



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 355 132**

51 Int. Cl.:
C07D 213/56 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02719806 .8**
96 Fecha de presentación : **12.02.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1370530**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.12.2003**

54 Título: **1,2,3,4-tetrahidronaftilaminas y su uso como agentes farmacéuticos.**

30 Prioridad: **13.02.2001 EP 01102851**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.03.2011

73 Titular/es:
SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GmbH
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE

72 Inventor/es: **Strobel, Hartmut y**
Wohlfart, Paulus

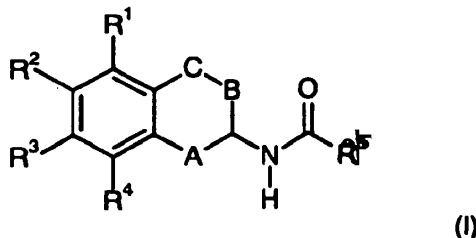
74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 355 132 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

La presente invención se refiere a 1,2,3,4-tetrahidronaftilaminas aciladas de fórmula general (I), ofreciéndose las definiciones de R¹ a R⁵ y A, B y C a continuación en el texto, en cualquiera de sus formas estereoisómeras o sus mezclas en cualquier proporción, o sus sales farmacéuticamente aceptables, y su uso como agentes farmacéuticos.



5

La NO sintasa endotelial (eNOS, NOS-III) pertenece a un grupo de tres isoenzimas que producen óxido nítrico (monóxido de nitrógeno, NO) mediante la oxidación de la arginina. El NO liberado por el endotelio tiene gran importancia en varios mecanismos cardiovasculares clave. Tiene un efecto vasodilatador e inhibe la agregación de las plaquetas, la adhesión de leucocitos al endotelio y la proliferación de células del músculo liso de la íntima.

10

La NO sintasa endotelial está sujeta a una regulación fisiológica y patofisiológica tanto a nivel de la transcripción como después de la transcripción. La enzima ya presente en el endotelio puede experimentar una activación dependiente de calcio e independiente de calcio a través de la fosforilación de aminoácidos específicos, pero también por interacciones directas con proteínas específicas. Los estimulantes de esta liberación, normalmente transitoria, de NO son: arginina extracelular, 17 β -estrógeno y el estímulo mecánico ejercido sobre la superficie luminal del endotelio por el flujo sanguíneo (esfuerzo de cizallamiento). Esto último conduce además a la regulación de la eNOS a nivel de la transcripción. Por lo tanto, por ejemplo, Sessa et al. (Circ. Research, 74 (1994), 349-353) pudieron obtener un notable incremento en eNOS mediante ejercicios y el incremento en el esfuerzo de cizallamiento asociada con éstos.

15

20

No está demostrado, sin ambigüedad, que la regulación después de la transcripción sea importante in vivo. De esta manera, por ejemplo, la administración de una dosis elevada de arginina va seguida únicamente de una mejoría transitoria en la vasorrelajación dependiente del endotelio en pacientes con cardiopatía coronaria.

25

Por otra parte, la importancia de la regulación positiva de la proteína eNOS está aceptada científicamente. Así, hay hallazgos que demuestran que las propiedades protectoras del inhibidor de la HMG-CoA reductasa, simvastatina, se pueden atribuir, además de a la reducción de lípidos, también en parte a un incremento en la expresión de eNOS in vivo (Endres et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95 (1998), 8880-8885). Se sabe además que las mutaciones puntuales en la región 5'-flanqueante del gen eNOS ("promotor de eNOS"), y la reducción en la tasa de transcripción del gen eNOS asociada a ésta, en la población japonesa, están asociadas con un incremento en el riesgo de espasmos coronarios (Nakayama et al., Circulation, 99 (1999), 2864-2870).

30

35

Por lo tanto, actualmente se supone que los mecanismos transcripcional y post-transcripcional de la regulación de eNOS están muy alterados en un gran número de trastornos, especialmente en trastornos cardiovasculares. Incluso en las primeras fases de una amplia diversidad de trastornos cardiovasculares es posible una disfunción de este tipo en el endotelio que reviste los vasos sanguíneos, que conduce a una deficiencia en NO bioactivo, que se manifiesta según avanza el trastorno en forma de cambios patofisiológicos y morfológicos medibles. De esta manera, las etapas críticas de las primeras fases de una aterogénesis se aceleran por una reducción en la liberación de NO endotelial, tal como, por ejemplo, la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, el reclutamiento y depósito de monocitos en la íntima de vasos y la proliferación de células de la íntima. Una consecuencia de la aterogénesis es la formación de placas en el interior de los vasos sanguíneos, que a su vez puede ocasionar, por medio de una disminución en el esfuerzo de cizallamiento, una mayor reducción en la liberación de NO endotelial y un mayor deterioro en la patología. Puesto que el NO endotelial también es un vasodilatador, una reducción del mismo a menudo también conduce a hipertensión que, como factor de riesgo independiente, puede provocar otras lesiones en órganos.

40

45

Por consiguiente, el objetivo de una estrategia terapéutica para el tratamiento de estos trastornos debe ser interrumpir esta cadena de acontecimientos aumentando la expresión de NO endotelial. De hecho, los experimentos de transferencia génica que conducen in vitro a una sobreexpresión de la NO sintasa en vasos dañados previamente pueden contrarrestar los procesos descritos y, de esta manera, demuestran que esta estrategia es correcta (Varenne et al., Hum. Gene Ther., 11 (2000), 1329).

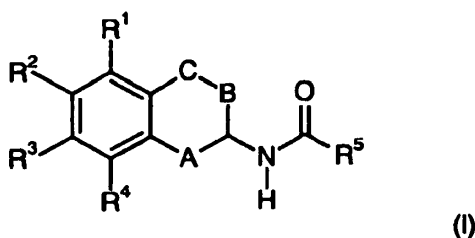
En la bibliografía se describen algunos compuestos de bajo peso molecular que, en cultivos celulares, pueden producir un efecto directo sobre la transcripción y expresión de eNOS. Sin embargo, las estatinas, que ya se han

mencionado, son las únicas sustancias con las que, hasta la fecha, se ha demostrado dicho aumento en eNOS in vivo como efecto secundario. Sin embargo, a la vista de la gama conocida de efectos secundarios de esta clase de sustancias, no está claro en qué medida este efecto está presente en una dosis no problemática desde el punto de vista toxicológico.

5 Liao et al. reivindican en los documentos WO 99/47153 y WO 00/03746 el uso de inhibidores de rhoGTPasa y agentes que influyen en la organización del citoesqueleto de actina para aumentar la eNOS en las células endoteliales y para la terapia de diversos trastornos tales como, por ejemplo, accidentes cardiovasculares o hipertensión pulmonar, no obstante, sin indicar un modo específico de lograr esto.

10 Por tanto, son muy necesarios compuestos que estimulen la expresión de eNOS en células endoteliales. El objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que muestran esta capacidad.

Este objeto se logra mediante 1;2,3,4-tetrahidronaftilaminas aciladas según la fórmula general (I) en cualquiera de sus formas estereómeras o sus mezclas en cualquier proporción, o sus sales farmacéuticamente aceptables.



En la anterior fórmula (I),

15 R^1 y R^4 se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en: H, halógeno y alquilo C_1-C_4 ;

R^2 y R^3 son H;

A y B son CH_2 ;

C es CH_2 o $CH-CH_3$;

20 R^5 es un grupo Heter que puede no estar sustituido o portar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: F; Cl; Br; alquilo C_1-C_3 ; (alcoxi C_1-C_3)metilo; CF_3 ; fenilo; bencilo; OH; alcoxi C_1-C_3 ; fenoxi; trifluorometoxi; 2,2,2-trifluoroetoxi; NH_2 ; (alquil C_1-C_4)amino; di(alquil C_1-C_4)amino; (alquil C_1-C_3)-CONH-; (alquil C_1-C_3)- SO_2NH -; (alquil C_1-C_3)-CO; fenil-CO; $-OCH_2O-$; $-OCF_2O-$; y CN; y en la que todos los grupos fenilo y que contienen fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo Heter, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógenos, CN, alquilo C_1-C_3 , OH, alcoxi C_1-C_3 , y CF_3 ;

25 el grupo Heter es un resto de un heterociclo aromático seleccionado del grupo que consiste en: pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, benzoimidazol, benzodioxol, quinolina, isoquinolina, cinnolina, quinazolina, y quinoxalina;

con la condición de que, en el caso en que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 sean hidrógeno, R^5 no es piridilo no sustituido o 4-oxoquinolinilo sustituido o no sustituido.

30 Si en los compuestos de fórmula (I) los grupos o sustituyentes tales como, por ejemplo, alquilo, etc., pueden estar presentes varias veces, todos, independientemente entre sí, tienen los significados indicados y, por tanto, en cada caso individual, pueden ser iguales o diferentes entre sí. Un ejemplo es el grupo di(alquil C_1-C_4)amino, en el que los sustituyentes alquilo pueden ser iguales o diferentes.

35 Los restos alquilo pueden ser lineales o ramificados, acíclicos o cíclicos. Esto también se aplica cuando son parte de otros grupos, por ejemplo en grupos alcoxi o grupos amino, o cuando están sustituidos.

40 Los ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, butilo, los n-isómeros de estos restos, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo. El término "alquilo" también incluye expresamente en la presente restos cicloalquilo y restos cicloalquilalquilo (alquilo sustituido con cicloalquilo) que contienen al menos tres átomos de carbono. Los ejemplos de dichos restos cicloalquilo son ciclopropilo y ciclobutilo. Todos los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos con uno o más restos alquilo (C_1-C_4) iguales o diferentes, en particular con metilo. En los restos alquilo sustituidos, los sustituyentes pueden estar presentes en cualesquier posición deseada.

A menos que se indique lo contrario, los restos fenilo y heterocíclicos mencionados anteriormente pueden estar no sustituidos, o pueden portar uno o más, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro de los sustituyentes indicados en la anterior definición, que pueden estar en cualquier posición deseada. En los restos fenilo monosustituidos, el sustituyente puede estar en la posición 2, en la posición 3 o en la posición 4, en los restos fenilo disustituidos, los sustituyentes pueden estar en la posición 2,3, en la posición 2,4, en la posición 2,5, en la posición 2,6, en la posición 3,4 o en la posición 3,5. En los restos fenilo trisustituidos, los sustituyentes pueden estar en la posición 2,3,4, en la posición 2,3,5, en la posición 2,3,6, en la posición 2,4,5, en la posición 2,4,6 o en la posición 3,4,5. En los restos fenilo que portan cuatro sustituyentes, los sustituyentes pueden estar en la posición 2,3,4,5, en la posición 2,3,4,6 o en la posición 2,3,5,6. Tolilo (= metilfenilo) puede ser 2-tolilo, 3-tolilo o 4-tolilo.

Los ejemplos de sistemas heterocíclicos monocíclicos y bicíclicos de los cuales pueden derivarse los restos que aparecen en los compuestos de fórmula (I) son pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, 1,3-oxazol (= oxazol), 1,2-oxazol (= isoxazol), 1,3-tiazol (= tiazol), 1,2-tiazol (= isotiazol), piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, benzimidazol, benzodioxol, quinolina, isoquinolina, cinnolina, quinazolina, quinoxalina. La expresión "grupo Hetar", tal como se emplea en la presente, comprende restos bicíclicos en los que ambos ciclos son aromáticos, así como restos bicíclicos en los que sólo un ciclo es aromático. Los heterociclos insaturados puede contener, por ejemplo, uno, dos o tres dobles enlaces dentro del sistema de anillo. Los anillos de 5 miembros y los anillos de 6 miembros pueden en particular ser también aromáticos.

Los sustituyentes que pueden derivarse de estos heterociclos pueden estar unidos a través de cualquier átomo de carbono adecuado. Los restos derivados de heterociclos de nitrógeno pueden portar un átomo de hidrógeno o un sustituyente sobre un átomo de nitrógeno del anillo, y los ejemplos incluyen restos pirrol, imidazol, etc. Por ejemplo, un resto tienilo puede estar presente como un resto 2-tienilo o un resto 3-tienilo, un resto furilo como un resto 2-furilo o un resto 3-furilo, un resto piridilo como un resto 2-piridilo, un resto 3-piridilo o un resto 4-piridilo.

Un resto derivado de 1,3-tiazol o imidazol que está unido a través de un átomo de carbono puede estar unido a través de la posición 2, de la posición 4 o de la posición 5.

En el caso de que un grupo heterocíclico esté sustituido, puede portar uno o más, por ejemplo uno, dos, tres o cuatro sustituyentes iguales o diferentes. Los sustituyentes en los heterociclos pueden estar presentes en cualquier posición deseada, por ejemplo en un resto 2-tienilo o en un resto 2-furilo en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5, en un resto 3-tienilo o un resto 3-furilo en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5, en un resto 2-piridilo en la posición 3 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un resto 3-piridilo en la posición 2 y/o en la posición 4 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6, en un resto 4-piridilo en la posición 2 y/o en la posición 3 y/o en la posición 5 y/o en la posición 6. Los heterociclos de nitrógeno adecuados también pueden estar presentes como N-óxidos o como sales cuaternarias que contienen un contraión que se deriva de un ácido farmacéuticamente aceptable. Los restos piridilo, por ejemplo, pueden estar presentes como piridin-N-óxidos.

Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor o cloro.

La presente invención incluye todas las formas estereoisómeras de los compuestos de fórmula (I). Los centros de asimetría que están presentes en los compuestos de fórmula (I) tienen todos, independientemente entre sí, la configuración S o la configuración R. La invención incluye todos los enantiómeros y diastereómeros posibles, y mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, en cualquier proporción. Por tanto, los compuestos según la presente invención que pueden existir como enantiómeros pueden estar presentes en forma enantioméricamente pura, como los antípodas levorrotatorios y dextrorrotatorios, en forma de racematos, y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en cualquier proporción. En el caso de una isomería cis/trans, la invención incluye tanto la forma cis como la forma trans, así como las mezclas de estas formas en todas las proporciones. Todas estas formas son un objeto de la presente invención. La preparación de los estereoisómeros individuales puede llevarse a cabo, si se desea, mediante la separación de una mezcla mediante métodos habituales, por ejemplo mediante cromatografía o cristalización, mediante el uso de materiales de partida estereoquímicamente uniformes para la síntesis, o mediante síntesis estereoselectiva. Opcionalmente, puede llevarse a cabo una derivatización antes de una separación de los estereoisómeros. La separación de una mezcla de estereoisómeros puede llevarse a cabo en la etapa de los compuestos de fórmula (I) o en la etapa de un intermedio durante la síntesis. La presente invención incluye también todas las formas tautómeras de los compuestos de fórmula (I).

En el caso en que los compuestos según la fórmula (I) contengan uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también incluye sus correspondientes sales farmacéutica o toxicológicamente aceptables, en particular sus sales farmacéuticamente utilizables. Por tanto, los compuestos de la fórmula (I) que contienen grupos ácidos pueden estar presentes en estos grupos y se pueden utilizar según la invención, por ejemplo, en forma de sales de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo o sales de amonio. Los ejemplos más precisos de dichas sales incluyen las sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales con amoniaco o aminas orgánicas, tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más grupos básicos, es decir grupos que pueden estar protonados, pueden estar presentes y pueden usarse según la

invención en forma de sus sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico y otros ácidos conocidos los expertos en la técnica. Si los compuestos de fórmula (I) contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas salinas mencionadas, las sales internas o betaínas (iones bipolares). Las respectivas sales según la fórmula (I) pueden obtenerse mediante métodos acostumbrados que son conocidos por los expertos en la técnica como, por ejemplo, poniendo en contacto a éstas con un ácido o base orgánico o inorgánico en un disolvente o dispersante, o mediante intercambio aniónico o catiónico con otras sales. La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de fórmula (I) que, debido a una baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos pero que se pueden emplear, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención incluye además todos los solvatos de los compuestos de fórmula (I), por ejemplo hidratos o aductos con alcoholes, metabolitos activos de los compuestos de fórmula (II), y también derivados y profármacos de los compuestos de fórmula (I) que contengan grupos fisiológicamente tolerables y escindibles, por ejemplo ésteres, amidas y compuestos en los que el grupo N-H mostrado en la fórmula (I) está reemplazado por un grupo N-alquilo, tal como N-metilo, o con un grupo N-acilo, tal como N-acetilo o N-argininilo, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables formadas en grupos funcionales presentes en el grupo N-acilo.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos compuestos en los que uno o más, incluyendo todos, los restos allí contenidos tienen los significados que aparecen a continuación, siendo todas las combinaciones de definiciones de sustituyentes preferidos un objeto de la presente invención. Con respecto a todos los compuestos preferidos de fórmula (I), la presente invención también incluye todas las formas estereoisómeras y sus mezclas en todas las proporciones, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En realizaciones preferidas de la presente invención, los sustituyentes R^1 a R^5 , A, B y C de fórmula (I), independientemente entre sí, tienen los siguientes significados. Por tanto, uno o más de los sustituyentes R^1 a R^5 y A, B y C pueden tener los significados preferidos, los significados más preferidos, los significados aún más preferidos, los significados lo más preferidos, o los significados particularmente preferidos indicados a continuación.

R^4 es preferiblemente H.

R^1 a R^4 son, en particular, cada uno H.

C es preferiblemente CH_2 .

R^5 se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en: benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluorobenzo [1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-fluorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-fenil-5-difluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(4-cianofenil)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,4-dimetiloxazol-5-ilo, 2,4-dimetilpirimidin-5-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 2,6-dicloropirid-3-ilo, 2,6-dimetoxipirid-3-ilo, 2,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-4,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-6-cloropirid-3-ilo, 2-aminopirid-3-ilo, 2-cloro-6-metilpirid-3-ilo, 2-cloropirid-4-ilo, 2-ciclopropil-4-metiltiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metiltiazol-5-ilo, 2-dimetilaminopirid-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-hidroxi-6-metilpirid-3-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-3H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metilpirid-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometilpirid-3-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3-amino-5,6-dimetilpirazin-2-ilo, 3-amino-5-metilpirazin-2-ilo, 3-aminopirazin-2-ilo, 3H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 3-metilisoxazol-4-ilo, 4,6-dimetilpirid-3-ilo, 4-amino-2-metilpirimidin-5-ilo, 4-metiltiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metil-4-trifluorometiltiazol-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-ilo, 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 5-metilpirid-3-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-cianopirid-3-ilo, 6-dimetilaminopirid-3-ilo, 6-metoximetilpirid-3-ilo, 6-metoxipirid-3-ilo, 6-metil-2-metilaminopirid-3-ilo, 6-metilaminopirazin-2-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-trifluorometilpirid-3-ilo, y pirimidin-4-ilo.

Los compuestos de fórmula (I) en los que algunos o todos los grupos mencionados anteriormente tienen los significados preferidos o los significados particularmente preferidos definidos anteriormente también son un objeto de la presente invención.

En otra realización de la presente invención, los sustituyentes R^1 a R^5 , A, B y C según la fórmula (I) tienen los siguientes significados.

R^1 y R^4 se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en:

H; alquilo C₁-C₄; y halógeno;

R² y R³ son H;

A es CH₂;

B es CH₂;

5 C es CH₂ o CH-CH₃;

10 R⁵ es un grupo Hetar que puede no estar sustituido o portar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: F; Cl; Br; CN; alquilo C₁-C₃; fenilo; alquilo C₁ sustituido con fenilo; CF₃; OH; alcoxi C₁-C₃; fenoxi; CF₃O; (alquil C₁-C₄)amino; di(alquil C₁-C₄)amino; (alquil C₁-C₃)-CONH-; (alquil C₁-C₃)-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; fenil-CO; en la que todos los grupos fenilo y los grupos que contienen fenilo que pueden estar presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halógenos, CN, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, y CF₃;

15 el grupo Hetar es un resto de un heterociclo aromático seleccionado del grupo que consiste en: pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, benzoimidazol, benzodioxol, quinolina, isoquinolina, cinnolina, quinazolina, y quinoxalina;

con la condición de que, en el caso en que R¹, R², R³ y R⁴ sean hidrógeno, R⁵ no es piridilo no sustituido o 4-oxoquinolinilo sustituido o no sustituido.

20 Los compuestos según la fórmula general (I) y sus precursores pueden prepararse según métodos publicados en la bibliografía o, respectivamente, mediante métodos análogos. Los métodos apropiados se han publicado, por ejemplo, en Windaus; Chem. Ber., 57 (1924), 1735; Cannon, J.G. et al., J. Med. Chem., 17 (1974), 565; Itoh, K. et al., Chem. Pharm. Bull., 25 (1977), 2917; Hillver et al., J. Med. Chem., 33 (1990), 1541; Copinga et al., J. Med. Chem., 36 (1993), 2891; y Trillat et al., Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., 33 (1998), 437. Las 1,2,3,4-tetrahidronaftilaminas preparadas según los métodos descritos pueden disolverse en un disolvente, tal como, por ejemplo, diclorometano, THF, tolueno o dioxano, y hacerse reaccionar en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, con un derivado de ácido carboxílico apropiado, por ejemplo un cloruro de ácido carboxílico. Esta reacción se realiza preferiblemente a temperatura ambiente. Como alternativa, los compuestos según la fórmula general (I) se obtienen mediante una reacción de acoplamiento de las respectivas 1,2,3,4-tetrahidronaftilaminas con un ácido, pudiendo estar dichas 1,2,3,4-tetrahidronaftilaminas y/o ácido sustituidos y/o funcionalizados, en presencia de una base, tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina, y el uso de un reactivo de acoplamiento apropiado, tal como, por ejemplo, carbodiimidas, HATU o TOTU. Las 1,2,3,4-tetrahidronaftilaminas de acilo obtenidas de este modo entonces pueden funcionalizarse para obtener otros compuestos deseados según la fórmula general (I). La reacción que conduce a las 1,2,3,4-tetrahidronaftilaminas de acilo mencionadas anteriormente y las reacciones utilizadas para la funcionalización son conocidas por los expertos en la técnica.

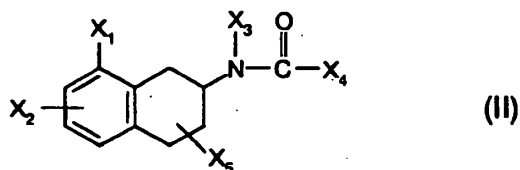
35 Todas las reacciones para la síntesis de los compuestos de fórmula (I) son muy conocidas por sí mismas por los expertos en la técnica, y pueden realizarse bajo condiciones convencionales según, o de modo análogo a los procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Thieme-Verlag, Stuttgart, u Organic Reactions, John Wiley & Sons, Nueva York. Dependiendo de las circunstancias de cada caso individual, para evitar las reacciones secundarias durante la síntesis de un compuesto de fórmula (I), puede resultar necesario o ventajoso bloquear, de modo temporal, los grupos funcionales introduciendo grupos protectores, y desprotegerlos en una etapa posterior de la síntesis, o introducir grupos funcionales en forma de grupos precursores, que en una etapa de reacción posterior se convierten en los grupos funcionales deseados. Estas estrategias de síntesis, grupos protectores y grupos precursores que son adecuados en cada caso individual son conocidos por los expertos en la técnica. Si se desea, los compuestos de fórmula (I) pueden purificarse mediante procedimientos de purificación acostumbrados, por ejemplo mediante recristalización o cromatografía. Los compuestos de partida para la preparación de los compuestos de fórmula (I) están disponibles en el mercado, o pueden prepararse según, o de forma análoga a los procedimientos de la bibliografía. Los compuestos obtenidos con los métodos de síntesis mencionados anteriormente son otro objeto de la presente invención.

Una parte de los compuestos que se incluyen en la fórmula (I) y su uso como agentes farmacéuticos se describe en la bibliografía.

50 El documento EP-A 0253257 describe diversas 1,2,3,4-tetrahidronaftilaminas aciladas que se incluyen en la fórmula general I y su uso como precursores para la síntesis de compuestos farmacológicamente activos.

El documento EP-A 0420064 describe el uso de diversos compuestos según la fórmula general I para objetivos terapéuticos y de diagnóstico, tales como el insomnio y las enfermedades psíquicas. No se describe el tratamiento de

enfermedades cardiovasculares. Los compuestos descritos en el documento EP-A 0420064 incluyen derivados de 2-amidotetralina de fórmula general (II).

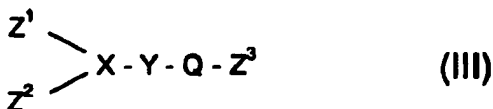


En la anterior fórmula, X₁-X₅ tienen el siguiente significado:

- 5 X₁ es hidrógeno, halógeno, amino, amido, un alquilo o alcoxilo C₁₋₄, o (alcoxi C₁₋₄)arilo;
- X₂ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, amino, amido, arilo, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, (alquil C₁₋₄)arilo, o alcoxiarilo, o alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo C₁₋₄;
- X₃ es hidrógeno, arilo, (alquil C₁₋₄)arilo, o alquilo, alquenilo o alquinilo C₁₋₄;
- X₄ es arilo, (alquil C₁₋₄)arilo, o alquilo, haloalquilo o cicloalquilo C₁₋₄;
- 10 X₅ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, oxo, arilo, (alquil C₁₋₄)arilo, o alquilo C₁₋₄;
- en los que los sustituyentes arilo de X₂, X₃, X₄ y X₅ pueden ser opcionalmente halógeno, hidroxilo, amino, mono- o di(alquil C₁₋₄)amino, o alquilo o alcoxilo C₁₋₄ sustituidos, con la condición de que cuando X₁ es metoxi, y X₂, X₃, y X₅ son hidrógeno, X₄ no es metilo.

Los compuestos descritos como tal en el documento EP-A 0420064 no son un objeto de la presente invención.

- 15 El documento WO 00/51970 describe compuestos según la fórmula general (III) y su uso para la potenciación de la actividad colinérgica.



En la anterior fórmula:

- 20 Z¹ y Z² son cada uno arilo o ar(alquilo inferior), o se toman conjuntamente para formar alquilenos inferiores o alquenilenos inferiores, cada uno de los cuales puede estar sustituido con arilo o puede estar condensado con un hidrocarburo cíclico opcionalmente sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, ariloxi o halógeno,
- Z³ es alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, arilamino o ariloxi, cada uno de los cuales puede estar sustituido con alcoxi inferior o halógeno, piridilo o piridilamino,
- 25 X es CH o N,
- Y es un enlace sencillo o -NH-, y
- Q es



- 30 Haciendo referencia a la definición de Z¹ y Z² en la fórmula (III), se indica que los alquilenos inferiores preferidos son tetrametileno o pentametileno, los alquenilenos inferiores preferidos son butenileno, pentenileno o metilpentenileno, un hidrocarburo cíclico preferido es benceno, y un arilo preferido es fenilo.

Además, se indica que, entre otros, los compuestos preferidos según la fórmula general (III) son los que tienen alquenileno inferior que puede estar sustituido con arilo o puede estar condensado con benceno opcionalmente sustituido con alcoxi inferior para que Z¹ y Z² se tomen conjuntamente para formar arilo o arilamino, cada uno de los cuales puede estar sustituido con halógeno, piridilo o piridilamino para Z³, CH o N para X, un enlace sencillo o -NH- para Y, y



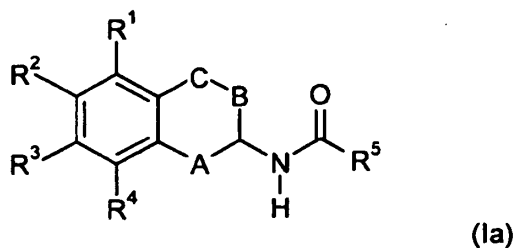
para Q.

Los compuestos más preferidos según la fórmula general (III) son en los que Z¹ y Z² se toman conjuntamente para formar metilpentenileno, butenileno condensado con benceno o pentenileno que puede estar condensado con benceno opcionalmente sustituido con alcoxi inferior.

Como ejemplos, se proporcionan 2-(4-fluorobenzoilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, 2-(piridin-4-ilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, (R)-4-fluoro-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)benzamida, (S)-4-fluoro-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)benzamida, 4-fluoro-N-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)benzamida y 4-fluoro-N-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)benzamida.

Los compuestos descritos explícitamente de esta manera en el documento WO 00/51970 no son un objeto de la presente invención.

El objeto de la presente invención también se logra mediante el uso de 1,2,3,4-tetrahidronaftilaminas aciladas según la fórmula general (Ia), incluyendo las 1,2,3,4-tetrahidronaftilaminas aciladas según la fórmula general (I), en cualquier de sus formas estereoisómeras o sus mezclas en cualquier proporción o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para la estimulación de la expresión de la NO-sintasa endotelial, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, angina de pecho estable o inestable, enfermedad cardíaca coronaria, angina de Prinzmetal, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, trombosis, enfermedad oclusiva arterial periférica, disfunción endotelial, aterosclerosis, reestenosis, lesiones endoteliales después de PTCA, hipertensión, hipertensión esencial, hipertensión pulmonar, hipertensión secundaria, hipertensión renovascular, glomerulonefritis crónica, disfunción eréctil, arritmia ventricular, diabetes, complicaciones de la diabetes, nefropatía, retinopatía, angiogénesis, asma bronquial, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, osteoporosis, funcionamiento limitado de la memoria o una capacidad limitada para aprender, o para la disminución del riesgo cardiovascular en mujeres postmenopáusicas o después de la toma de anticonceptivos.



En la anterior fórmula,

R¹ y R⁴ se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en: H, halógeno y alquilo C₁-C₄;

R² y R³ son H;

A es CH₂;

B es CH₂;

C es CH₂ o CH-CH₃;

R⁵ es fenilo o un grupo Hetar, pudiendo estar ambos no sustituidos o portar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: F; Cl; Br; alquilo C₁-C₃; (alcoxi C₁-C₃)metilo; CF₃; fenilo; bencilo; OH; alcoxi C₁-C₃; fenoxi; trifluorometoxi; 2,2,2-trifluoroetoxi; NH₂; (alquil C₁-C₄)amino; di(alquil C₁-C₄)amino; (alquil C₁-C₃)-CONH-; (alquil C₁-C₃)-SO₂NH-; (alquil C₁-C₃)-CO; fenil-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; y CN; y en la que todos los grupos fenilo y que contienen

fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho fenilo o de dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógenos, CN, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃, y CF₃;

5 el grupo Hetar es un resto de un heterociclo aromático seleccionado del grupo que consiste en: pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, benzoimidazol, benzodioxol, quinolina, isoquinolina, cinnolina, quinazolina, y quinoxalina.

Además, con respecto a las definiciones dadas anteriormente en el contexto de los compuestos según la fórmula general (Ia) para su uso para la fabricación de un medicamento, se aplican las mismas explicaciones que las indicadas anteriormente en el contextos de los compuestos.

10 En realizaciones preferidas, el objeto de la presente invención se logra mediante el uso de 1,2,3,4-tetrahidronaftilaminas aciladas según la fórmula general (Ia) en cualquiera de sus formas estereoisómeras o sus mezclas en cualquier proporción o sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para la estimulación de la expresión de la NO-sintasa endotelial para el tratamiento de las enfermedades listadas anteriormente, en la que los sustituyentes R¹ a R⁵, A, B y C de la fórmula (Ia), independientemente entre sí, tienen los siguientes significados. Por tanto, uno o más de los sustituyentes R¹ a R⁵ y A, B y C pueden tener los significados preferidos o particularmente preferidos especificados a continuación.

R⁴ es preferiblemente H.

R¹ a R⁴ son, en particular, cada uno H.

C es preferiblemente CH₂.

20 R⁵ se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en: 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-(alcoxi C₁-C₃)fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-cloro-2-metilfenilo, 2-hidroxi-4-metilfenilo, 2-hidroxi-4-etoxifenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 4-fenoxifenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-fluorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(4-cianofenil)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,4-dimetil-oazol-5-ilo, 2,4-dimetilpirimidin-5-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 2,6-dicloropirid-3-ilo, 2,6-dimetoxipirid-3-ilo, 2,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-4,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-6-cloropirid-3-ilo, 2-aminopirid-3-ilo, 2-cloro-6-metilpirid-3-ilo, 2-cloropirid-4-ilo, 2-ciclopropil-4-metiltiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metiltiazol-5-ilo, 2-dimetilaminopirid-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-hidroxi-6-metilpirid-3-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-3H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metilpirid-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometilpirid-3-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3-amino-5,6-dimetilpirazin-2-ilo, 3-amino-5-metilpirazin-2-ilo, 3-aminopirazin-2-ilo, 3-dimetilamino-4-metilfenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 3-metansulfonilamino-2-metilfenilo, 3-metansulfonilaminofenilo, 3-metilisoxazol-4-ilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 4,6-dimetilpirid-3-ilo, 4-amino-2-metilpirimidin-5-ilo, 4-cloro-3-metansulfonilaminofenilo, 4-metil-3-metilaminofenilo, 4-metiltiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metil-4-trifluorometiltiazol-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-ilo, 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 5-metilpirid-3-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-cianopirid-3-ilo, 6-dimetilaminopirid-3-ilo, 6-metoximetilpirid-3-ilo, 6-metoxipirid-3-ilo, 6-metil-2-metilaminopirid-3-ilo, 6-metilaminopirazin-2-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-trifluorometilpirid-3-ilo, y pirimidin-4-ilo.

40 Los compuestos de fórmula (Ia), incluyendo los compuestos de fórmula (I), utilizados para la fabricación de un medicamento para la estimulación de la expresión de la NO-sintasa endotelial para el tratamiento de las enfermedades listadas anteriormente, en los que uno o más, incluyendo todos los grupos mencionados anteriormente tienen los significados preferidos o los significados particularmente preferidos definidos anteriormente, también son un objeto de la presente invención.

45 En otra realización, el objeto de la presente invención se logra mediante los compuestos de fórmulas (Ia) y (I), en cualquiera de sus formas estereoisómeras o sus mezclas en cualquier proporción o sus sales farmacéuticamente aceptables utilizados para la fabricación de un medicamento para la estimulación de la expresión de la NO-sintasa endotelial para el tratamiento de las enfermedades listadas anteriormente, en las que los sustituyentes R¹ a R⁵, A, B y C tienen los siguientes significados.

50 R¹ y R⁴ se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en H; alquilo C₁-C₄; y halógeno;

R² y R³ son H;

A es CH₂;

B es CH₂;

C es CH₂ o CH-CH₃;

5 R⁵ es fenilo o un grupo Hetar, que puede estar no sustituido o portar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: F; Cl; Br; CN; alquilo C₁-C₃; fenilo; alquilo C₁ sustituido con fenilo; CF₃; OH; alcoxi C₁-C₃; fenoxi; CF₃O; (alquil C₁-C₄)amino; di(alquil C₁-C₄)amino; (alquil C₁-C₃)-CONH-; (alquil C₁-C₃)-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; fenil-CO; en la que todos los grupos fenilo y los grupos que contienen fenilo que pueden estar presentes en dichos sustituyentes de dicho fenilo o de dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halógenos, CN, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, y CF₃; en la que, con respecto al grupo R⁵ que puede ser un grupo fenilo o un grupo Hetar, en general se prefiere un grupo Hetar frente a un grupo fenilo, y dicho grupo Hetar puede estar no sustituido o sustituido, y portar al menos uno de los sustituyentes mencionados anteriormente en la definición que relacionada con R⁵;

10 el grupo Hetar es un resto de un heterociclo aromático seleccionado del grupo que consiste en: pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, benzoimidazol, benzodioxol, quinolina, isoquinolina, cinnolina, quinazolina, y quinoxalina.

15 Los compuestos según la fórmula general (Ia), incluyendo los compuestos de fórmula general (I), pueden utilizarse para estimular la expresión de la NO sintasa endotelial y son compuestos farmacéuticos útiles para el tratamiento de diversas enfermedades. En el contexto de la presente invención, el tratamiento incluye la terapia, así como la profilaxis de las respectivas enfermedades.

20 Los ejemplos de enfermedades que pueden tratarse con los compuestos según la presente invención incluyen enfermedades cardiovasculares, tales como angina de pecho estable e inestable, enfermedad cardíaca coronaria, angina de Prinzmetal (espasmo), síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, trombosis, enfermedad oclusiva arterial periférica (PAOD), disfunción endotelial, aterosclerosis, reestenosis, lesiones endoteliales después de PTCA, hipertensión que incluye hipertensión esencial, hipertensión pulmonar e hipertensión secundaria (hipertensión renovascular, glomerulonefritis crónica), disfunción eréctil, arritmia ventricular, y la disminución del riesgo cardiovascular en mujeres postmenopáusicas o después de tomar anticonceptivos.

25 Los compuestos de fórmula (Ia), incluyendo los compuestos de fórmula (I), también pueden utilizarse para la terapia y la profilaxis de la diabetes y complicaciones de la diabetes (nefropatía, retinopatía), angiogénesis, asma bronquial, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, osteoporosis, funcionamiento limitado de la memoria o una capacidad limitada para aprender.

30 Son indicaciones preferidas angina de pecho estable, enfermedad cardíaca coronaria, hipertensión, disfunción endotelial, aterosclerosis y complicaciones de la diabetes.

35 Los compuestos según las fórmulas (Ia) y (I) también pueden utilizarse en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, preferiblemente compuestos que sean capaces de potenciar el efecto de los compuestos según las fórmulas generales (I) y (I). Los ejemplos de dichos compuestos incluyen:

estatinas; inhibidores de ACE; antagonistas de AT1; inhibidores de arginasa; inhibidores de PDE V; antagonistas de Ca; alfa-bloqueantes; beta-bloqueantes; metimazol y compuestos análogos; arginina; tetrahidrobiopterina; vitaminas, en particular vitamina C y vitamina B6; niacina.

40 Los compuestos de las fórmulas (I) y (Ia) y sus sales fisiológicamente aceptables, opcionalmente en combinación con otros compuestos farmacológicamente activos, pueden administrarse a animales, preferiblemente a mamíferos, y en particular a seres humanos, como productos farmacéuticos tal cual, en mezclas con otros o en forma de preparaciones farmacéuticas. Por tanto, otros objetos de la presente invención también son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como productos farmacéuticos, para su uso como agente para estimular la transcripción de la NO sintasa endotelial y, en particular, para su uso en la terapia y la profilaxis de los síndromes mencionados anteriormente, así como para su uso para preparar medicamento para estos objetivos. Además, son objetos de la presente invención las preparaciones farmacéuticas (o composiciones farmacéuticas) que comprenden una dosis eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) y/o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable, es decir, una o más sustancias vehículo y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

50 Los productos farmacéuticos según la invención se pueden administrar por vía oral, por ejemplo en la forma de píldoras, comprimidos, comprimidos lacados, comprimidos revestidos de azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, disoluciones acuosas, alcohólicas u oleosas, jarabes, emulsiones o suspensiones, o por vía rectal, por ejemplo en la forma de supositorios. La administración también se puede llevar a cabo por vía parenteral, por ejemplo por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa en forma de disoluciones para inyección o infusión. Otras formas de

administración adecuadas son, por ejemplo, la administración percutánea o tópica, por ejemplo en forma de ungüentos, tinturas, pulverizaciones o sistemas terapéuticos transdérmicos, o la administración por inhalación en forma de pulverizadores nasales o mezclas en aerosol o, por ejemplo, microcápsulas, implantes o túbulos. La administración preferida depende, por ejemplo, de la enfermedad que se ha de tratar y de su gravedad.

5 La cantidad de compuestos de fórmulas (Ia) y (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en las preparaciones farmacéuticas normalmente varía de 0,2 a 800 mg, preferiblemente de 0,5 a 500 mg, en particular de 1 a 200 mg por dosis pero, dependiendo del tipo de preparación farmacéutica, también puede ser mayor. Las preparaciones farmacéuticas comprenden habitualmente del 0,5% al 90% en peso de los compuestos de fórmulas (I) y (Ia) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de las preparaciones farmacéuticas se puede llevar a cabo en un modo conocido *per se*. Para este fin, uno o más compuestos de fórmulas (Ia) y (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con una o más sustancias vehículo farmacéuticas sólidas o líquidas y/o aditivos (o sustancias auxiliares) y, si se desea, en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos que tienen acción terapéutica o profiláctica, se convierten en una forma de administración o forma de dosificación adecuada que luego se puede emplear como producto farmacéutico en medicina humana o veterinaria.

15 Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos revestidos con azúcar y cápsulas de gelatina dura, es posible usar, por ejemplo, lactosa, almidón, por ejemplo almidón de maíz, o derivados del almidón, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Los vehículos para las cápsulas de gelatina blanda y los supositorios son, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o hidrogenados, etc. Los vehículos adecuados para la preparación de disoluciones, por ejemplo de disoluciones para inyección o de emulsiones o jarabes son, por ejemplo, agua, disolución fisiológica de cloruro sódico, alcoholes tales como etanol, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, manitol, aceite vegetal, etc. También es posible liofilizar los compuestos de fórmulas (Ia) y (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y usar los liofilizados resultantes, por ejemplo, para preparar preparaciones para la inyección o la infusión. Los vehículos adecuados para microcápsulas, implantes o varillas son, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico.

25 Además del compuesto o compuestos según la invención y los vehículos, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener aditivos, por ejemplo cargas, disgregantes, ligantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulgentes, dispersantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, aromas, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tamponantes, disolventes, solubilizantes, agentes para lograr un efecto prolongado, sales para alterar la presión osmótica, agentes de revestimiento o antioxidantes.

30 La dosificación del compuesto de fórmulas (Ia) y (I) que se va a administrar y/o de su sal farmacéuticamente aceptable depende del caso individual y se ha de adaptar, como es habitual, a las circunstancias particulares a fin de lograr un efecto óptimo. Por tanto, depende de la naturaleza y la gravedad del trastorno que se va a tratar, y también del sexo, la edad, el peso y la respuesta individual del ser humano o animal que se va a tratar, de la eficacia y la duración de acción de los compuestos utilizados, de si la terapia es aguda, crónica o profiláctica, o de si se administran otros compuestos activos además de los compuestos de fórmulas (Ia) y (I). En general, es apropiada una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg, en particular de 0,3 a 5 mg/kg (en cada caso mg por kg de peso corporal) para la administración a un adulto que pesa aproximadamente 75 kg con el fin de obtener los resultados deseados. La dosis diaria se puede administrar en una sola dosis o, en particular, cuando se administran dosis mayores, se puede dividir en varias dosis individuales, por ejemplo dos, tres o cuatro. En algunos casos, dependiendo de la respuesta individual, puede ser necesario desviar hacia arriba o hacia abajo la dosis diaria administrada.

Los compuestos según la fórmula (I) también se pueden emplear para otros fines que no sean los indicados anteriormente. Los ejemplos no limitantes incluyen objetivos de diagnóstico, el uso de herramientas bioquímicas, y como intermedios para la preparación de otros compuestos, por ejemplo, compuestos farmacéuticamente activos.

45 La presente invención se ilustrará a continuación en los siguientes ejemplos:

Ejemplos:

PROCEDIMIENTOS GENERALES

Método A

50 Se disuelven 0,5 mmol de la respectiva tetrahidronaftilamina en 10 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden 41 µl (0,5 mmol) de piridina, y después se añade 1 ml de una disolución 0,55 molar del respectivo cloruro de ácido en 1,2-dicloroetano a 0 °C, seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla obtenida de esta manera se filtró, se lavó con una disolución de NaHCO₃ al 5% y una disolución de NaCl al 5%, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. El residuo obtenido de esta manera se fraccionó con HPLC preparativa (RP18, acetonitrilo/agua, ácido trifluoroacético al 0,1%).

A menos que se indique lo contrario, los tiempos de retención indicados se obtuvieron en un sistema de HPLC Agilent HP 1100 MSD con una columna Alltech 33 x 7 mm EPS C18 100 Å 1,5 µm y un gradiente de agua/acetonitrilo (inicio: 5% de H₂O/95% de una mezcla de H₂O y acetonitrilo (10:90); 4,25 min: 5% de H₂O/95% de una mezcla de H₂O y acetonitrilo (10:90); 4,5 min: 5% de H₂O/95% de una mezcla de H₂O y acetonitrilo (10:90); 5 min : 5% de H₂O/95% de una mezcla de H₂O y acetonitrilo (10:90), y un flujo de 0,75 ml/min.

Con ello se obtuvo:

Ej. 1: 4-fluoro-N-(1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)benzamida

[M+H⁺] medido: 270,0

Tiempo de retención: 5,07 min (gradiente: de acetonitrilo al 10% a acetonitrilo al 90% en 10 min)

Ej. 4: (R)-N-(8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-4-fluorobenzamida

[M+H⁺] medido: 347,9

Tiempo de retención: 3,25

Ej. 5: (S)-N-(8-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-il)-4-fluorobenzamida

[M+H⁺] medido: 347,9

Tiempo de retención: 3,25

Método B:

A 0,75 mmol del respectivo ácido y 271 µl (1,575 mmol) de diisopropiletilamina (DIPEA) en 5 ml de tetrahidrofurano se le añadieron 271 mg (0,825 mmol) de tetrafluoroborato de O-[(cianoetoxicarbonilmetil)amino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TOTU) (disuelto en 1 ml de DMF). Después de 15 min de agitación a temperatura ambiente se añadió una mezcla de 168 mg (0,900 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno en forma del enantiómero R o S, y 172 µl (1,000 mmol) de DIPEA en 1 ml de DMF. Después de agitar durante 6 h la mezcla se filtró y se evaporó. El residuo se suspendió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con 20 ml de HCl y 20 ml de una disolución de bicarbonato de sodio al 5%. La fase orgánica resultante se evaporó y se purificó mediante una HPLC preparativa (RP 18, acetonitrilo/agua).

Las condiciones cromatográficas (HPLC) fueron las siguientes: LiChroCart 55-2, PuroSpher STAR; RP 18 e (MERCK), disolvente A: acetonitrilo/agua (90:10) + ácido fórmico al 0,5%; disolvente B: acetonitrilo/agua (10:90) + ácido fórmico al 0,5%; gradiente: B al 95% durante 0,5 min, B al 95% hasta B al 5% en 1,75 min, B al 5% 2,5 min; 1 ml/min.

Ej. 10: 3-dimetilamino-N-(R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilbenzamida

[M+H⁺] medido: 295

Tiempo de retención: 3,020

Ej. 11: 3-dimetilamino-N-(S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilbenzamida

[M+H⁺] medido: 295

Tiempo de retención: 3,02

Ej. 12: N-(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 3-aminopirazin-2-carboxílico (sal con el ácido fórmico)

[M+H⁺] medido: 269

Tiempo de retención: 3,03

Ej. 13: N-(S)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 3-aminopirazin-2-carboxílico (sal con el ácido fórmico)

[M+H⁺] medido: 269

Tiempo de retención: 3,03

- Ej. 14: 6-cloro-N-(R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilnicotinamida (sal con el ácido fórmico)**
[M+H⁺] medido: 287
Tiempo de retención: 2,98
- Ej. 15: 6-cloro-N-(S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilnicotinamida (sal con el ácido fórmico)**
5 [M+H⁺] medido: 287
Tiempo de retención: 2,99
- Ej. 16: 2-hidroxi-6-metil-N-(S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilnicotinamida (sal con el ácido fórmico)**
10 [M+H⁺] medido: 283
Valor de Rf: 2,80
- Ej. 17: 2-amino-N-(R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilnicotinamida (sal con el ácido fórmico)**
[M+H⁺] medido: 283
Tiempo de retención: 2,480
- Ej. 18: 2-amino-N-(S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilnicotinamida (sal con el ácido fórmico)**
15 [M+H⁺] medido: 268
Tiempo de retención: 2,50
- Ej. 19: 6-metil-N-(R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilnicotinamida**
[M+H⁺] medido: 267
Tiempo de retención: 2,61
- Ej. 20: 6-metil-N-(S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilnicotinamida**
20 [M+H⁺] medido: 267
Tiempo de retención: 2,63
- Ej. 21: N-(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 1H-indol-4-carboxílico**
25 [M+H⁺] medido: 291
Tiempo de retención: 2,963
- Ej. 22: N-(S)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 1H-indol-4-carboxílico**
[M+H⁺] medido: 291
Tiempo de retención: 2,97
- Ej. 23: N-(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 1H-benzoimidazo-5-carboxílico**
30 [M+H⁺] medido: 292
Tiempo de retención: 2,523
- Ej. 26: N-(S)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 1H-benzotriazol-5-carboxílico**
[M+H⁺] medido: 293
Tiempo de retención: 2,78

- Ej. 27: 2-metil-N-(R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilnicotinamida; sal con el ácido fórmico**
[M+H⁺] medido: 267
Tiempo de retención: 2,509
- Ej. 28: 2-metil-N-(S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilnicotinamida**
5 [M+H⁺] medido: 267
Tiempo de retención: 2,46
- Ej. 29: N-(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-carboxílico**
[M+H⁺] medido: 287
Tiempo de retención: 2,920
- 10 **Ej. 30: N-(S)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 2,4-dimetiltiazol-5-carboxílico**
[M+H⁺] medido: 287
Tiempo de retención: 2,93
- Ej. 31: N-(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico**
[M+H⁺] medido: 332
15 Tiempo de retención: 3,065
- Ej. 32: N-(S)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico**
[M+H⁺] medido: 332
Tiempo de retención: 3,08
- 20 **Ej. 33: N-(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico**
[M+H⁺] medido: 420
Tiempo de retención: 3,294
- Ej. 34: N-(S)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico**
25 [M+H⁺] medido: 420
Tiempo de retención: 3,28
- Ej. 35: N-(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico (sal con el ácido fórmico)**
[M+H⁺] medido: 268
Tiempo de retención: 2,987
- 30 **Ej. 36: N-(S)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico (sal con el ácido fórmico)**
[M+H⁺] medido: 268
Tiempo de retención: 3,00
- Ej. 37: 2,6-dimetoxi-N-(R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilnicotinamida**
[M+H⁺] medido: 313
35 Tiempo de retención: 3,283

- Ej. 38: 2,6-dimetoxi-N-(S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilnicotinamida**
[M+H⁺] medido: 313
Tiempo de retención: 3,24
- Ej. 39: 2-cloro-6-metil-N-(R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilnicotinamida (sal con el ácido fórmico)**
5 [M+H⁺] medido: 301
Tiempo de retención: 2,941
- Ej. 40: 2-cloro-6-metil-N-(S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilnicotinamida (sal con el ácido fórmico)**
[M+H⁺] medido: 301
Tiempo de retención: 2,97
- Ej. 41: N-(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 4-metil-1-feniltiazol-5-carboxílico**
10 [M+H⁺] medido: 349
Tiempo de retención: 3,285
- Ej. 42: N-(S)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 4-metil-2-feniltiazol-5-carboxílico**
[M+H⁺] medido: 349
15 Tiempo de retención: 3,31
- Ej. 43: 2-amino-4-dimetil-N-(R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilnicotinamida**
[M+H⁺] medido: 296
Tiempo de retención: 2,410
- Ej. 44: 2-amino-4,6-dimetil-N-(S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilnicotinamida (sal con el ácido fórmico)**
20 [M+H⁺] medido: 296
Tiempo de retención: 2,40
- Ej. 45: N-(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 2-metil-4-trifluorometiltiazol-5-carboxílico**
[M+H⁺] medido: 341
Tiempo de retención: 3,076
- Ej. 46: N-(S)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 2-metil-4-trifluorometiltiazol-5-carboxílico**
25 [M+H⁺] medido: 341
Tiempo de retención: 3,07
- Ej. 48: N-(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 1H-indol-6-carboxílico**
[M+H⁺] medido: 291
30 Tiempo de retención: 2,990
- Ej. 49: N-(S)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 1H-indol-6-carboxílico**
[M+H⁺] medido: 291
Tiempo de retención: 3,02
- Ej. 50: N-(R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il-6-trifluorometilnicotinamida (sal con el ácido fórmico)**
35 [M+H⁺] medido: 321

Tiempo de retención: 3,075

Ej. 51: N-(S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il-6-trifluorometilnicotinamida (sal con el ácido fórmico)

[M+H⁺] medido: 321

Valor de Rf: 3,09

5 **Ej. 52: N-(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico**

[M+H⁺] medido: 306

Tiempo de retención: 2,507

Ej. 53: N-(S)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 2-metil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico

[M+H⁺] medido: 306

10 Tiempo de retención: 2,46

Ej. 54: 2-metil-N-(R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il-6-trifluorometilnicotinamida (sal con el ácido fórmico)

[M+H⁺] medido: 335

Tiempo de retención: 3,095

Ej. 55: 2-metil-N-(S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il-6-trifluorometilnicotinamida (sal con el ácido fórmico)

15 [M+H⁺] medido: 335

Tiempo de retención: 3,10

Ej. 56: 6-ciano-N-(R)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilnicotinamida (sal con el ácido fórmico)

[M+H⁺] medido: 278

Tiempo de retención: 2,46

20 **Ej. 57: 6-ciano-N-(S)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilnicotinamida (sal con el ácido fórmico)**

[M+H⁺] medido: 278

Tiempo de retención: 2,93

Ej. 58: N-(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 3,5-dietil-1H-pirazol-4-carboxílico

[M+H⁺] medido: 270

25 Tiempo de retención: 2,35

Ej. 59: N-(S)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico

[M+H⁺] medido: 270

Tiempo de retención: 2,76

Ej. 60: N-(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

30 [M+H⁺] medido: 362

Tiempo de retención: 3,53

Ej. 61: N-(S)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

[M+H⁺] medido: 362

Tiempo de retención: 3,06

Ej. 66: N-(R)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 1-(3,5-diclorofenil)-5-propil-1H-pirazol-4-carboxílico[M+H⁺] medido: 429

Tiempo de retención: 3,558

Ej. 67: N-(S)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amida del ácido 1-(3,5-diclorofenil)-5-propil-1H-pirazol-4-carboxílico

5

[M+H⁺] medido: 429

Tiempo de retención: 3,54

Ej. 68: (R)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)isonicotinamida (sal con el ácido fórmico)[M+H⁺] medido: 335

Tiempo de retención: 2,695

Ej. 69: (S)-N-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)isonicotinamida (sal con el ácido fórmico)[M+H⁺] medido: 335

Tiempo de retención: 3,08

Medición de la activación de la transcripción de eNOS

15 La activación de la transcripción de eNOS se midió tal como lo describen en detalle Li et al., "Activation of protein kinase C alpha and/or epsilon enhances transcription of the human endothelial nitric oxide synthase gene", Mol. Pharmacol., 1998,53:630-637.

20 En resumen, se clonó un fragmento de 3,5 kB de longitud en posición 5' con respecto al codón de inicio del gen de la eNOS, se secuenció y se clonó en plásmidos de expresión de luciferasa de luciérnaga para controlar la activación del promotor de la eNOS por la actividad del gen indicador. Para ensayar los compuestos se usó una línea de células endoteliales humanas transfectada de manera estable y que expresaba esta construcción de promotor-indicador. Las células se incubaron durante 18 h con los compuestos.

25 Todos los compuestos se disolvieron antes en DMSO estéril. Se permitió una concentración final de DMSO al 0,5% en medio completo. La inducción de la expresión del gen indicador en estas células se midió usando un sistema de ensayo de luciferasa convencional (Promega, nº de catálogo E150) según las instrucciones del fabricante. Se comparó la inducción de luciferasa en células incubadas con compuestos con la de las células incubadas con disolvente solo. La proporción entre las dos actividades (proporción de inducción de transcripción, TIR) se representó gráficamente como una función de la concentración de compuesto. De forma típica, los valores de TIR empezaron a bajas concentraciones a una proporción de 1, indicando la ausencia de efecto del compuesto, y se extendieron hasta un valor máximo de TIR, TIR(max), que indica el aumento de la transcripción de la eNOS. Los valores de CE₅₀ de las proporciones de inducción de la transcripción como una función de la concentración de compuesto se determinaron gráficamente.

30 El efecto de los compuestos sobre la transcripción de la eNOS se confirmó en un segundo ensayo basándose en la detección de proteínas eNOS. Se aislaron células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) primarias y se cultivaron según procedimientos convencionales. Se incubaron células confluentes con compuestos durante 18 h, y el efecto sobre la expresión de la proteína eNOS se determinó por un procedimiento de transferencia de Western cuantitativo. Después de la incubación de los compuestos, se lisaron las HUVEC en tampón de lisis enfriado con hielo que contenía Tris-HCl 10 mM, pH 8,0, SDS al 1% e inhibidores de proteasas. El lisado se sometió a una electroforesis en gel de poliacrilamida desnaturalizante convencional y se transfirió a membranas de nitrocelulosa. Usando un anticuerpo monoclonal primario específico (Transduction Laboratories, Reino Unido) y un anticuerpo secundario marcado con fosfatasa alcalina (Jackson Labs), se visualizó una banda de proteína eNOS específica y se cuantificó basándose en un método de detección de quimiofluorescencia.

Los resultados se muestran en la tabla que aparece a continuación.

Compuesto nº:	CE-50 (µM)
1	2,2
4	>30
5	10

Compuesto n°:	CE-50 (μM)
10	9,56
11	12,80
14	5,93
17	1,96
19	10,89
20	24,71
22	8,82
23	11,50
27	0,18
29	10,46
30	81,83
31	10,92
32	1,13
33	7,00
34	9,97
35	14,87
36	0,33
39	28,30
40	13,55
41	20,35
42	15,97
43	20,59
45	0,29
46	0,41
48	15,64
50	24,56
51	1,60
52	24,35
54	16,33
55	1,10
56	2,75
57	0,50
60	4,12
66	5,86
67	23,48
69	0,19

El efecto de los compuestos según la invención también puede investigarse en los siguientes modelos animales (los experimentos con animales se realizaron según la ley de protección animal alemana y según las directrices para el uso de animales experimentales indicadas en the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals of the US National Institutes of Health.)

5 **Animales y tratamiento (experimentos A-C)**

10 Se utilizan ratones deficientes en ApoE y eNOS (C57BL/6J, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me). Todos los animales tienen entre 10 y 12 semanas de vida y pesan entre 22 y 28 g. Tres días antes de la cirugía, los ratones se dividen en 4 grupos (control de apoE, n = 10-12; apoE con los compuestos de ensayo, n = 10-12; control de eNOS, n = 10-12; eNOS con los compuestos de ensayo, n = 10 -12), y reciben un pienso para roedores convencional (que contiene grasa al 4% y colesterol al 0,001%; en lo sucesivo denominado grupo placebo), o un pienso para roedores convencional + compuesto de ensayo (10 ó 30 mg/kg/día por vía oral)

A. Efecto antihipertensor en ratones con genes ApoE inactivados

15 Se determina la presión sanguínea en ratones conscientes usando un sistema de manguito en la cola informatizado (Visitech Systems, Apex, Nc). Después del tratamiento de los ratones deficientes en ApoE y de los ratones deficientes en eNOS con los compuestos de ensayo, la presión sanguínea se compara con los resultados obtenidos con un tratamiento con placebo.

B. Inhibición de la formación de la neointima y aterogénesis (manguito de arteria femoral)

20 Después de un tratamiento de 3 días en ratones con deficiencia de ApoE con el compuesto respectivo (10 mg/kg/día en el pienso), los animales se anestesian con una inyección intraperitoneal de pentobarbital (60 mg/kg), seguido de una inyección intramuscular de xilazina (2 mg/kg) y se pone un manguito alrededor de la arteria femoral, tal como se describe en Moroi et al. (J Clin. Invest., 101:1225-1232, 1998). En resumen, se disecciona la arteria femoral izquierda. Se dispone un manguito de polietileno de 2,0 mm no oclusivo fabricado a partir de tubos de PE -50 (diámetro interno 0,56 mm, diámetro externo 0,965 mm, Becton Dickinson, Mountain View, Ca) alrededor de la arteria y se fija con dos suturas de 7-0. La arteria femoral derecha se aísla de los tejidos circundantes, pero no se pone ningún manguito. El tratamiento con el compuesto respectivo se continúa durante 14 días después de la cirugía. Después, los animales se sacrifican. Se toma la aorta para la determinación de las expresiones de la eNOS vascular por transferencia Western cuantitativa. Se toman las dos arterias femorales, se fijan en formalina y se introducen en parafina. Se hacen 20 cortes transversales (10 µm) de la porción con el manguito de la arteria femoral izquierda y del segmento correspondiente de la arteria derecha. Las secciones se someten a tinción convencional con hematoxilina y eosina. Los análisis morfométricos se realizan usando un programa informático de análisis de imágenes (LeicaQWin, Leica Imaging Systems, Cambridge, GB). Para cada sección transversal, se determinan el área del lumen, la neointima y la media. Para este fin, la neointima se define como el área entre el lumen y la lámina elástica interna, y la media se define como el área entre la lámina elástica interna y externa. La proporción entre el área de la neointima y el área de la media se expresa como la proporción neointima/media. Los resultados obtenidos en el grupo de compuesto se comparan con los obtenidos en el grupo de placebo.

C. Prevención de la formación de placas ateroscleróticas en el tratamiento crónico

40 Se tratan ratones con deficiencia en ApoE durante 16 semanas con el compuesto respectivo en el pienso y finalmente se sacrifican. Se retiran las aortas de cada ratón, se fijan en formalina y se introducen en parafina. La formación de placas se mide por medio de la formación de lesiones lipídicas en las aortas (desde el arco aórtico hasta el diafragma) y se analiza por tinción con aceite rojo O. Para cuantificar el efecto del compuesto respectivo sobre la expresión de la eNOS vascular, en este experimento se usan las arterias femorales. Los resultados obtenidos en el grupo de compuesto se comparan con los obtenidos en el grupo de placebo.

D. Mejora de la función coronaria en ratones enfermos con deficiencia en ApoE

45 En los experimentos se usan ratones C57BL/6J de tipo silvestre macho viejos (Charles River Wiga GmbH, Sulzfeld), y ratones deficientes en apoE (fondo C57BL/6J, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me) de 6 meses de vida y que pesan de 28 a 36 g. Los ratones se dividen en 3 grupos (C57BL/6J, n = 8; control de apoE, n = 8; apoE con el compuesto respectivo, n = 8) y reciben durante 8 semanas un pienso convencional para roedores (que contiene grasa al 4% y colesterol al 0,001%), o un pienso convencional para roedores + el compuesto respectivo (30 mg/kg/día por vía oral).

50 Los ratones se anestesian con pentobarbitona sódica (100 mg/kg por vía intraperitoneal), y los corazones se extirpan rápidamente y se ponen en tampón de perfusión enfriado con hielo. La aorta se canula y se conecta a un aparato de perfusión (Hugo Sachs Electronics, Freiburg, Alemania) que se inicia inmediatamente a una presión de perfusión constante de 60 mm de Hg. Los corazones se someten a perfusión de una manera retrógrada con tampón bicarbonato de Krebs modificado, equilibrado con 95% de O₂ y 5% de CO₂ y mantenido a 37,5°C.

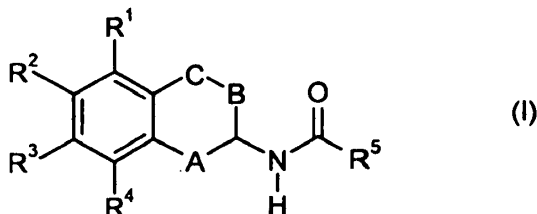
5 Se pasa un pequeño tubo biselado (PE 50) a través de una vena pulmonar hasta el ventrículo izquierdo y se empuja a través de la pared ventricular, se ancla en el ápice por un extremo estriado y se conecta a un micromanómetro de punta (Millar 1,4 French). La aurícula izquierda se canula a través de la misma vena pulmonar y el corazón se pasa al modo de trabajo con una presión constante antes de la carga de 10 mm de Hg y una presión de después de la carga de 60 mm de Hg. El flujo de salida aórtico y el flujo de entrada auricular se miden continuamente usando sondas de flujo ultrasónicas (HSE/Transonic Systems Inc.). El flujo coronario se calcula como la diferencia entre el flujo auricular y el flujo aórtico. Todos los datos hemodinámicos se digitalizan a una velocidad de muestreo de 1000 Hz y se registran con un PC usando un programa informático especializado (HEM, Notocord).

10 Los corazones se dejan estabilizar durante 30 min. Todos los datos hemodinámicos funcionales se miden durante el estado estacionario y durante la carga de volumen y presión.

Se construyen curvas de la función del ventrículo izquierdo variando la presión antes de la carga. Para la adquisición de las curvas de precarga, la presión después de la carga se establece a 60 mm de Hg y antes de la carga se ajusta en etapas de 5 mm de Hg durante un intervalo de 5 a 25 mm de Hg. Se dejan estabilizar los corazones en condiciones basales entre la carga de presión y volumen.

REIVINDICACIONES

1.- Una 1,2,3,4-tetrahidronaftilamina acilada según la fórmula general (I) en cualquiera de sus formas estereoisómeras o sus mezclas en cualquier proporción, o su sal farmacéuticamente aceptable,



5 en la que

R¹ y R⁴ se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en:

H, halógeno y alquilo C₁-C₄;

R² y R³ son H;

A y B son CH₂;

10 C es CH₂ o CH-CH₃;

R⁵ es un grupo Hetar que puede no estar sustituido o portar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: F; Cl; Br; alquilo C₁-C₃; (alcoxi C₁-C₃)metilo; CF₃; fenilo; bencilo; OH; alcoxi C₁-C₃; fenoxi; trifluorometoxi; 2,2,2-trifluoroetoxi; NH₂; (alquil C₁-C₄)amino; di(alquil C₁-C₄)amino; (alquil C₁-C₃)-CONH-; (alquil C₁-C₃)-SO₂NH-; (alquil C₁-C₃)-CO; fenil-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; y CN; y en la que todos los grupos fenilo y que contienen fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógenos, CN, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃, y CF₃;

15 el grupo Hetar es un resto de un heterociclo aromático seleccionado del grupo que consiste en: pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, benzoimidazol, benzodioxol, quinolina, isoquinolina, cinnolina, quinazolina, y quinoxalina;

20 con la condición de que, en el caso en que R¹, R², R³ y R⁴ sean hidrógeno, R⁵ no es piridilo no sustituido o 4-oxoquinolinilo sustituido o no sustituido.

25 2.- Una 1,2,3,4-tetrahidronaftilamina acilada en cualquiera de sus formas estereoisómeras o sus mezclas en cualquier proporción, o su sal farmacéuticamente aceptable según la reivindicación 1, en la que

R¹ y R⁴ se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en:

H, halógeno y alquilo C₁-C₄;

R² y R³ son H;

A y B son CH₂;

30 C es CH₂ o CH-CH₃;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en: benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobencofuran-5-ilo, 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-fluorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-fenil-5-difluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(4-cianofenil)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,4-dimetiloxazol-5-ilo, 2,4-dimetilpirimidin-5-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 2,6-dicloropirid-3-ilo, 2,6-dimetoxipirid-3-ilo, 2,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-4,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-6-cloropirid-3-ilo, 2-aminopirid-3-ilo, 2-cloro-6-metilpirid-3-ilo, 2-cloropirid-4-ilo, 2-ciclopropil-4-metiltiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metiltiazol-5-ilo, 2-dimetilaminopirid-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-hidroxi-6-metilpirid-3-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-3H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metilpirid-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometilpirid-3-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3-amino-5,6-dimetilpirazin-2-ilo, 3-amino-5-metilpirazin-2-ilo, 3-aminopirazin-2-ilo, 3H-benzoimidazol-5-

5 ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 3-metilisoxazol-4-ilo, 4,6-dimetilpirid-3-ilo, 4-amino-2-metilpirimidin-5-ilo, 4-metiltiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metil-4-trifluorometiltiazol-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-ilo, 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 5-metilpirid-3-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-cianopirid-3-ilo, 6-dimetilaminopirid-3-ilo, 6-metoximetilpirid-3-ilo, 6-metoxipirid-3-ilo, 6-metil-2-metilaminopirid-3-ilo, 6-metilaminopirazin-2-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-trifluorometilpirid-3-ilo, y pirimidin-4-ilo.

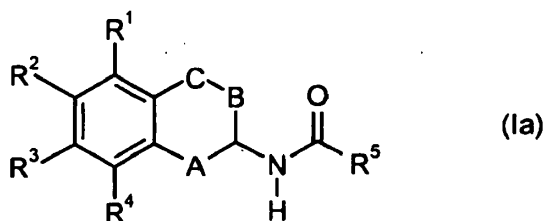
3.- Una 1,2,3,4-tetrahidronaftilamina acilada en cualquiera de sus formas estereisómeras o sus mezclas en cualquier proporción, o su sal farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que

R¹, R², R³ y R⁴ son H;

10 A, B y C son CH₂.

4.- Una 1,2,3,4-tetrahidronaftilamina acilada según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en cualquiera de sus formas estereisómeras o sus mezclas en cualquier proporción, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso como producto farmacéutico.

15 5.- El uso de una 1,2,3,4-tetrahidronaftilamina acilada en cualquiera de sus formas estereisómeras o sus mezclas en cualquier proporción, o su sal farmacéuticamente aceptable, según la fórmula general (Ia)



en la que

R¹ y R⁴ se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en:

H, halógeno y alquilo C₁-C₄;

20 R² y R³ son H;

A es CH₂;

B es CH₂;

C es CH₂ o CH-CH₃;

25 R⁵ es fenilo o un grupo Hetar, pudiendo estar ambos no sustituidos o portar uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: F; Cl; Br; alquilo C₁-C₃; (alcoxi C₁-C₃)metilo; CF₃; fenilo; bencilo; OH; alcoxi C₁-C₃; fenoxi; trifluorometoxi; 2,2,2-trifluoroetoxi; NH₂; (alquil C₁-C₄)amino; di(alquil C₁-C₄)amino; (alquil C₁-C₃)-CONH-; (alquil C₁-C₃)-SO₂NH-; (alquil C₁-C₃)-CO; fenil-CO; -OCH₂O-; -OCF₂O-; y CN; y en la que todos los grupos fenilo y que contienen fenilo, que están opcionalmente presentes en dichos sustituyentes de dicho fenilo o de dicho grupo Hetar, pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógenos, CN, alquilo C₁-C₃, OH, alcoxi C₁-C₃, y CF₃;

el grupo Hetar es un resto de un heterociclo aromático seleccionado del grupo que consiste en: pirrol, furano, tiofeno, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, benzoimidazol, benzodioxol, quinolina, isoquinolina, cinnolina, quinazolina, y quinoxalina;

35 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, angina de pecho estable o inestable, enfermedad cardíaca coronaria, angina de Prinzmetal, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, trombosis, enfermedad oclusiva arterial periférica, disfunción endotelial, aterosclerosis, reestenosis, lesiones endoteliales después de PTCA, hipertensión, hipertensión esencial, hipertensión pulmonar, hipertensión secundaria, hipertensión renovascular, glomerulonefritis crónica, disfunción eréctil, arritmia ventricular, diabetes, complicaciones de la diabetes, nefropatía, retinopatía, angiogénesis, asma bronquial, insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, osteoporosis, funcionamiento limitado

de la memoria o una capacidad limitada para aprender, o para la disminución del riesgo cardiovascular en mujeres postmenopáusicas o después de la toma de anticonceptivos.

6.- El uso según la reivindicación 5, en el que en la fórmula (Ia)

R¹ y R⁴ se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en:

5 H, halógeno y alquilo C₁-C₄;

R² y R³ son H;

A y B son CH₂;

C es CH₂ o CH-CH₃;

10 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en: 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-(alcoxi C₁-C₃)fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-cloro-2-metilfenilo, 2-hidroxi-4-metilfenilo, 2-hidroxi-4-etoxifenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 4-fenoxifenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 1-(4-clorofenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-fluorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(4-cianofenil)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,4-dimetiloxazol-5-ilo, 2,4-dimetilpirimidin-5-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 2,6-dicloropirid-3-ilo, 2,6-dimetoxipirid-3-ilo, 2,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-4,6-dimetilpirid-3-ilo, 2-amino-6-cloropirid-3-ilo, 2-aminopirid-3-ilo, 2-cloro-6-metilpirid-3-ilo, 2-cloropirid-4-ilo, 2-ciclopropil-4-metiltiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metiltiazol-5-ilo, 2-dimetilaminopirid-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-hidroxi-6-metilpirid-3-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-3H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metilpirid-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometilpirid-3-ilo, 2-metiltiazol-5-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3-amino-5,6-dimetilpirazin-2-ilo, 3-amino-5-metilpirazin-2-ilo, 3-aminopirazin-2-ilo, 3-dimetilamino-4-metilfenilo, 3-dimetilaminofenilo, 3H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 3-metansulfonilamino-2-metilfenilo, 3-metansulfonilaminofenilo, 3-metilisoxazol-4-ilo, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo, 4,6-dimetilpirid-3-ilo, 4-amino-2-metilpirimidin-5-ilo, 4-cloro-3-metansulfonilaminofenilo, 4-metil-3-metilaminofenilo, 4-metiltiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metil-4-trifluorometiltiazol-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 5-metilpirid-3-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-cianopirid-3-ilo, 6-dimetilaminopirid-3-ilo, 6-metoximetilpirid-3-ilo, 6-metoxipirid-3-ilo, 6-metil-2-metilaminopirid-3-ilo, 6-metilaminopirazin-2-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-trifluorometilpirid-3-ilo, y pirimidin-4-ilo.

7.- El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, en el que en la fórmula (Ia)

30 R¹, R², R³ y R⁴ son H;

A, B y C son CH₂.

8.- El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que el medicamento es para el tratamiento de la angina de pecho estable, la enfermedad cardíaca coronaria, la hipertensión, la disfunción endotelial, la aterosclerosis o las complicaciones de la diabetes.

35 9.- Una preparación farmacéutica, que comprende una dosis eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en cualquiera de sus formas estereoisómeros o sus mezclas en cualquier proporción y/o su sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 10.- Una preparación farmacéutica según la reivindicación 9, en la que la preparación farmacéutica está en forma de una píldora, comprimido, comprimido lacado, comprimido revestido con azúcar, gránulo, cápsula de gelatina dura o blanda, disolución acuosa, alcohólica u oleosa, jarabe, emulsión o suspensión, supositorio, disolución para inyección o infusión, ungüento, tintura, pulverizado, sistemas terapéuticos transdérmicos, pulverizado nasal, mezcla en aerosol, microcápsula, implante o varilla.

45 11.- Un método para la síntesis de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, comprendiendo dicho método una reacción de acoplamiento de la respectiva 1,2,3,4-tetrahidronaftilamina con un ácido o cloruro de ácido apropiados, en presencia de una base apropiada y/o de un agente de acoplamiento apropiado, opcionalmente seguido de la funcionalización del compuesto obtenido de esta manera.