenil)-2-oxiran-2-ylacetamida por otros compuesto de fórmula (10), y sustituyendo opcionalmente N-(2,6-dimetilfenil)-2-piperacetamida por otros compuestos de fórmula (4), se prepararon los siguientes compuestos de Fórmula I.

4-(4-{[N-(2,6-dimetilfenil)carbamoil]metil}piperazinil)-3-hidroxi-N-(2-fluorofenil)butanamida;

4-[4-({[N-(3,4-diclorofenil)metil]carbamoil}metil)piperazinil]-N-(2-fluorofenil)-3-hidroxibutanamida;

4-[4-({[N-(2,4-diclorofenil)metil]carbamoil}metil)piperazinil]-N-(2-fluorofenil)-3-hidroxibutanamida;

4-(4-{[N-(3,5-diclorofenil)carbamoil]metil}piperazinil)-N-(2-fluorofenil)-3-hidroxibutanamida;

4-(4-{[N-(3,4-diclorofenil)carbamoil]metil}piperazinil)-N-(2-fluorofenil)-3-hidroxibutanamida;

ES 2 329 997 T3

4-(4-({N-(4-cloro-2-metoxi-5-metilfenil)carbamoil}metil)piperazinil)-N-(2-fluorofenil)-3-hidroxibutanamida;
 N-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4-[4-({N-[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]carbamoil}metil)piperazinil]butanamida;
 5 N-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4-{4-[(N-naftilcarbamoil)metil]piperazinil}butanamida;
 N-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4-{4-[(N-indan-5-ilcarbamoil)metil]piperazinil}butanamida;
 10 4-(4-{[N-(2-cloro-4-metilfenil)carbamoil]metil)piperazinil)-N-(2-fluorofenil)-3-hidroxibutanamida;
 4-(4-{[N-(2,6-dimetilfenil)carbamoil]metil)piperazinil)-N-(2-fluorofenil)-3-hidroxibutanamida;
 N-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4-(4-{[N-benzilcarbamoil]metil)piperazinil)butanamida;
 15 4-{4-[(N-ciclohexilcarbamoil)metil]piperazinil}-N-(2-fluorofenil)-3-hidroxibutanamida;
 4-{4-[(N-ciclopentilcarbamoil)metil]piperazinil}-N-(2-fluorofenil)-3-hidroxibutanamida;
 N-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4-{4-[(N-fenilcarbamoil)metil]piperazinil}butanamida;
 20 N-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4-(4-{[N-(3,4,5-triclorofenil)carbamoil]metil)piperazinil}butanamida;
 N-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4-(4-{[N-(2-feniletíl)carbamoil]metil)piperazinil)butanamida;
 25 4-[4-({N-[2-(2,4-diclorofenil)etil]carbamoil}metil)piperazinil]-N-(2-fluorofenil)-3-hidroxibutanamida;
 N-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4-[4-({N-[4-(trifluorometil)fenil]carbamoil}metil)piperazinil]butanamida;
 4-[4-({N-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil}metil)piperazinil]-N-(2-fluorofenil)-3-hidroxibutanamida;
 30 N-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-4-{4-[(N-(1H-indazol-5-il)carbamoil)metil]piperazinil}butanamida; y
 4-(4-{[N-(2,6-dimetilfenil)carbamoil]metil)piperazinil)-N-(2-fluorofenil)-3-hidroxibutanamida.

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de Fórmula I, tal como los preparados según los Ejemplos 1 y 2 anteriores.

Ejemplo 3

Se preparan cápsulas de gelatina dura que contienen los siguientes ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg/cápsula)</u>
Ingrediente activo	30,0
Almidón	305,0
Estearato de magnesio	5,0

Los ingredientes anteriores se mezclan y se rellenan en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 4

Se prepara una fórmula de comprimido utilizando los ingredientes siguientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg/comprimido)</u>
Ingrediente activo	25,0
Celulosa, microcristalina	200,0
Dióxido de silicio coloidal	10,0
Ácido esteárico	5,0

ES 2 329 997 T3

Los componentes se mezclan y se compactan para formar comprimidos.

Ejemplo 5

Se prepara una formulación de inhalador en polvo seco que contiene los siguientes componentes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Peso %</u>
Ingrediente activo	5
Lactosa	95

El ingrediente activo se mezcla con la lactosa y la mezcla se añade a un aparato de inhalación de polvo seco.

Ejemplo 6

Se preparan comprimidos, que contienen cada uno 30 mg de ingrediente activo de la forma siguiente:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg/comprimido)</u>
Ingrediente activo	30,0 mg
Almidón	45,0 mg
Celulosa microcristalina	35,0 mg
Polividona (en solución al 10% en agua esterilizada)	4,0 mg
Carboximetil almidón de sodio	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
Talco	<u>1,0 mg</u>
Total	120 mg

El ingrediente activo, almidón y celulosa se pasan a través de un tamiz nº 20 mesh U.S. y se mezclan a fondo. La solución de polividona se mezcla con los polvos resultantes, que se pasan a continuación a través de un tamiz de 16 mesh U.S. Los gránulos producidos de este modo se secan entre 50°C y 60°C y se pasan a través de un tamiz de 16 mesh U.S. El carboximetil almidón sódico, el estearato de magnesio y el talco, pasados previamente a través de un tamiz nº 30 mesh U.S., se añaden a continuación a los gránulos que, tras el mezclado, se compactan en una máquina de comprimidos para dar comprimidos que pesa cada uno 120 mg.

Ejemplo 7

Se preparan supositorios, que contienen cada uno 25 mg de ingrediente activo de la forma siguiente:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Ingrediente activo	25 mg
Glicéridos de ácidos grasos saturados hasta	2.000 mg

El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz nº 60 mesh U.S. y se pone en suspensión en los glicéridos de ácido graso saturado previamente mezclados utilizando el calor mínimo necesario. La mezcla se vierte a continuación en un molde de supositorio de 2,0 g de capacidad nominal y se deja enfriar.

ES 2 329 997 T3

Ejemplo 8

Se preparan suspensiones, que contiene cada una 50 mg de ingrediente activo por dosis de 5,0 ml de la forma siguiente:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Ingrediente activo	50,0 mg
Goma de xantano	4,0 mg
Carboximetilcelulosa de sodio (11%)	
Celulosa microcristalina (89%)	50,0 mg
Sacarosa	1,75 g
Benzoato de sodio	10,0 mg
Aromatizante y colorante	vestigios
Agua purificada hasta	5,0 ml

Se mezclan el ingrediente activo, la sacarosa y la goma de xantano, se pasan a través de un tamiz nº 10 mesh U.S. y se mezclan a continuación con una solución preparada previamente de microcelulosa cristalina y carboximetilcelulosa de sodio en agua. El benzoato de sodio, el aromatizante y el colorante se diluyen con algo de agua y se añaden con agitación. Se añade a continuación agua suficiente para producir el volumen requerido.

Ejemplo 9

Una formulación subcutánea se puede preparar de la forma siguiente:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Ingrediente activo	5,0 mg
Aceite de maíz	1,0 ml

Ejemplo 10

Se prepara una preparación inyectable que presenta la siguiente composición:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Ingrediente activo	2,0 mg/ml
Manitol, USP	50 mg/ml
Ácido glucónico, USP	c.s. (pH 5-6)
Agua (destilada, esterilizada)	c.s. hasta 1,0 ml
Gas nitrógeno, NF	

Ejemplo 11

Se prepara una preparación tópica que presenta la composición siguiente:

<u>Ingredientes</u>	<u>gramos</u>
Ingrediente activo	0,2-10
Span 60	2,0
Tween 60	2,0
Aceite mineral	5,0
Vaselina	0,10
Metil parabeno	0,15
Propil parabeno	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
Agua	c.s. hasta 100

ES 2 329 997 T3

Todos los ingredientes anteriores, excepto el agua, se combinan y se calientan a 60°C en agitación. Se añade a continuación una cantidad suficiente de agua a 60°C con fuerte agitación para emulsionar los ingredientes y a continuación se añade agua en c.s. hasta 100 g.

Ejemplo 12

Composición de liberación lenta

<u>Ingrediente</u>	<u>Intervalo de peso</u>
Ingrediente activo	50-95
Celulosa microcristalina (carga)	1-35
Copolímero del ácido metacrílico	1-35
Hidróxido sódico	0,1-1,0
Hidroxipropil-metilcelulosa	0,5-5,0
Estearato de magnesio	0,5-5,0

Las formulaciones de liberación lenta de la presente invención se preparan de la manera siguiente: El compuesto y el aglutinante dependiente del pH y cualquiera de los excipientes opcionales se mezclan íntimamente (mezclas en seco). La mezcla combinada en seco se granula a continuación en presencia de una solución acuosa de una base fuerte que se pulveriza en el polvo mezclado. Se seca el granulado, se tamiza, se mezcla con lubricantes opcionales (tales como talco o estearato de magnesio) y se elaboran los comprimidos. Las soluciones acuosas preferidas de las bases fuertes son soluciones de hidróxidos metálicos alcalinos, tales como hidróxido de sodio o de potasio, preferentemente hidróxido de sodio, en agua (que contiene opcionalmente hasta el 25% de disolventes miscibles en agua tales como los alcoholes inferiores).

Los comprimidos resultantes pueden estar recubiertos con un agente de formación de película opcional, para su identificación, con fines de enmascaramiento del sabor y para mejorar la facilidad de deglución. El agente formador de película, por lo general, estará presente en una cantidad comprendida entre el 2% y el 4% del peso del comprimido. Los agentes formadores de película adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen copolímeros de hidroxipropil-metilcelulosa, copolímeros de metacrilato catiónicos (metacrilato de dimetilaminoetilo/metacrilato de metil-butilo-Eudragit® E - Röhm. Pharma) y similares. Estos agentes formadores de película pueden contener opcionalmente colorantes, plastificantes y otros ingredientes complementarios.

Ejemplo 13

Análisis mitocondriales

Se aislaron mitocondrias de corazón de rata por el método de Nedergard y Cannon (*Methods in Enzymol.* 55, 3, 1979).

Oxidación de palmitoil CoA - La oxidación de palmitoil CoA se realizó en un volumen total de 100 microlitros que contenía los agentes siguientes: KCl 110 mM, tampón Tris 33 mM a pH 8,2, KPi 2 mM, MgCl₂ 2 mM, EDTA 0,1 mM, BSA desengrasado 14,7 microM, ácido málico 0,5 mM, carnitina 13 mM, ADP 1 mM, 52 µg de proteína mitocondrial y 16 microM de 1-C4 palmitoil CoA (actividad esp. 60 mCi/mmoles; 20 µCi/ml, utilizando 5 µl por análisis). Los compuestos de la presente invención se añadieron en una solución en DMSO a las concentraciones siguientes: 100 micromolar, 30 micromolar y 3 micromolar. En cada análisis, se utilizó DMSO como referencia. Después de 15 min. a 30°C, la reacción enzimática se centrifugó (20.000 g durante 1 min.) y se añadieron 70 microlitros del sobrenadante a una columna activada con ácido silícico en fase inversa (aproximadamente 0,5 ml de ácido silícico). La columna se eluyó con 2 ml de agua y 0,5 ml de eluyente se utilizaron para el recuento por centelleo para determinar la cantidad de C¹⁴ ocluido como ión C¹⁴ bicarbonato.

Los compuestos de la invención presentaban actividad como inhibidores de oxidación de ácidos grasos en este ensayo. Los ejemplos representativos de los datos de la prueba se presentan a continuación junto con su RMN.

N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{3-[(2-fluorofenil)carbonilamino]-2-hidroxipropil}piperazinil) acetamida;

MS (ESI): 443,56 (M+H⁺), 465,56 (M+Na⁺).

¹H RMN (δ, 400 MHz, CDCl₃): 8,82 (brs, 1H); 8,03 (t, 1H); 7,48 (dd, 1H); 7,30-7,18 (m, 2H); 7,18-7,01 (m, 4H); 4,00-3,90 (m, 1H); 2,78-3,69 (m, 1H); 3,50-3,40 (m, 1H); 3,20 (s, 2H); 2,80-2,25 (m, 10H); 2,18 (s, 6H).

ES 2 329 997 T3

La inhibición encontrada fue del 24% a 100 μ M del compuesto de ensayo.

4-(4-{[N-(2,6-dimetilfenil)carbamoil]metil}piperazinil)-3-hidroxi-N-(2-fluorofenil) butanamida;

TLC: R_f = 0,21 (5% MeOH en CH_2Cl_2):

MS (ESI+): 443,54 ($\text{M}+\text{H}^+$), 465,52 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

^1H RMN (δ , 400 MHz, CDCl_3): 8,80 (brs, 1H); 8,60 (brs, 1H); 8,30 (t, 1H); 7,17-6,99 (m, 6H); 4,20-4,12 (m, 1H); 3,20 (s, 2H); 2,80-2,25 (m, 12H); 2,21 (s, 6H).

La inhibición encontrada fue del 36% a 100 μ M del compuesto de ensayo.

Ejemplo 14

Perfundido

La perfusión de Langendorff se realiza utilizando una solución de Krebs-Henseleit que contiene: (mM) NaCl (118,0); KCl (4,7), KH_2PO_4 (1,2), MgSO_4 (1,2), CaCl_2 (2,5), NaHCO_3 (25,0) y glucosa (5,5 u 11) (Finegan *et al.* 1996). El perfundido para el corazón en funcionamiento consiste en una solución de Krebs-Henseleit con adición de palmitato (0,4 ó 1,2 mM) unido previamente a albúmina de suero bovino al 3% (fundamentalmente BSA exento de ácidos grasos) e insulina (100 $\mu\text{U/ml}$). El palmitato se disuelve inicialmente en una mezcla de etanol:agua (40%:60%) que contiene 0,5 a 0,6 g de Na_2CO_3 por g de palmitato. Después de calentar para evaporar el etanol, esta mezcla se añade a continuación a la mezcla de BSA al 3%-Krebs-Henseleit (sin glucosa) y se deja dializar (corte de 8.000 MW) durante la noche en 10 volúmenes de solución Krebs-Henseleit exenta de glucosa. Al día siguiente, se añade glucosa a la solución y la mezcla se filtra a través de filtros de microfibra de vidrio (GF/C, Whatman, Maidstone, Inglaterra) y se conserva en hielo, o se refrigera, antes de su utilización. El perfundido se oxigena continuamente con una mezcla gaseosa de 95% de CO_2 y 5% de O_2 mientras en el aparato de perfusión para mantener condiciones aerobias.

Ejemplo 15

Protocolos de la perfusión cardíaca

Se anestesian ratas con pentobarbital (60 mg/kg, por vía intraperitoneal) y se extraen rápidamente los corazones y se colocaron en una solución de Krebs-Henseleit enfriada con hielo. Los corazones se canulan rápidamente a continuación mediante el muñón aórtico y la perfusión de Landendorff a presión constante (60 mm Hg) se inicia y continúa durante un periodo de equilibrado de 10 min. Durante este periodo de equilibrado, se corta la arteria pulmonar, y se elimina el exceso de grasa y el tejido pulmonar para descubrir la vena pulmonar. Se canula la aurícula izquierda y se conecta a la línea precargada que se origina en la cámara de oxigenación. Después de un periodo de equilibrado de 10 min., los corazones se ponen en marcha en modo de funcionamiento (pinzando la línea de Langendorff y abriendo las líneas de precarga y poscarga) y se perfunden a 37°C en condiciones aerobias a una precarga constante de la aurícula izquierda (11,5 mm Hg) y poscarga aórtica (80 mm Hg). La cámara de distensibilidad se rellena con aire adecuado para mantener la presión desarrollada entre 50 y 60 mm Hg. Se administra el perfundido a la cámara de oxigenación con una bomba peristáltica desde la cámara del depósito que recoge los flujos aórtico y coronario así como el rebose del oxigenador.

Por lo general, los corazones se perfunden en condiciones aerobias durante 60 min. Se colocaron los marcapasos en los corazones a 300 pulsaciones/min. a lo largo de cada fase del protocolo de perfusión (voltaje ajustado cuando sea necesario) a excepción de los 5 min. iniciales de la reperfusión cuando se dejan latir los corazones espontáneamente.

Al final del protocolo de perfusión, se congelan rápidamente los corazones utilizando pinzas de Wollenberger enfriadas a la temperatura de nitrógeno líquido. Se pulverizan los tejidos congelados y se guardan los polvos resultantes a -80°C.

Ejemplo 16

Función mecánica del miocardio

Se miden las presiones aórticas sistólica y diastólica utilizando un transductor de presión Sensoror (Horten Norway) unido a la línea de salida aórtica y se conectan a un sistema de adquisición de datos de AD Instruments. Se miden (ml/min.) el gasto cardíaco, la circulación aórtica y la circulación coronaria (gasto aórtico menos circulación coronaria) utilizando sondas de flujo ultrasónicas en línea conectadas a un medidor de flujo ultrasónico Transonic T206. El diminuto trabajo en el ventrículo izquierdo (trabajo del LV), se calcula como gasto cardíaco \times presión desarrollada en el ventrículo izquierdo (presión aórtica sistólica - presión de precarga), se utiliza como un índice continuo de la

función mecánica. Se excluyen los corazones si el trabajo del LV disminuye más del 20% durante el periodo de 60 min. de perfusión anaerobia.

5 Ejemplo 17

Consumo de oxígeno en el miocardio y eficacia cardíaca

La medición de la diferencia auricular - venosa en el contenido de oxígeno del perfundido y la multiplicación por el gasto cardíaco proporciona un índice de consumo de oxígeno. El contenido de oxígeno auricular (mm Hg) se mide en el perfundido en la línea de precarga o inmediatamente antes de entrar en la aurícula izquierda. El contenido de oxígeno venoso se mide en el perfundido que sale de la arteria pulmonar y que pasa a través de las sondas de O₂ en línea y de los medidores Microelectrodes Inc., Bedford, NH. Se calcula la eficacia cardíaca como trabajo cardíaco por consumo de oxígeno.

15 Ejemplo 18

Medición del metabolismo de la glucosa y de ácidos grasos

La determinación de la tasa de producción de ³H₂O y ¹⁴CO₂ de [³H/¹⁴C]glucosa en el modelo de rata que funciona aislado permite una medición directa y continua de las tasas de glucólisis y de la oxidación de la glucosa. Alternativamente, la medición de la producción de ³H₂O procedente del [5-³H]palmitato proporciona una medición directa y continua de la tasa de oxidación del palmitato. Los sustratos marcados por duplicado permiten la medición simultánea de la glucólisis y de la oxidación de la glucosa o de la oxidación de los ácidos grasos y de la oxidación de la glucosa. Se extrae una muestra de 3 ml de perfundido de la boca de inyección del aparato de perfusión recirculante en varios puntos de tiempo mediante el protocolo para análisis de ³H₂O y ¹⁴CO₂ y se coloca inmediatamente en aceite mineral hasta que se analice la acumulación del producto metabólico. El perfundido se enriquece con [³H/¹⁴C]glucosa o [5-³H]palmitato para aproximarse una actividad específica de 20 dpm/mmol. Las tasas medias de glucólisis y de oxidación de la glucosa se calculan a partir de los tiempos lineales acumulados de la acumulación de la producción entre 15 y 60 min. para la perfusión aeróbica. Las tasas de glucólisis y de oxidación de la glucosa se expresan en μ moles de glucosa metabolizada/min./g de peso seco.

35 Ejemplo 19

Medición de la glucólisis del miocardio

Se miden directamente las tasas de glucólisis como se describió anteriormente (Saddik y Lopaschuk, 1991) a partir de la determinación cuantitativa de ³H₂O liberada de [5-³H]glucosa radiomarcada en la etapa de glucólisis de la enolasa. Se recogen muestras de perfundido en varios puntos de tiempo a lo largo del protocolo de perfusión. Se separa ³H₂O del perfundido pasando las muestras de perfundido a través de columnas que contienen resina de intercambio aniónico Dowex 1-X 4 (200 a 400 mesh). Se agitan durante la noche 90 g/l de Dowex en una mezcla de tetraborato potásico 0,4 M tras lo cual se cargan 2 ml de la suspensión en columnas de separación y se lavan extensamente con dH₂O para eliminar el tetraborato. Se observa que las columnas excluyen del 98 al 99,6% de [³H]glucosa total (Saddik y Lopaschuk, 1996). Se cargan las muestras de perfundido (100 μ l) en las columnas y se lavan con 1,0 ml de dH₂O. Se recoge el efuente en 5 ml de fluido de centelleo Ecolite (ICN, Radiochemicals, Irvine, CA) y se realiza el recuento durante 5 min. en un contador de centelleo Beckman LS 6500 con un programa de corrección de enfriamiento doble (³H/¹⁴C) automático. Las tasas medias de glucólisis para cada fase de perfusión se expresan en μ moles de glucosa metabolizada/min./g de peso en seco tal como se describió anteriormente.

Ejemplo 20

Medición de la oxidación de la glucosa del miocardio

Se determina también directamente la oxidación de la glucosa tal como se describió anteriormente (Saddik y Lopaschuk, 1991) midiendo el ¹⁴CO₂ de la [¹⁴C]glucosa liberada a nivel de la piruvato deshidrogenasa y en el ciclo de Krebs. Se miden tanto el gas ¹⁴CO₂ que sale de la cámara de oxigenación como el [¹⁴C]bicarbonato retenido en la solución. Se recogen muestras de perfundido en varios puntos de tiempo en todo el protocolo de perfusión, se recoge el ¹⁴CO₂ gas pasando el gas que sale del oxigenador a través de una trampa con hidróxido de hiamina (20 a 50 ml dependiendo de la duración de la perfusión). Las muestras de perfundido (2 \times 1 ml) que se almacenan en aceite para impedir el escape de gas por equilibrado con CO₂ atmosférico, se inyectan en tubos de ensayo de 16 \times 150 mm que contienen 1 ml de H₂SO₄ 9 N. Este proceso libera ¹⁴CO₂ del perfundido presente como H¹⁴CO₃⁻. Estos tubos duplicados se sellan con un tapón de goma unido a un vial de centelleo de 7 ml que contiene una pieza de 2 \times 5 cm de papel de filtro saturado con 200 μ l de hidróxido de hiamina. Los viales de centelleo con los papeles de filtro se retiran a continuación y se añade fluido de centelleo Ecolite (7 ml). Se realiza el recuento en las muestras por procedimientos normalizados como se describió anteriormente. Las tasas medias de oxidación de la glucosa para

ES 2 329 997 T3

cada fase de perfusión se expresan en μ moles de glucosa metabolizada/min./g de peso en seco tal como se describió anteriormente.

5 Ejemplo 21

Medición de la oxidación de ácidos grasos del miocardio

10 Se miden directamente las tasas de oxidación del palmitato como se describió anteriormente (Saddik y Lopaschuk, 1991) a partir de la determinación cuantitativa del $^3\text{H}_2\text{O}$ liberada de $[5\text{-}^3\text{H}]$ palmitato radiomarcado. Se separa el $^3\text{H}_2\text{O}$ del $[5\text{-}^3\text{H}]$ palmitato después de una extracción en cloroformo:metanol (1,88 ml de 1:2 v/v) de una muestra de 0,5 ml de tampón añadiendo a continuación 0,625 ml de cloroformo y 0,625 ml de una solución 2 M de KCl:HCl. Se retira la fase acuosa y se trata con una mezcla de cloroformo, metanol y KCl:HCl (1:1:0,9 v/v). Se extraen muestras por duplicado de la fase acuosa para el recuento por centelleo líquido y se determinan las tasas de oxidación teniendo en cuenta un factor de dilución. Esto da como resultado >99% de extracción y separación de $^3\text{H}_2\text{O}$ de $[5\text{-}^3\text{H}]$ palmitato. Las tasas medias de oxidación de la glucosa para cada fase de perfusión se expresan en μ moles de glucosa metabolizada/min./g de peso en seco como se describió anteriormente.

20 *Proporciones seco a húmedo*

Se reducen a polvo los ventrículos congelados a la temperatura del nitrógeno líquido con un mortero y mano de mortero. Las determinaciones de seco a húmedo se realizan pesando una cantidad pequeña de tejido cardíaco congelado y volviendo a pesar el mismo tejido después de un periodo comprendido entre 24 y 28 h. de secado al aire y tomando la proporción de los dos pesos. A partir de esta proporción, puede calcularse el tejido seco total. Esta proporción se utiliza para normalizar, en peso seco por gramo, las tasas de glucólisis, oxidación de la glucosa y velocidad de recambio del glucógeno así como los contenidos de metabolito.

Los compuestos de la invención presentan actividad como inhibidores de oxidación de ácidos grasos en este ensayo.

30

35

40

45

50

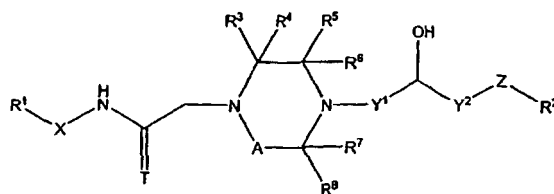
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



Fórmula I

en el que:

R¹ y R² son independientemente alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

A es -(CR⁹R¹⁰)_m-, siendo m 1 ó 2; y

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰, son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o -C(O)R;

en el que R es -OR¹¹, o -NR¹¹R¹², en el que R¹¹ y R¹² son hidrógenos o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; o

R³ y R⁴, R⁵ y R⁶, R⁷ y R⁸, R⁹ y R¹⁰, cuando se consideran conjuntamente con el carbono al que están unidos, representan carbonilo; o

R³ y R⁷, o R³ y R⁹, o R³ y R¹¹ o R⁵ y R⁷, cuando se consideran conjuntamente forman un grupo en puente -(CR¹³R¹⁴)_n-, en la que n es 1, 2 ó 3, y R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

con la condición de que el número máximo de grupos carbonilo sea 1;

el número máximo de grupos -C(O)NR¹¹ R¹² es 1; y

el número máximo de grupos en puente es 1;

T es oxígeno o azufre;

X es un enlace covalente o -(CR¹⁵R¹⁶)_p-, siendo R¹⁵ y R¹⁶ hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o -C(O)OR¹⁷ y siendo p 1, 2 ó 3, siendo R¹⁷ hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido o fenilo opcionalmente sustituido;

Y¹ e Y² son independientemente -(CR¹⁸R¹⁹)_q-, siendo q es 1, 2 ó 3 y R¹⁸ y R¹⁹ independientemente hidrógeno, hidroxilo o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; con la condición de que R¹⁸ y R¹⁹ no sean hidroxilo cuando q es 1; y

Z es -(C(O)NR²⁰-, o -NR²⁰C(O)-, siendo R²⁰ hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es arilo opcionalmente sustituido y R² es arilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que X es un enlace covalente y T es oxígeno.

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que Y¹ e Y² son alqueno C₁₋₃.

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que Y¹ es metileno o etileno e Y² es metileno.

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno y A es metileno.

7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que Z es -(C(O)NR²⁰-, en el que R²⁰ es hidrógeno.

8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R¹ y R² son ambos fenilo opcionalmente sustituido.

ES 2 329 997 T3

9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que R^1 es 2,6-dimetilfenilo, R^2 es 2-fluorofenilo e Y^1 es metileno, es decir 4-(4-{[N-(2,6-dimetilfenil)carbamoil]metil} piperazin-1-il)-3-hidroxi-N-(2-fluorofenil)butanamida.

10. Compuesto según la reivindicación 6, en el que Z es $-NR^{20}C(O)-$, en el que R^{20} es hidrógeno.

11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R^1 y R^2 son ambos fenilo opcionalmente sustituido.

12. Compuesto según la reivindicación 11, en el que R^1 es 2,6-dimetilfenilo, R^2 es 2-fluorofenilo e Y^1 es metileno, es decir N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-{3-[(2-fluorofenil) carbonilamino]-2-hidroxipropil} piperazin-1-il)acetamida.

13. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre diabetes, lesiones en los músculos del esqueleto resultantes de traumatismo o choque y una enfermedad cardiovascular en un mamífero.

14. Utilización según la reivindicación 13, en la que la enfermedad cardiovascular es la arritmia auricular, la claudicación intermitente, la arritmia ventricular, la angina (variante) de Prinzmetal, la angina estable, la angina inestable, la cardiopatía congestiva, o el infarto de miocardio.

15. Utilización según la reivindicación 14, en la que la enfermedad es la diabetes.

16. Composición farmacéutica que comprende por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.