



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 327 873**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 277/64 (2006.01)

C07D 263/56 (2006.01)

C07D 235/08 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07008429 .8**

96 Fecha de presentación : **05.12.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1806346**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.07.2007**

54 Título: **Compuestos de piperazina sustituidos y su utilización como inhibidores de la oxidación de ácidos grasos.**

30 Prioridad: **05.12.2002 US 431506 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.11.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.11.2009

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

72 Inventor/es: **Elzein, Elfatih;**
Koltun, Dmitry y
Zablocki, Jeff

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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 de piperazina sustituidos y su utilización como inhibidores de la oxidación de ácidos grasos.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos derivados heterocíclicos, útiles en el tratamiento de varias enfermedades, en particular de enfermedades cardiovasculares tales como las arritmias auriculares y ventriculares, la claudicación intermitente, la angina de Prinzmetal (variante), la angina estable e inestable, la angina provocada por esfuerzo, la cardiopatía congestiva, la isquemia, la lesión por reperfusión, el infarto de miocardio y la diabetes. La invención se refiere asimismo a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

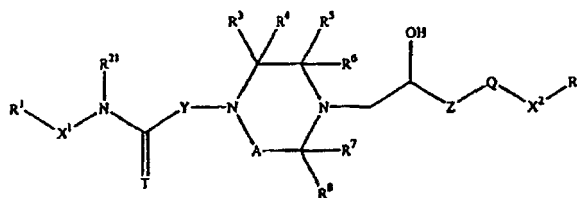
Antecedentes

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

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 habiendo necesidad de compuestos que presenten propiedades terapéuticas similares a la ranolazina, pero que sean más potentes y que tengan una vida media más prolongada.

Sumario de la invención

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



en la que:

A es $-(CR^9R^{10})-$;

R^1 es arilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-20} opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} , halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 1, 2 ó 3 halógenos, fenilo, y fenilo sustituido con 1 sustituyente seleccionados de entre alcoxi C_{1-6} , hidroxi, halógeno y CF_3 ;

R^2 es benzoxazolilo o benzotiazolilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C_{1-6} , hidroxi, alcoxi C_{1-6} , halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 1, 2 ó 3 halógenos, fenilo y fenilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado de entre alcoxi C_{1-6} , hidroxi, halógeno y CF_3 ;

X^1 es $-(CR^{15}R^{16})-$, en el que R^{15} y R^{16} son independientemente hidrógeno, hidroxi, o metilo; con la condición de que R^{15} y R^{16} no pueden ser hidroxi;

R^{21} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

T es oxígeno o azufre;

Y es $-(CR^{18}R^{19})-$, en la que R^{18} y R^{19} es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ; y

Z es metileno;

ES 2 327 873 T3

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} en cada caso son hidrógeno, alquilo C_{1-4} , o $-C(O)R$, en la que R es $-OR^{11}$ o $-NR^{11}R^{12}$, en la que R^{11} y R^{12} son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; o

R^3 y R^4 , R^5 y R^6 , R^7 y R^8 , R^9 y R^{10} cuando se consideran en conjunto con el carbono al que están unidos, representan carbonilo; con la condición de que el número máximo de grupos carbonilo sea 1; y el número máximo de grupos $-C(O)R$ sea 1;

Q es oxígeno, azufre, o $-NR^{20}-$, en la que R^{20} es hidrógeno; y

X^2 es un enlace covalente.

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.

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto de Fórmula I, para la preparación de una composición farmacéutica destinada a tratar una enfermedad seleccionada de entre una lesión a los músculos esqueléticos resultante del traumatismo o del choque, diabetes y una enfermedad cardiovascular en un mamífero. En una forma de realización preferida, la enfermedad cardiovascular es arritmia auricular y arritmia ventricular, claudicación intermitente, angina de Prinzmetal (variante), angina estable, angina inestable, angina inducida por esfuerzo, cardiopatía congestiva o infarto de miocardio.

De entre 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 , R^8 , R^9 y R^{10} son hidrógeno y R^5 es hidrógeno o metilo. Un grupo preferido dentro de esta clase incluye los compuestos en los que Q y T son ambos oxígeno. Un subgrupo preferido incluye los compuestos de fórmula I en los que R^1 es arilo opcionalmente sustituido y X^1 metileno o $-CH(CH_3)-$.

Actualmente, los compuestos preferidos de la invención incluyen:

2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-((1S)-1-(2-naftil)etil)acetamida; y

2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-((1S)-1-(naftiletil)acetamida.

Definiciones y parámetros generales

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

El término “alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado ramificada o no ramificada 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 el definido anteriormente, con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, preferentemente 1 a 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, cetoxi, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcroxiamino, nitro, $-SO$ -alquilo, $-SO$ -arilo, $-SO$ -heteroarilo, $-SO_2$ -alquilo, SO_2 -arilo y SO_2 -heteroarilo. A menos que estén obligados de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano y $-S(O)_nR$, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; o

2) un grupo alquilo tal como el definido anteriormente que está interrumpido por 1 a 10 átomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y NR_a- , en la que R_a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo y heterociclilo. Todos los sustituyentes pueden estar además opcionalmente sustituidos por alquilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , 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 el definido anteriormente que tiene 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes tal como se definió anteriormente y está también interrumpido por 1 a 10 átomos o grupos tal como se definió anteriormente.

ES 2 327 873 T3

La expresión “alquilo inferior” se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado ramificada o no ramificada con 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 un alquilo inferior tal como se definió anteriormente con 1 a 5 sustituyentes, por ejemplo 1, 2 ó 3 sustituyentes, definidos por 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 presenta ambos 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes definidos 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 de hidrocarburo saturado ramificada o no ramificada, preferentemente que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, más preferentemente 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Éste término está ejemplificado por grupos tales como metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), isómeros de propileno (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$) y similares.

La expresión “alquileo inferior” se refiere a un dirradical de una cadena de hidrocarburo saturado ramificada o no ramificada, preferentemente de 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono.

La expresión “alquileo sustituido” se refiere a:

- (1) un grupo alquilo tal como el definido anteriormente, con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariilo, heteroarilo, heterocicliilo, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterocicliilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, $-\text{SO}-$ alquilo, $-\text{SO}-$ arilo, $-\text{SO}-$ heteroarilo, $-\text{SO}_2-$ alquilo, $-\text{SO}_2-$ arilo y SO_2- heteroarilo. A menos que estén obligados de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano y $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}$, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2; o
- (2) un grupo alquileo tal como el definido anteriormente que está interrumpido por 1 a 20 átomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y NR_a- , en el que R_a se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterocicliilo, o grupos seleccionados de entre carbonilo, carboxiéster, carboxiamida y sulfonilo; o
- (3) un grupo alquileo tal como el definido anteriormente que tiene 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 alquileños sustituidos son clorometileno ($-\text{CH}(\text{Cl})-$), aminoetileno ($-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2-$), metilaminoetileno ($-\text{CH}(\text{NHMe})\text{CH}_2-$), isómeros de 2-carboxipropileno ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2-$), etoxietilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), etilmetilaminoetilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1-etoxi-2-(2-etoxi-etoxi)etano ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$) y similares.

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

El término “alcoxi” se refiere al grupo $\text{R}-\text{O}-$, en el que R es alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido, o R es un grupo $-\text{Y}-\text{Z}$, en el que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido; o cicloalqueno opcionalmente sustituido, en el que alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo y cicloalqueno son tal como se definen en la presente memoria. Los grupos alcoxi preferidos son alquil-O- y comprenden, 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 $\text{R}-\text{S}-$, en el que R es tal como se define para alcoxi.

El término “alqueno” se refiere a un monorradical de un grupo hidrocarburo insaturado ramificado o no ramificado que tiene preferentemente de 2 a 20 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono, e incluso más preferentemente 2 a 6 átomos de carbono y que tiene 1 a 6, preferentemente 1, enlace doble (vinilo). Los grupos alqueno preferidos incluyen etenilo o vinil ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-propileno o alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), isopropileno ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), biciclo[2.2.1]hepteno y similares. En el caso en que el alqueno está unido al nitrógeno, el doble enlace no puede estar en alfa con respecto al nitrógeno.

La expresión “alqueno inferior” se refiere a alqueno tal como se definió anteriormente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

La expresión “alquenilo sustituido” se refiere a un grupo alquenilo tal como el definido anteriormente con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, y preferentemente 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que estén obligados de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además 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 “alquinilo” se refiere a un monorradical de un hidrocarburo insaturado, que tiene preferentemente de 2 a 20 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono e incluso más preferentemente 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 alquinilo preferidos comprenden etenilo, (-CH≡CH), propargilo (o prop-1-in-3-ilo, -CH₂C≡CH) y similares. En el caso en que el alquinilo está unido al nitrógeno, el doble enlace no puede estar en alfa con respecto al nitrógeno.

La expresión “alquinilo sustituido” se refiere a un grupo alquinilo tal como el definido anteriormente con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, y preferentemente 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, SO₂-arilo y SO₂-heteroarilo. A menos que estén obligados de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además 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 “aminocarbonilo” se refiere al grupo -C(O)NRR en el que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o en el que ambos grupos R se unen para formar un grupo heterocíclico (por ejemplo, morfolino). A menos que estén obligados de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además opcionalmente 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 heterociclilo, que puede estar además opcionalmente 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 R es independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. Todos los sustituyentes pueden estar opcionalmente más sustituidos por alquilo, 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 “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-heterociclilo. A menos que estén obligados de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además 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 “arilo” se refiere a un grupo carbocíclico aromático de 6 a 20 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos (por ejemplo, bifenilo), o múltiples anillos condensados (fusionados) (por ejemplo, naftilo o antrilo). Los arilos preferidos incluyen fenilo, naftilo y similares.

A menos que estén obligados de otra manera por la definición del sustituyente arilo, dichos grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, preferentemente 1, 2 ó 3 sustituyentes, seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que estén obligados de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además 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 “ariloxi” se refiere al grupo aril-O- en el que el grupo arilo es tal como se definió anteriormente, e incluye grupos arilo opcionalmente sustituidos tal como se definieron asimismo 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 -NH_2 .

El término “amino sustituido” se refiere al grupo -NRR en el que cada R se selecciona independientemente de entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo con la condición de que ambos grupos R no sean hidrógeno, o un grupo -Y-Z , en el que Y es alquileo opcionalmente sustituido y Z es alqueno, cicloalqueno o alquino. A menos que estén obligados de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano y $\text{-S(O)}_n\text{R}$, 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 , $\text{-C(O)O-cicloalquilo}$, en los que alquilo y cicloalquilo, son como se definen en esta memoria, y pueden estar además opcionalmente sustituidos por alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano o $\text{-S(O)}_n\text{R}$, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2.

El término “cicloalquilo” se refiere a los grupos alquilo cíclicos de 3 a 20 átomos de carbono que tienen 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 estructura de múltiples anillos tales como 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 un grupo cicloalquilo 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, alcóxicarbonilamino, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxi-amino, nitró, -SO-alquilo , -SO-arilo , -SO-heteroarilo , $\text{-SO}_2\text{-alquilo}$, $\text{-SO}_2\text{-arilo}$ y $\text{-SO}_2\text{-heteroarilo}$. A menos que estén obligados de otro modo por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano y $\text{-S(O)}_n\text{R}$, en la 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 1 a 15 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre oxígeno, nitrógeno y azufre dentro de por lo menos un anillo.

A menos que estén obligados de otra manera 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, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbonilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcóxi-amino, nitró, -SO-alquilo , -SO-arilo , -SO-heteroarilo , $\text{-SO}_2\text{-alquilo}$, $\text{-SO}_2\text{-arilo}$ y $\text{-SO}_2\text{-heteroarilo}$. A menos que estén obligados de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además sustituidos por 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, carboxi, carboxialquilo, aminocarbonilo, hidroxilo, alcoxi, halógeno, CF_3 , amino, amino sustituido, ciano y $\text{-S(O)}_n\text{R}$, en la que R es alquilo, arilo o heteroarilo y n es 0, 1 ó 2. Dichos grupos heteroarilo pueden presentar un único anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizino, benzotiazol o benzotienilo). Ejemplos de heterocíclicos 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, 9-etilcarbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, oxazol, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina y similares así como los compuestos heteroarilo que contienen N-alcoxi-nitrógeno.

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

El término “heterociclilo” se refiere a un grupo monorrádical saturado o parcialmente insaturado que presenta un único 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 estén obligados de otra manera por la definición del sustituyente heterocíclico, dichos grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 5, 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, ceto, tiocarbonilo, carboxi, carboxialquilo, ariltio, heteroariltio, heterociclitio, tiol, alquiltio, arilo, ariloxi, heteroarilo, aminosulfonilo, aminocarbo-

nilamino, heteroariloxi, heterociclilo, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-alquilo, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo. A menos que estén obligados de otra manera por la definición, todos los sustituyentes pueden estar además 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. Los grupos heterocíclicos pueden presentar 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 “heteroalquiltio” se refiere al grupo -S-heteroarilo en el que el grupo heteroarilo es tal como se definió anteriormente, incluyendo los grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos tal como se definieron asimismo anteriormente.

El término “sulfóxido” se refiere al grupo -S(O)R, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo. “Sulfóxido sustituido” se refiere al grupo -S(O)R, en el que R es alquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, tal como se definió anteriormente.

El término “sulfona” se refiere al grupo -S(O)₂R, en el que R es alquilo, arilo o heteroarilo. “Sulfona sustituida” se refiere al grupo -S(O)₂R, en el que R es alquilo sustituido, arilo sustituido o heteroarilo sustituido, tal como se definió anteriormente.

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

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el caso o la circunstancia descritos posteriormente pueden ocurrir o no y que la descripción incluye casos en los que dicho episodio o circunstancia ocurren y casos en los que no.

La expresión “compuesto de Fórmula I” pretende comprender los compuestos de la invención dados a conocer y las sales farmacéuticamente aceptables, los ésteres farmacéuticamente aceptables y los polimorfismos y profármacos de dichos compuestos. Además, los compuestos de la invención pueden poseer uno o más centros asimétricos, y pueden ser producidos como una mezcla racémica o como enantiómeros individuales o diastereoisómeros. El número de estereoisómeros presente en cualquier compuesto dado de Fórmula I depende del número de centros asimétricos presentes (existen 2ⁿ estereoisómeros posibles, en el que n es el número de centros asimétricos). Cada uno de los estereoisómeros puede obtenerse resolviendo una mezcla racémica o no racémica de un producto intermedio en alguna etapa apropiada de la síntesis, o por resolución del compuesto de Fórmula I por métodos convencionales. Cada uno de los estereoisómeros (incluyendo cada uno de los enantiómeros y diastereoisómeros) así como las mezclas racémicas y no racémicas de estereoisómeros están comprendidos 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 específicamente de otra manera.

“Isómeros” son compuestos diferentes que presentan la misma fórmula molecular.

“Estereoisómeros” son isómeros que se diferencian únicamente en la manera en la que están dispuestos los átomos en el espacio.

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

“Diastereoisómeros” son estereoisómeros que presentan por lo menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes en el espejo entre sí.

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

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 que necesita dicho tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del paciente y del estado patológico que se está tratando, del peso y de la edad del paciente, de la gravedad del estado patológico, de la forma de administración y similares, los cuales pueden ser determinados fácilmente por cualquier experto en la materia.

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

- (i) evitar la enfermedad, es decir, dar lugar a que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad;
- (ii) inhibir la enfermedad, esto es, interrumpir el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o
- (iii) aliviar la enfermedad, esto es, producir la regresión de los síntomas clínicos.

En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a éstos. La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de Fórmula I, y que no son indeseables biológicamente o de otra manera. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales procedentes de bases inorgánicas, incluyen únicamente a título de ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales procedentes de bases orgánicas incluyen, pero no están limitadas a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, alquilaminas sustituidas, aminas di(alquil sustituidas), aminas tri(alquil sustituidas), alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, alquenilaminas sustituidas, aminas di(alquenil sustituidas), aminas tri(alquenil sustituidas), 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, triheteroarilaminas, aminas heterocíclicas, aminas diheterocíclicas, aminas triheterocíclicas, mezclas de di- y triaminas en las que por lo menos dos de los sustituyentes en la amina son diferentes y se seleccionan de entre el grupo constituido por alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclico y similares. También están incluidas las aminas en las que dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno de amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo.

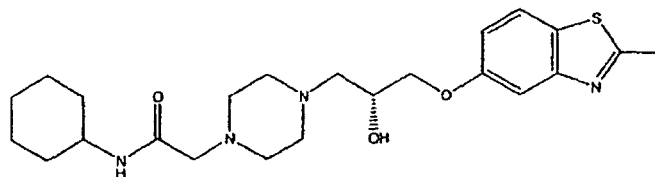
Ejemplos específicos de aminas adecuadas incluyen, únicamente a título de ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, tri(isopropil)amina, tri(n-propil)amina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina,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

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales procedentes de ácidos inorgánicos incluyen las del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales procedentes de ácidos orgánicos incluyen las del 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-toluen-sulfónico, ácido salicílico y similares.

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

Nomenclatura

La denominación y numeración de los compuestos de la invención se ilustra con un compuesto similar al de la Fórmula I en la que R^1 es ciclohexilo, R^2 es 2-metil-benzotiazol-5-ilo, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son hidrógeno, A es $-(CR^9R^{10})_m$, en la que R^9 y R^{10} son hidrógeno y m es 1, R^{21} es hidrógeno, Q y T son ambos oxígeno, X^1 y X^2 son ambos enlaces covalentes, Y es $-(CR^{18}R^{19})_q$ en la que R^{18} y R^{19} son hidrógeno y q es 1, y Z es $C(R^{18}R^{19})_q$, en la que R^{18} y R^{19} son hidrógeno y q es 1;

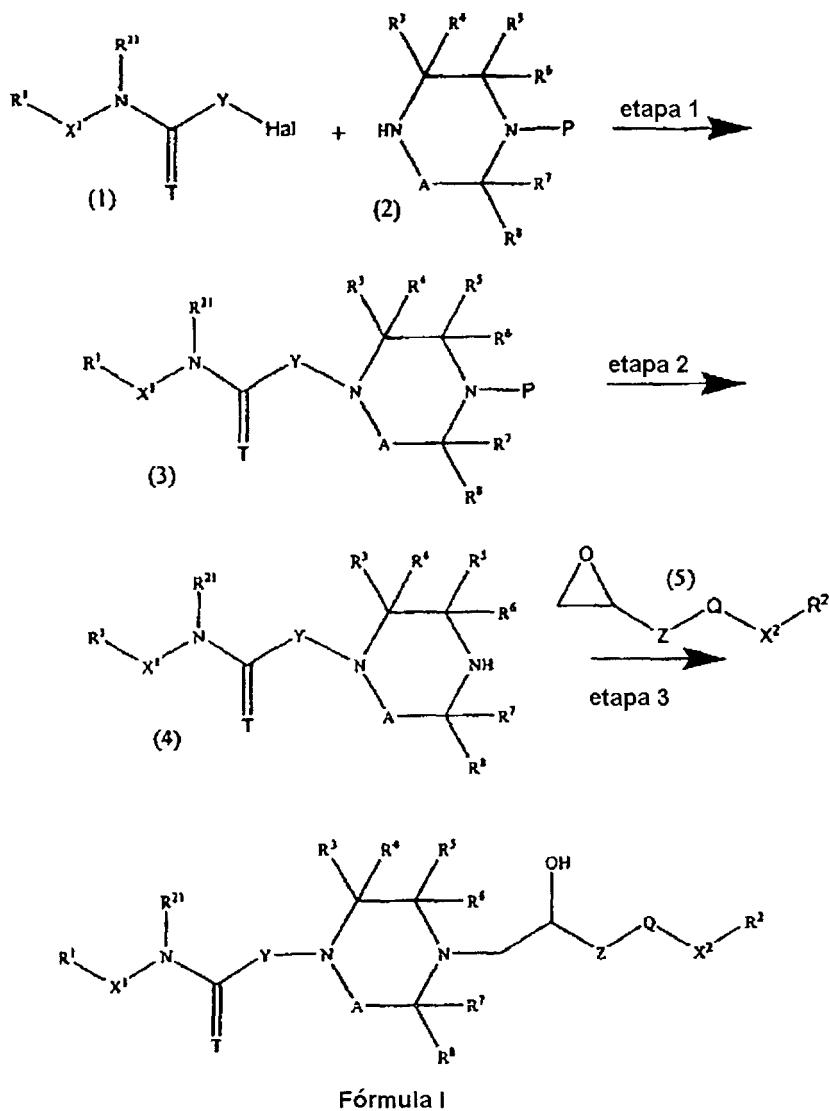


que se denomina 2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-ilo)propil]pipe-razinil}-N-ciclohexilacetamida.

Síntesis de los compuestos de Fórmula I

En el Esquema de Reacción I se presenta un procedimiento de preparación de los compuestos de Fórmula I.

Esquema de reacción I



en las que A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{21} , T, X^1 , X^2 , Y y Z son como se definieron en el Sumario de la Invención, P es un grupo protector (por ejemplo BOC o CBZ) y Hal es halógeno.

Etapa 1

Preparación de un compuesto de Fórmula (3)

El compuesto de fórmula (3) se prepara convencionalmente por reacción de un compuesto de fórmula (1) con un compuesto de fórmula (2), que está comercialmente disponible, por ejemplo, en Aldrich. En general, se hacen reaccionar los dos compuestos en un disolvente inerte, por ejemplo acetona, en presencia de una base orgánica terciaria, por ejemplo trietilamina, o una base inorgánica, por ejemplo carbonato potásico. La reacción se realiza a una temperatura alrededor de la de reflujo, durante aproximadamente 8 a 48 horas, preferentemente durante la noche. Cuando la reacción está sustancialmente terminada, se aísla y purifica el producto de fórmula (3) por métodos convencionales, por ejemplo por cromatografía en gel de sílice.

Etapa 2

*Preparación de un compuesto de Fórmula (4)*A. *Preparación de la Fórmula (4) cuando el grupo protector P es carbobenziloxi*

El compuesto de fórmula (3) en el que P es carbobenziloxi se desprotege por hidrogenación a presión en un disolvente inerte, por ejemplo metanol a 30 psi de hidrógeno, en presencia de un catalizador, por ejemplo Pd/C. La reacción se realiza entre aproximadamente 0 y 30°C, preferentemente a aproximadamente temperatura ambiente, durante aproximadamente 8 a 48 horas, preferentemente 24 horas. Cuando la reacción está sustancialmente terminada, se aísla y purifica el producto de fórmula (4) por métodos convencionales.

B. *Preparación de la Fórmula (4) cuando el grupo protector P es 1-terc-butoxicarbonilo*

El compuesto de fórmula (3) en el que P es t-butoxicarbonilo se desprotege por hidrólisis ácida. En general, el compuesto de fórmula (3) se disuelve en un disolvente inerte, por ejemplo cloruro de metileno y se añade un ácido fuerte, por ejemplo ácido trifluoroacético. La reacción se realiza entre aproximadamente 0 y 30°C, preferentemente a aproximadamente temperatura ambiente, durante aproximadamente 8 a 48 horas, preferentemente durante la noche. Cuando la reacción está sustancialmente terminada, se aísla y purifica el producto de fórmula (4) por métodos convencionales.

Etapa 3

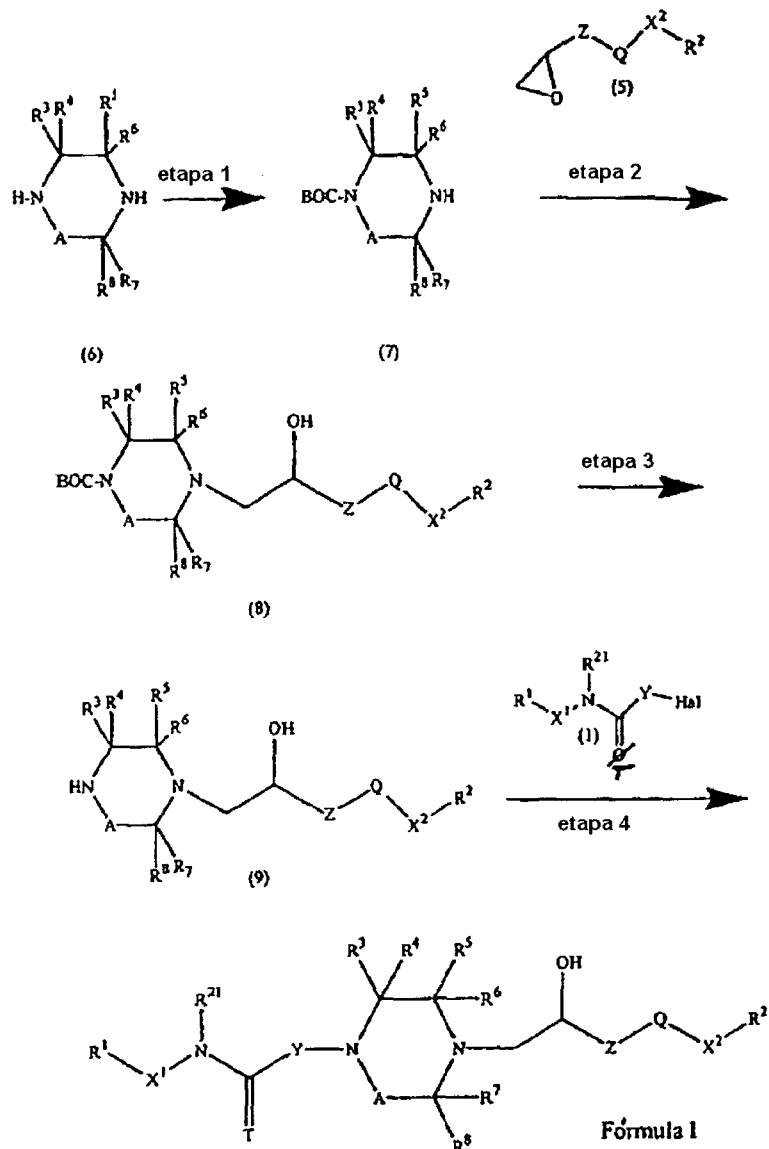
Preparación de un compuesto de Fórmula I

El compuesto de fórmula (4) se hace reaccionar a continuación con un compuesto de fórmula (5), que está comercialmente disponible, o se prepara, por ejemplo, como se muestra en el Esquema de Reacción V. La reacción se realiza en un disolvente inerte, por ejemplo etanol. La reacción se realiza entre aproximadamente 30 y 100°C, preferentemente durante la noche, durante aproximadamente 8 a 48 horas, preferentemente 24 horas. Cuando la reacción está sustancialmente terminada, se aísla y purifica el producto de Fórmula I por métodos convencionales, por ejemplo por cromatografía en capa fina de preparación.

Una preparación alternativa de un compuesto de Fórmula I se muestra en el Esquema de Reacción II, en el que P es BOC o CBZ.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema de reacción II



Etapa 1

Preparación de un compuesto de Fórmula (7)

El compuesto de fórmula (6), se protege por ejemplo por reacción con 1-(terc-butoxicarbonil)-2-terc-butil-3-metil-4-imidazolidinona (BOC-ON). La reacción se realiza en un disolvente orgánico, por ejemplo cloroformo, durante aproximadamente 15 horas a temperatura ambiente en presencia de una base orgánica terciaria, por ejemplo trietilamina. Cuando la reacción está sustancialmente terminada, se aísla y purifica el producto de fórmula (7) por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía en columna.

Etapa 2

Preparación de un compuesto de Fórmula (8)

El compuesto protegido de fórmula (7) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (5), que está comercialmente disponible, o se prepara, por ejemplo, como se muestra en el Esquema de Reacción V. En general, la reacción se realiza en un disolvente inerte, por ejemplo cloruro de metileno, opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo trifluorometansulfonato de iterbio (III). La reacción se realiza entre aproximadamente 0 y 30°C, preferentemente a aproximadamente temperatura ambiente, durante aproximadamente 8 a 48 horas, preferentemente durante la noche, si es en presencia de catalizador. En ausencia de catalizador, la mezcla se calienta a reflujo durante un periodo

de tiempo similar en etanol en presencia de trietilamina. Cuando la reacción está sustancialmente terminada, se aísla y purifica el producto de fórmula (8) por métodos convencionales, por ejemplo por cromatografía en gel de sílice.

Etapa 3

Preparación de un compuesto de Fórmula (9)

El compuesto de fórmula (8) se desprotege a continuación. En general, el compuesto de fórmula (8) se disuelve en un disolvente inerte, por ejemplo cloruro de metileno y se añade un ácido fuerte, por ejemplo ácido trifluoroacético. La reacción se realiza entre aproximadamente 0 y 30°C, por ejemplo a aproximadamente temperatura ambiente, durante aproximadamente 8 a 48 horas, preferentemente durante la noche. Cuando la reacción está sustancialmente terminada, se aísla y purifica el producto de fórmula (9) por métodos convencionales.

Etapa 4

Preparación de un compuesto de Fórmula I

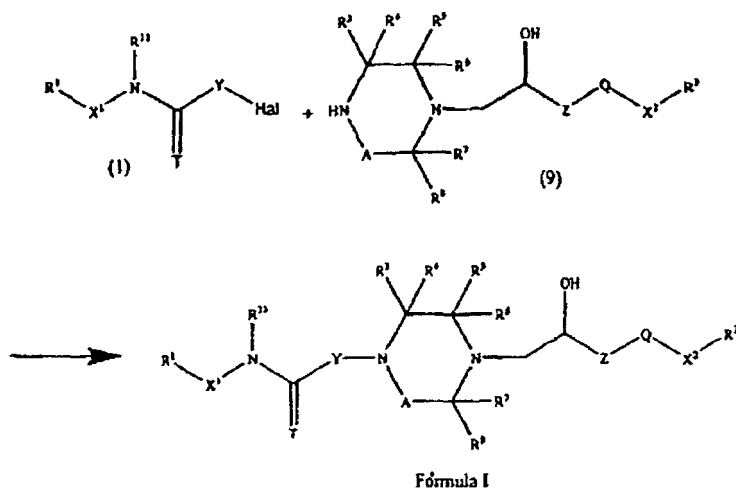
El compuesto de fórmula (9) se hace reaccionar a continuación con un compuesto de fórmula (I). En general, los dos compuestos se mezclan en un disolvente inerte, por ejemplo etanol, en presencia de una base inorgánica u orgánica terciaria, por ejemplo carbonato potásico o trietilamina. La reacción se realiza entre aproximadamente 30 y 100°C, preferentemente a aproximadamente la de reflujo, durante aproximadamente 8 a 48 horas, preferentemente durante la noche. Cuando la reacción está sustancialmente terminada, se aísla y purifica el producto de Fórmula I por métodos convencionales, por ejemplo por cromatografía.

La síntesis anterior puede utilizarse para preparar mezclas racémicas o isómeros ópticamente activos de los compuestos de Fórmula I, partiendo de productos intermedios ópticamente activos.

C. Preparación alternativa de un compuesto de Fórmula I

Una preparación alternativa de un compuesto de Fórmula I que utiliza un procedimiento mediado por una resina se presenta en el Esquema de Reacción III.

Esquema de reacción III



En general, un compuesto de fórmula (1) y un compuesto de fórmula (9) se colocan en un vial y se diluyen con un disolvente orgánico, por ejemplo dicloroetano. Se añade una resina, por ejemplo la resina de poliestireno-diisopropiletilamina (PS-DIEA), y se agita el vial entre aproximadamente 60 y 120°C, preferentemente a aproximadamente 80°C, durante 6 a 24 horas, preferentemente durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade una mezcla de resinas, por ejemplo resina de PS-isocianato y resina PS-trisamina, y se agita entre aproximadamente 10 y 25°C, preferentemente a temperatura ambiente y a continuación se mantiene entre aproximadamente 60 y 120°C, preferentemente 80°C, durante 6 a 24 horas, preferentemente toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los contenidos del vial se transfieren a una jeringuilla provista de una frita, se filtra, se lava con base orgánica adicional, por ejemplo dicloroetano, repetidamente. Tras la concentración, por ejemplo, por Speedvac™, la mezcla en bruto se purifica y se analiza por los métodos habituales. El compuesto de Fórmula I se aísla como base libre utilizando la metodología normal.

Los Esquemas de Reacción anteriores para la Fórmula I pueden utilizarse para preparar mezclas racémicas o isómeros ópticamente activos de los compuestos de Fórmula I.

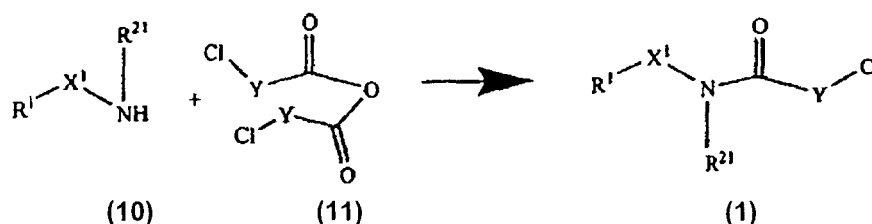
Preparación de compuestos de Fórmula (I)

Los compuestos de fórmula (1) pueden prepararse por procedimientos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, la síntesis de un compuesto de fórmula (1) en la que X^1 es otro aparte de un enlace covalente se presenta en el Esquema de Reacción IV.

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (1) en la que X^1 es distinto de un enlace covalente

La preparación de un compuesto de fórmula (1) en la que X^1 es distinto de un enlace covalente se presenta en el Esquema de Reacción IV.

Esquema de reacción IV

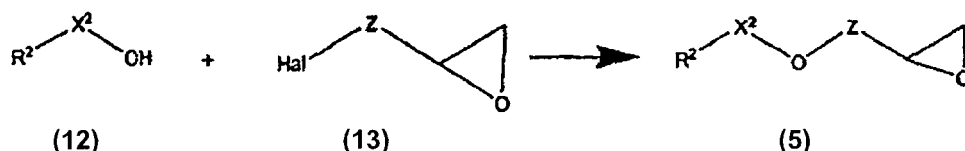


A una mezcla de una amina apropiada de fórmula (10) y un cloroanhídrido de fórmula (11), que están comercialmente disponibles, en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, se le añade una base, por ejemplo trietilamina. La mezcla se deja agitar durante 30 minutos a 4 horas, por ejemplo aproximadamente 1 hora, a aproximadamente 0°C, y durante 30 minutos más a 2 horas, preferentemente aproximadamente 1 hora, a aproximadamente temperatura ambiente. Se elimina el disolvente y el producto de fórmula (1) se aísla por métodos convencionales.

Preparación de un compuesto de Fórmula (5)

La preparación de un epóxido de fórmula (5) en la que Q es oxígeno se presenta en el Esquema de Reacción V.

Esquema de reacción V



Los compuestos de fórmulas (12) y (13) están comercializados o pueden prepararse por procedimientos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia. El compuesto de fórmula (5) se prepara convencionalmente por reacción de un compuesto de fórmula (12) con un epóxido de fórmula (13) en un disolvente inerte, por ejemplo acetona, en presencia de una base orgánica terciaria o de una base inorgánica, por ejemplo carbonato potásico, a una temperatura de entre aproximadamente 40 y 75°C, preferentemente de aproximadamente la temperatura de reflujo, durante aproximadamente 8 a 48 horas, por ejemplo toda la noche. Cuando la reacción está sustancialmente terminada, se aísla y purifica el producto de fórmula (5) por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía del residuo en gel de sílice. Alternativamente, tras la filtración el producto puede cristalizarse a partir del filtrado.

Utilidad general

Los compuestos de Fórmula I son eficaces en el tratamiento de enfermedades conocidas por responder a la administración de inhibidores de oxidación de ácidos grasos, incluyendo la diabetes, la protección de los músculos esqueléticos contra la lesión resultante de traumatismo, claudicación intermitente, choque, y enfermedades cardiovasculares incluyendo las arritmias auriculares y ventriculares, angina de Prinzmetal (variante), angina estable, angina inestable, angina producida por el esfuerzo, isquemia, lesión por repercusión en el corazón, riñón, hígado y el cerebro, cardiopatía congestiva e 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.

Experimentación

La experimentación de la actividad se realiza tal como se describe en las solicitudes de patente mencionadas anteriormente y en los ejemplos a continuación, y mediante procedimientos que resultan evidentes para un experto en la materia.

Composiciones farmacéuticas

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

Administración

Los compuestos de Fórmula I se pueden administrar ya sea en una sola o múltiples dosis por cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes que presentan 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 intra-arterial, por vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, bucal, tópica, como inhalador o mediante un dispositivo impregnado o recubierto tal como, por ejemplo, una endoprótesis o 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 se pueden incorporar para su administración por inyección incluyen suspensiones acuosas o en aceite 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 resultan menos preferidas en el contexto de la presente invención. Se pueden emplear asimismo etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares (y mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante la utilización de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante la utilización de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede llevarse a cabo mediante varios agentes antibacterianos y antimicóticos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares.

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

Los compuestos de Fórmula I pueden impregnarse en una endoprótesis por difusión, por ejemplo, o estar recubiertos en una endoprótesis tal como en forma de gel, por ejemplo, utilizando los procedimientos conocidos por un experto en la materia a la vista de la presente exposición.

La administración oral es otra vía de administración de los compuestos de Fórmula I. La administración puede ser mediante cápsulas o comprimidos con recubrimiento entérico o similares. En la preparación las composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de Fórmula I, el ingrediente activo se diluye normalmente mediante un excipiente y/o se confina dentro de dicho vehículo que puede estar en forma de cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve de diluyente, puede ser en forma de material sólido, semisólido o líquido (como anteriormente), que actúa como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. De esta manera, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, 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 blanda y dura, soluciones inyectables esterilizadas y polvos envasados esterilizados.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados comprenden lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua esterilizada, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden comprender además: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de

suspensión; agentes conservantes tales como benzoato de metilo y polipropilhidroxi-benzoato; agentes edulcorantes y agentes potenciadores de sabor.

Las composiciones de la invención se pueden formular con el fin de proporcionar una liberación rápida, mantenida o retardada del ingrediente activo tras la administración al paciente utilizando procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada para administración oral comprenden sistemas con bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos de polímero o 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 utiliza dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos se pueden utilizar para proporcionar una infusión 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. Véase, por ejemplo, las patentes US n° 5.023.252, n° 4.992.445 y n° 5.001.139. Dichos parches pueden prepararse para administración continua, pulsátil o bajo demanda de los agentes farmacéuticos.

Las composiciones se formulan, por ejemplo, en una forma farmacéutica unitaria. La expresión "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente individuales adecuadas como dosis unitarias para pacientes humanos y otros mamíferos, que contienen cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un excipiente farmacéuticamente 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. Para administración oral, cada unidad de dosificación contiene de 1 mg a 2 g de un compuesto de Fórmula I, y para administración parenteral, por ejemplo, de 0,1 a 700 mg de un compuesto de Fórmula I. Debe entenderse, sin embargo, que la cantidad del compuesto de Fórmula I administrada de hecho será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, incluyendo la enfermedad que debe tratarse, 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.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Al referirse a estas composiciones de preformulación como homogéneas, significa que el ingrediente activo está dispersado igualmente en toda la composición de manera que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden estar recubiertos o compuestos para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de la acción prolongada, o para protegerla de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora pueden comprender un componente de dosificación interna y de dosificación externa, estando esta última en forma de una envoltura sobre la anterior. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite al componente interno pasar íntegro al duodeno o retardar la liberación. Se puede utilizar una variedad de materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales 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 inspiración 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 tal como los descritos *supra*. Por ejemplo, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para su efecto local o general. Las composiciones en disolventes preferentemente farmacéuticamente aceptables se pueden nebulizar mediante la utilización de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser inhaladas directamente del dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede estar unido a una máscara facial o a una máquina de respiración con presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo se pueden administrar, preferentemente por vía oral o nasal, desde los dispositivos que administran la formulación de manera apropiada.

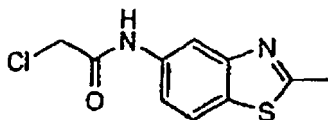
Para demostrar las formas de realización preferidas de la invención se incluyen los ejemplos siguientes. Los expertos en la materia deberían valorar que las técnicas dadas a conocer en los ejemplos siguientes representan las técnicas descubiertas por el inventor que funcionan bien en la puesta en práctica de la invención, y de este modo se puede considerar así que constituyen modos preferidos para su puesta en práctica. Sin embargo, los expertos en la materia deberían apreciar, en vista de la presente exposición, que pueden introducirse muchos cambios en las formas de realización específicas que se dan a conocer y obtener un resultado parecido o similar sin apartarse del espíritu del alcance de la invención.

Los ejemplos que hacen referencia al objeto de la presente invención no comprendidos en las reivindicaciones, se proporcionan únicamente a título comparativo.

Ejemplo 1

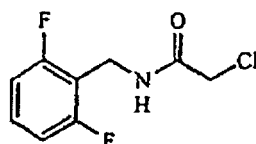
Preparación de un compuesto de Fórmula (1)

- 5 A. Preparación de un compuesto de Fórmula (1) en la que X^1 es un enlace covalente, T es oxígeno, Y es CH_2 , R^1 es 2-metilbenzotiazol-5-ilo, R^{21} es hidrógeno y Hal es cloro



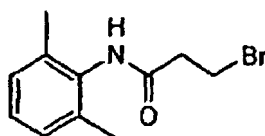
- 15 Se puso en suspensión 2-metilbenzotiazol-5-ilamina (1,0 g, 4,2 mmoles) en una mezcla de éter etílico:bicarbonato sódico acuoso saturado 1:1. A la suspensión se añadió cloruro de cloroacetilo (0,7 g, 6,5 mmoles) durante un periodo de 10 minutos. Se dejó la mezcla agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, y se diluyó a continuación con 50 ml de acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Se evaporó el disolvente del filtrado, y el resto sólido blanco obtenido se disgregó en éter y se filtró, para dar 2-cloro-N-(2-metilbenzotiazol-5-il)acetamida, como un compuesto de fórmula (1).

- 25 B. Preparación de un compuesto de Fórmula (1) en la que X^1 e Y son ambos CH_2 , T es oxígeno, R^1 es 2,6-difluorofenilo, T es oxígeno, R^{21} es hidrógeno y Hal es cloro



- 35 A una mezcla de 2,6-difluorobencilamina (3 g, 21,4 mmoles) y anhídrido cloroacético (1,5 g, 14 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió trietilamina (3 ml, 30 mmoles). Se dejó agitar la mezcla durante 1 hora a 0°C y durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente y se añadió éter (100 ml) al residuo. Se lavó dos veces la capa de éter con ácido cítrico al 10% (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. Se eliminó el disolvente para dar N-[(2,6-difluorofenil)metil]-2-cloroacetamida, compuesto de fórmula (1), como sólido blanco.

- 40 C. Preparación de un compuesto de Fórmula (1) en la que X^1 es un enlace covalente, T es oxígeno, R^1 es 2,6-dimetilfenil, R^{21} es hidrógeno, Y es $-CH_2CH_2-$ y Hal es bromo



- 50 A una mezcla de 2,6-dimetilanilina (2 g, 16,5 mmoles), éter dietílico y bicarbonato sódico acuoso saturado (50:50 v/v) se añadió gota a gota cloruro de 3-bromopropionilo (2 g, 19,8 mmoles) en éter (5 ml). Se dejó agitar la mezcla a 0°C durante 2 horas, y a temperatura ambiente durante una hora más. Se lavó la capa orgánica con ácido cítrico al 10%, se secó sobre $MgSO_4$, a continuación se filtró. Se evaporó el disolvente para proporcionar N-(2,6-dimetilfenil)-3-bromopropanamida, compuesto de fórmula (1), como sólido blanco.

- 55 D. Preparación de un compuesto de Fórmula (1) variando R^1 , X^1 , Y y Hal

- 60 Asimismo, siguiendo el procedimiento de 1A, 1B o 1C anterior, pero sustituyendo opcionalmente la amina por otras aminas, y sustituyendo opcionalmente el haluro ácido con otros compuestos, se prepararon los compuestos de fórmula (1) siguientes:

- 65 2-cloro-N-bencilacetamida;

2-cloro-N-(1-naftiletil)acetamida;

ES 2 327 873 T3

2-cloro-N-(2,6-difluorofenilmetil)acetamida;

2-cloro-N-(ciclohexilmetil)acetamida;

2-cloro-N-(2,4-diclorofeniletil)acetamida;

2-cloro-N-(3,4-diclorofenilmetil)acetamida;

2-cloro-N-(4-clorofenilmetil)acetamida;

2-cloro-N-(3,5-difluorofenilmetil)acetamida;

2-cloro-N-(3-fluorofenilmetil)acetamida;

2-cloro-N-(2-fluorofenilmetil)acetamida;

2-cloro-N-(2,4-difluorofenilmetil)acetamida;

2-cloro-N-(2,5-difluorofenilmetil)acetamida;

2-cloro-N-(3,4-difluorofenilmetil)acetamida;

2-cloro-N-(3-clorofenilmetil)acetamida;

2-cloro-N-((1R)-1-feniletil)acetamida; y

2-cloro-N-((1S)-1-feniletil)acetamida.

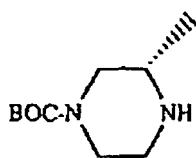
E. Preparación de compuestos de Fórmula (1)

Asimismo, siguiendo el procedimiento de 1A, 1B o 1C anterior, pero sustituyendo opcionalmente la amina por otras aminas y sustituyendo opcionalmente el haluro ácido por otros compuestos, se preparan otros compuestos de fórmula (1).

Ejemplo 2

Preparación de un compuesto de Fórmula (7)

A. Preparación de un compuesto de Fórmula (7) en la que R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son hidrógeno y R^5 es metilo



A una solución de 1-(terc-butoxicarbonil)-2-terc-butil-3-metil-4-imidazolidinona (2 g, 8,3 mmoles) (BOC-ON) en cloroformo (15 ml) se añadió (2S)-2-metilpiperazina (5 g, 50 mmoles), un compuesto de fórmula (6) y trietilamina (1,25 g, 12,5 mmoles) en cloroformo. La mezcla se agitó durante aproximadamente 15 horas a temperatura ambiente y a continuación se lavó con agua, se eliminó el disolvente de la capa orgánica a presión reducida y se purificó el residuo utilizando cromatografía en columna, para proporcionar (3S)-3-metilpiperazincarboxilato de terc-butilo, compuesto de fórmula (7).

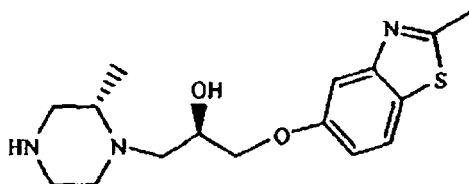
B. Preparación de compuestos de Fórmula (7), variando R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10}

Asimismo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2A, sustituyendo (2S)-2-metilpiperazina por otros compuestos de fórmula (6), se preparan otros compuestos de fórmula (7).

Ejemplo 3

Preparación de un compuesto de Fórmula (9)

- 5 A. Preparación de un compuesto de Fórmula (9) en el que A y Z son CH_2 , O es oxígeno, X^2 es un enlace covalente, R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son hidrógeno y R^5 es metilo y R^2 es 2-metilbenzotiazol-5-ilo



10 Una solución de (3S)-3-metilpiperazincarboxilato de terc-butilo (3 g, 15 mmoles) y 2-(2R)-metil-5-(oxidan-2-ilmetoxi)benzotiazol (3,3 g, 15 mmoles), un compuesto de fórmula (5) se calentó a reflujo en etanol durante 24 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida, y se cromatografió el residuo en gel de sílice, eluyendo con metanol/diclorometano 1/15, para dar (3S)-4-[(2S)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-3-metilpiperazin-carboxilato de terc-butilo, compuesto de fórmula (8).

15 Una solución de (3S)-4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]-3-metilpiperazincarboxilato de terc-butilo (3 g) en ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se eliminó el disolvente a presión reducida, y se disolvió el residuo en 50 ml de metanol. El pH de esta solución se ajustó entre 8 y 9, se eliminó el metanol a presión reducida, y el residuo, (2R)-1-((2S)-2-metilpiperazinil)-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propan-2-ol, compuesto de fórmula (9), se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

B. Preparación de otros compuestos de Fórmula (9)

20 Asimismo, siguiendo el procedimiento 3A anterior, pero sustituyendo opcionalmente (3S)-3-metilpiperazincarboxilato de terc-butilo por otros compuestos de fórmula (7), y opcionalmente sustituyendo 2-metil-5-(oxidan-2-ilmetoxi)benzotiazol por otros compuestos de fórmula (5), se prepararon los compuestos de fórmula (9) siguientes:

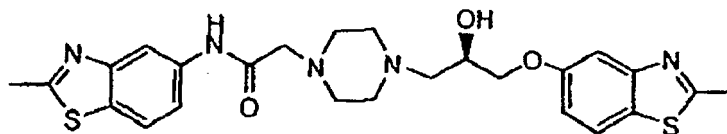
- 25 3-(2-metilbenzotiazol-6-iloxi)-1-piperazinilpropan-2-ol;
3-(2-fenilbenzotiazol-5-iloxi)-1-piperazinilpropan-2-ol;
3-(2-etilbenzotiazol-5-iloxi)-1-piperazinilpropan-2-ol;
3-(2-(4-clorofenil)benzoxazol-5-iloxi)-1-piperazinilpropan-2-ol;
3-(2-fenilbenzoxazol-5-iloxi)-1-piperazinilpropan-2-ol; y
3-(2-fenilbenzoxazol-6-iloxi)-1-piperazinilpropan-2-ol.

C. Preparación de otros compuestos de Fórmula (9)

30 Asimismo, siguiendo el procedimiento 3A anterior, pero sustituyendo opcionalmente (3S)-3-metilpiperazincarboxilato de terc-butilo por otros compuestos de fórmula (7), y sustituyendo opcionalmente 2-metil-5-(oxidan-2-ilmetoxi)benzotiazol por otros compuestos de fórmula (5), se prepararon otros compuestos de fórmula (9).

Ejemplo 4

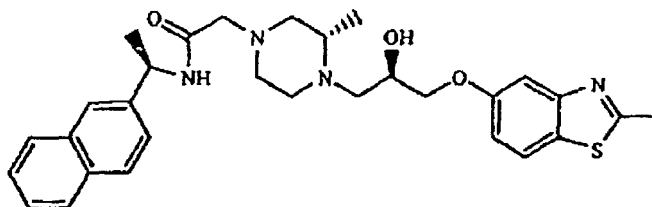
- 35 A. Preparación de un compuesto similar al de Fórmula I en la que A, Y y Z son CH_2 , O y T son oxígeno, X^1 y X^2 son enlaces covalentes, R^1 y R^2 son 2-metilbenzotiazol-5-ilo y R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^{21} son hidrógeno



40 Una mezcla de (2R)-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)-1-piperazinilpropan-2-ol (0,2 g, 0,65 mmoles) y 2-cloro-N-(2-metilbenzotiazol-5-il)acetamida (0,155 g, 0,65 mmoles) en etanol se dejó agitar a reflujo durante 24 horas. Se eliminó

el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo utilizando cromatografía en capa fina de preparación, para dar 2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-ilo)propil]piperazinil}-N-(2-metilbenzotiazol-5-il)acetamida.

B. Preparación alternativa de un compuesto de Fórmula I en el que A, Y y Z son CH₂, O y T son oxígeno, X¹ es -(CH₃)CH-, X² es un enlace covalente, R¹ es 2-naftilo, R² es 2-metilbenzotiazol-5-ilo y R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R²¹ son hidrógeno, mediante síntesis mediada por resina



(2R)-1-((2S)-2-metilpiperazinil)-3-(2-metilbenzotiazol)-6-ilo)propan-2-ol, un compuesto de fórmula (8), y N-((1R)-1-(2-naftil)etil)-2-cloroacetamida, compuesto de fórmula (1), se disolvieron en dicloroetano. Se añadió una resina de poliestireno-diisopropiletilamina (PS-DIEA) y se agitó el vial a 80°C toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 200 mg de cada resina de poliestireno-isocianato y se agitó a aproximadamente la temperatura ambiente durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los contenidos del vial se transfirieron a una jeringuilla provista de frita, se filtró y las resinas se lavaron con dicloroetano repetidamente. Tras concentración mediante Speedvac™, la mezcla en bruto se purificó por HPLC de semipreparación (acetonitrilo/agua/TFA al 0,1%), se analizaron las fracciones por MS y HPLC, para proporcionar N-((1R)-1-(2-naftil)etil)-2-{(3S)-4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-ilo)propil]-3-metilpiperazinil}acetamida, un compuesto de fórmula (I).

C. Preparación de un compuesto de Fórmula I, variando A, Z, O X¹, X², T, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R²¹

Asimismo, siguiendo el procedimiento de 4A o 4B anterior, se prepararon los siguientes compuestos de Fórmula I:

- N-((1R)-1-(2-naftil)etil)-2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-fenilbenzoxazol-5-ilo)propil]piperazinil}acetamida;
- 2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-ilo)propil]piperazinil}-N-[(2,6-difluorofenil)metil]acetamida;
- 2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-ilo)propil]piperazinil}-N-bencilacetamida;
- 2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-ilo)propil]piperazinil}-N-(ciclohexilmetil)acetamida;
- N-[(4-clorofenil)metil]-2-{4-[2-hidroxi-3-(metilbenzotiazol-5-ilo)propil]piperazinil}acetamida;
- N-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-ilo)propil]piperazinil}acetamida;
- N-[(2,4-diclorofenil)metil]-2-{4-[2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-ilo)propil]piperazinil}acetamida;
- 2-{4-[3-(2-etilbenzotiazol-5-ilo)-2-hidroxipropil]piperazinil}-N-bencilacetamida;
- N-[(2,4-diclorofenil)metil]-2-{4-[3-(2-etilbenzotiazol-5-ilo)-2-hidroxipropil]piperazinil}acetamida;
- N-[(3,4-diclorofenil)metil]-2-{4-[3-(2-etilbenzotiazol-5-ilo)-2-hidroxipropil]piperazinil}acetamida;
- N-[(4-clorofenil)metil]-2-{4-[3-(2-etilbenzotiazol-5-ilo)-2-hidroxipropil]piperazinil}acetamida;
- N-((1R)-feniletil)-2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-ilo)propil]piperazinil}acetamida;
- 2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-ilo)propil]piperazinil}-N-((1S)-1-feniletil)acetamida;
- 2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-fenilbenzoxazol-5-ilo)propil]piperazinil}-N-((1S)-1-feniletil)acetamida;
- N-((1R)-naftiletil)-2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-fenilbenzoxazol-5-ilo)propil]piperazinil}acetamida;
- N-((1R)-naftil)etil)-2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-fenilbenzoxazol-5-ilo)propil]piperazinil}acetamida;
- 2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-fenilbenzoxazol-5-ilo)propil]piperazinil}-N-((1S)-1-naftiletil)acetamida;
- N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-fenilbenzoxazol-5-ilo)propil]piperazinil}acetamida;
- N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-fenilbenzoxazol-5-ilo)propil]piperazinil}acetamida;

N-((1S)-1-(2-naftil)etil)-2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-ilo)propil]piperazinil}acetamida;

2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-ilo)propil]piperazinil}-N-((1S)-1-naftiletil)acetamida;

5 N-[(1S)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-ilo)propil]piperazinil}acetamida;

N-[(1R)-1-(4-fluorofenil)etil]-2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-ilo)propil]piperazinil}acetamida;

10 N-[(1R)-1-(2-naftil)etil]-2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-ilo)propil]piperazinil}acetamida;

N-((1R)-1-naftiletil)-2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-ilo)propil]piperazinil}acetamida.

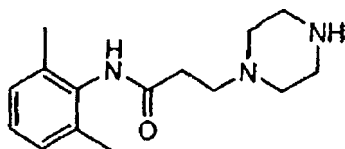
D. Preparación de un compuesto de Fórmula I, variando A, Z, O X^1 , X^2 , T, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^{21}

15 Asimismo, siguiendo el procedimiento de 4A o 4B anterior, se prepararon otros compuestos de Fórmula I.

Todos los compuestos de Fórmula I proporcionaron datos satisfactorios de caracterización de RMN y espectrometría de masas.

20 Ejemplo 5

Preparación de un compuesto de Fórmula (4) en la que A es CH_2 , R^1 es 2,6-dimetilfenil, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^{21} son hidrógeno, T es oxígeno, X^1 es un enlace covalente e Y es $-CH_2CH_2-$

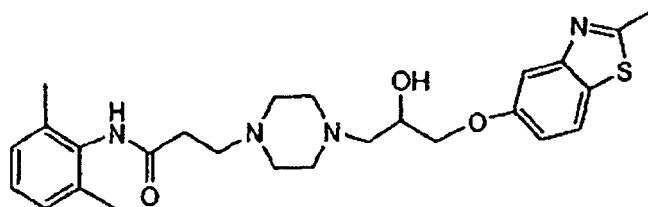


35 A. A una mezcla de N-(2,6-dimetilfenil)-3-bromopropanamida (1 g, 4,5 mmoles) y N-carbobenciloxipiperazina (1,7 g, 6,8 mmoles) en 10 ml de acetona se añadió carbonato potásico (0,93 g, 6,8 mmoles). Se calentó la mezcla a reflujo durante 24 horas. La mezcla se filtró y el disolvente se eliminó del filtrado a presión reducida. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna, para proporcionar N-(2,6-dimetilfenil)-3-(4-carbobenciloxi-piperazinil)propanamida, compuesto de fórmula (3).

40 B. A N-(2,6-dimetilfenil)-3-(4-carbobenciloxipiperazinil)propanamida (1,3 g) en 10 ml de metanol se añadió Pd/C al 10% y se hidrogenó la mezcla a 30 psi durante 24 horas. Se filtró la mezcla y se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida, para proporcionar N-(2,6-dimetilfenil)-3-piperazinilpropanamida, compuesto de fórmula (4) que se utilizó sin purificación adicional.

45 Ejemplo 6

Preparación de un compuesto similar al de la Fórmula I en el que A es CH_2 , R^1 es 2,6-dimetilfenil, R^2 es 2-metilbenzotiazol-5-ilo, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^{21} son hidrógeno, T es oxígeno, X^1 es un enlace covalente e Y es $-CH_2CH_2-$



55 A. Una mezcla de N-(2,6-dimetilfenil)-3-piperazinilpropanamida (0,15 g, 0,57 mmoles) y 2-metil-5-(oxiran-2-ilmetoxi)benzotiazol (0,127 g, 0,57 mmoles) en 8 ml de etanol se calentó a reflujo durante 24 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida, y se purificó el residuo utilizando TLC de preparación.

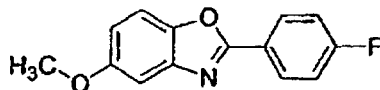
B. Preparación de los compuestos de Fórmula I

65 Asimismo, siguiendo el procedimiento de 6A anterior, pero sustituyendo N-(2,6-dimetilfenil)-3-piperazinilpropanamida por otros compuestos de fórmula (4), y sustituyendo opcionalmente 2-metil-5-(oxiran-2-ilmetoxi)benzotiazol por otros compuestos de fórmula (5), se preparan los compuestos de Fórmula I.

Ejemplo 7

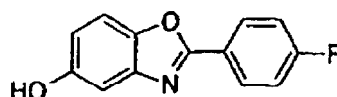
Preparación de un compuesto de Fórmula (5)

A. Preparación de 2-(4-fluorofenil)-5-metoxibenzoxazol



Una mezcla de 2-amino-4-metoxifenol (3,07 g, 22,09 mmoles) y 4-fluorobenzaldehído (3,55 ml, 33,14 mmoles) en 40 ml de metanol se agitó a 45°C durante la noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y se disolvió el residuo en cloruro de metileno (50 ml), al que se le añadió lentamente DDQ (6,02 g, 26,51 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se evaporó el disolvente a presión reducida y al residuo se añadieron 300 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. La cromatografía en columna (acetato de etilo:hexanos = 1:9) dio 2-(4-fluorofenil)-5-metoxibenzoxazol como un sólido blanco.

B. Preparación de 2-(4-fluorofenil)benzoxazol-5-ol

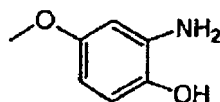


A una solución agitada de 2-(4-fluorofenil)-5-metoxibenzoxazol (2,89 g, 11,89 mmoles) en cloruro de metileno (70 ml) se le añadió gota a gota BBr_3 (1 M en CH_2Cl_2 , 13,08 ml) en un baño con hielo. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se disolvió el residuo en acetato de etilo (150 ml). Se lavó sucesivamente la capa orgánica con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. La cromatografía en columna (acetato de etilo:hexanos = 1:4) dio 2-(4-fluorofenil)benzoxazol-5-ol como un sólido blanco.

La reacción con epiclorhidrina proporciona un compuesto de fórmula (5).

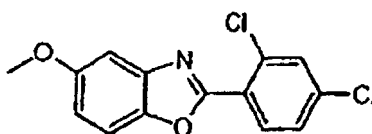
Ejemplo 8

A. Preparación de 2-amino-4-metoxifenol



Se disolvió 4-metoxi-2-nitrofenol (1 g, 5,9 mmoles) comercialmente disponible en 10 ml de metanol, y se añadió Pd/C al 10% a la mezcla. Se hidrogenó la mezcla en un agitador Parr™ a 30 psi hasta que cesó el consumo de hidrógeno. Se filtró la mezcla a través de Celite y se concentró a presión reducida para dar 2-amino-4-metoxifenol.

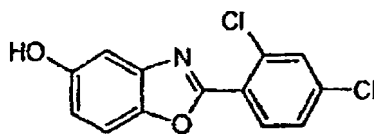
B. Preparación de 2-(2,4-diclorofenil)-5-metoxibenzoxazol



A una solución de 2-amino-4-metoxifenol (1 g, 7,1 mmoles) en 20 ml de MeOH se añadió (2,4-diclorofenil) formaldehído (1,2 g, 7,1 mmoles). Se calentó la mezcla a 45°C durante 12 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en 50 ml de diclorometano. A la solución se le añadió DDQ (1,7 g, 7,8 mmoles) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con 30 ml adicionales de diclorometano y se lavó sucesivamente con NaHCO_3 saturado (2 x 50 ml) y salmuera. Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida para dar 2-(2,4-diclorofenil)-5-metoxibenzoxazol, que se purificó utilizando cromatografía en columna flash.

ES 2 327 873 T3

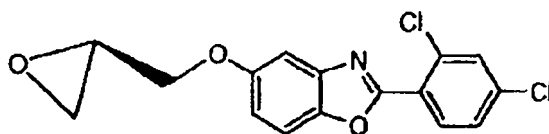
C. Síntesis de 2-(2,4-diclorofenil)benzoxazol-5-ol, un compuesto de fórmula (12)



Se disolvió 2-(2,4-diclorofenil)-5-metoxibenzoxazol (0,5 g, 1,7 mmoles) en 25 ml de diclorometano. A la solución se le añadió tribromuro de boro (8 mmoles) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se diluyó a continuación con 25 ml de diclorometano y se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico saturado (2 x 25 ml), seguido de salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Se eliminó el disolvente a presión reducida, para proporcionar 2-(2,4-diclorofenil)benzoxazol-5-ol, que se purificó utilizando cromatografía flash.

Ejemplo 9

Síntesis de 2-(2,4-diclorofenil)-5-(oxiran-2-ilmetoxi)benzoxazol, compuesto de Fórmula (5)



Una mezcla de 2-(2,4-diclorofenil)benzoxazol-5-ol (6,0 g, 36 mmoles), (S)-(+)-epiclorhidrina (3,3 g, 315 mmoles) (20 ml, 182 mmoles) y carbonato potásico (20 g, 144 mmoles) en acetona (100 ml) se calentó a reflujo y se dejó agitar durante la noche. Se dejó enfriar la solución y se filtró a través de Celite 512. Se evaporó el filtrado a presión reducida para proporcionar un aceite, que se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20%/hexanos, para proporcionar 5-[(2R)oxiran-2-il)metoxi]-2-(2,4-diclorofenil)benzoxazol como sólido blanco (6,2 g, 28 mmoles).

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de Fórmula I, tales como los preparados de acuerdo con el Ejemplo 4.

Ejemplo 10

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

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u> <u>(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 11

Se prepara una fórmula de comprimido utilizando los ingredientes siguientes:

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

Los componentes se mezclan y se compactan para formar comprimidos.

ES 2 327 873 T3

Ejemplo 12

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

5

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

15

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

Ejemplo 13

20

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

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

40

El ingrediente activo, el almidón y la celulosa se pasan a través de un tamiz US n° 20 mesh y se mezclan a fondo. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes, que se pasan a continuación a través de un tamiz US de 16 mesh. Los gránulos producidos de este modo se secan entre 50°C y 60°C y se pasan a través de un tamiz US de 16 mesh. El almidón de carboximetil de sodio, estearato de magnesio y talco, pasados previamente a través de un tamiz US n° 30 mesh, se añaden a continuación a los gránulos que, tras el mezclado, se compactan en una máquina de comprimidos para proporcionar comprimidos que de un peso de 120 mg para cada uno.

45

Ejemplo 14

50

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

	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
55	Ingrediente activo	25 mg
	Glicéridos de ácido graso saturado hasta	2.000 mg

60

El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz US n° 60 mesh 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.

65

ES 2 327 873 T3

Ejemplo 15

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

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

20 Se mezclan el ingrediente activo, la sacarosa y la goma de xantano, se pasan a través de un tamiz US n° 10 mesh y se mezclan a continuación con una solución preparada previamente de microcelulosa cristalina y carboximetilcelulosa de sodio en agua. El benzoato de sodio, la esencia 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.

25 Ejemplo 16

Una formulación subcutánea se puede preparar de la manera siguiente:

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

Ejemplo 17

Se prepara una preparación inyectable que presenta la composición siguiente:

40	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
	Ingrediente activo	2,0 mg/ml
45	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	c.s.

50 Ejemplo 18

Se prepara una preparación tópica que presenta la composición siguiente:

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

ES 2 327 873 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 se añade a continuación agua en c.s. hasta 100 g.

Ejemplo 19

Composición de liberación lenta

<u>Ingrediente</u>	<u>Intervalo en peso (%)</u>
Ingrediente activo	50-95
Celulosa microcristalina (carga)	1-35
Copolímero de ácido metacrílico	1-35
Hidróxido de sodio	0,1-1,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	0,5-5,0
Estearato de magnesio	0,5-5,0

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

Los comprimidos resultantes se pueden recubrir con un agente formador de película opcional, para identificación, fines de enmascaramiento del sabor y para mejorar la facilidad de deglución. El agente formador de película estará presente normalmente en una cantidad comprendida entre 2% y 4% del peso del comprimido. Los agentes formadores de película adecuados son bien conocidos en la técnica y comprenden hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros catiónicos de metacrilato (copolímeros de 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.

Los comprimidos compactados, por ejemplo, presentan una dureza suficiente para resistir una compresión de 8 Kp. El tamaño del comprimido dependerá principalmente de la cantidad de compuesto en el comprimido. Los comprimidos incluirán desde 300 hasta 1.100 mg de compuesto base libre. Por ejemplo, los comprimidos incluirán cantidades de compuesto base libre comprendidas entre 400 y 600 mg, 650 y 850 mg y 900 y 1.100 mg.

Con el fin de influir en la velocidad de disolución, se controla el periodo de tiempo durante el cual se mezcla en húmedo el compuesto que contiene el polvo. Preferentemente la duración total de la mezcla de polvo, es decir, el tiempo durante el cual el polvo se expone a la solución de hidróxido de sodio, estará comprendida entre 1 y 10 minutos y preferentemente entre 2 y 5 minutos. Tras la granulación, se eliminan las partículas del granulador y se colocan en un secador de lecho fluido para el secado a aproximadamente 60°C.

Ejemplo 20

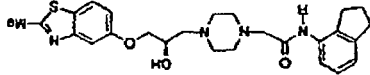
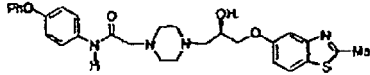
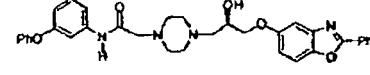
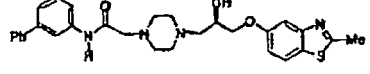
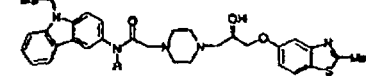
Análisis mitocondrial

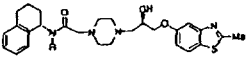
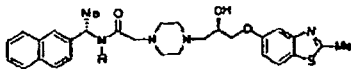
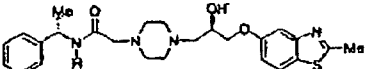
Se aislaron mitocondrias del corazón de rata por el método de Nedergard y Cannon (*Methods in Enzymol.* 55, 3, 1979).

Oxidación de palmitoil CoA - La oxidación de palmitoil CoA se realizó en un volumen total de 100 µl que contiene 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 µM, ácido málico 0,5 mM, carnitina 13 mM, ADP 1 mM, 52 µg de proteína mitocondrial y 16 µM de 1-C palmitoil CoA (actividad esp. 60 mCi/mmoles; 20 µCi/ml, utilizando 5 µl por análisis). Los compuestos de la presente invención se añadieron a una solución en DMSO a las concentraciones siguientes: 100 µM, 30 µM y 3 µM. En cada análisis, se utilizó como referencia DMSO. Después de 15 min. a 30°C, la reacción enzimática se centrifugó (20.000 g durante 1 min.) y se añadieron 70 µl del sobrenadante a una columna de ácido silícico en fase inversa activado (aproximadamente 0,5 ml de ácido silícico). La columna se eluyó con 2 ml de agua y 0,5 ml de eluyente se utilizó para el recuento de centelleo para determinar la cantidad de ¹⁴C ocluido como ión ¹⁴C bicarbonato.

ES 2 327 873 T3

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:

5	Estructura	PalmCoA-IC ₅₀	RMN de ¹ H, CDCl ₃ , 400 MHz
10		0,15 μM	9,20 (brs, 1H); 8,01 (d, 1H); 7,69 (d, 1H); 7,48 (brs, 1H); 7,19 (t, 1H); 7,08-6,99 (m, 2H); 4,20-4,07 (m, 1H); 4,06-4,01 (m, 2H); 3,20 (s, 2H); 2,98 (t, 2H); 2,90-2,55 (m, 15H); 2,18 (quinteto, 2H).
15		0,33 μM	7,70 (d, 1H); 7,57 (d, 2H); 7,42 (d, 1H); 7,40-7,29 (m, 4H); 7,16-6,96 (m, 4H); 4,30-4,20 (m, 1H); 4,18-4,02 (m, 2H); 3,20 (s, 2H); 2,99-2,63 (m, 13H).
20		8,5 μM	8,23-8,19 (d, 2H); 7,60-7,54 (m, 3H); 7,51 (d, 1H); 7,40-7,25 (m, 6H); 7,17 (t, 1H); 7,02 (m, 3H); 6,78 (m, 1H); 4,22-4,16 (m, 1H); 4,16-4,04 (m, 2H); 3,18 (s, 2H); 2,81-2,59 (m, 10H).
25		0,18 μM	7,78 (brs, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,72-7,58 (m, 3H); 7,43-7,30 (m, 6H); 7,07 (dd, 1H); 4,21-4,17 (m, 1H); 4,15-4,00 (m, 2H); 3,20 (s, 2H); 2,83-2,58 (m, 13H).
30		0,85 μM	9,20 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,10 (d, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,40 (m, 2H); 7,20 (m, 1H); 7,05 (dd, 1H); 4,40 (m, 2H); 4,20 (m, 1H); 4,05 (m, 2H); 3,20 (s, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,80-2,60 (m, 10H); 1,40 (t, 3H).
35		6,2 μM	(disolvente CD ₃ OD); 8,79 (dd, 1H); 8,44 (d, 1H); 8,34 (d, 1H); 8,25 (dd, 2H); 8,03 (d, 1H); 7,90 (dd, 1H); 7,59-7,66 (m, 4H); 7,30-7,40 (m, 1H); 7,12 (td, J=6,06, 3,13 Hz, 1H); 4,28-4,19 (m, 1H); 4,19-4,13 (m, 1H); 4,13-4,03 (m, 1H); 3,31 (s, 2H); 2,85-2,66 (m, 10H).
40		5,2 μM	8,80 (d, 2H); 8,01 (d, 1H); 8,84 (d, 1H); 7,74-7,62 (m, 2H); 7,59 (t, 1H); 7,43 (brs, 1H); 4,30-4,20 (m, 1H); 4,08 (d, 2H); 3,29 (s, 2H); 3,03-2,60 (m, 13H).
45		7,0 μM	10,30 (brs, 1H); 7,80 (d, 2H); 7,69 (d, 1H); 7,47 (brs, 1H); 7,39 (d, 2H); 7,18 (s, 1H); 7,02 (dd, 1H); 4,20-4,10 (m, 1H); 4,10-4,03 (m, 2H); 3,23 (s, 2H); 3,08-2,98 (m, 2H); 2,81-2,75 (m, 6H); 2,60-2,40 (m, 3H); 2,30 (t, 1H); 1,14 (d, 3H).
50		0,40 μM	10,30 (brs, 1H); 7,80 (d, 2H); 7,69 (d, 1H); 7,47 (brs, 1H); 7,39 (d, 2H); 7,18 (s, 1H); 7,02 (dd, 1H); 4,23-4,17 (m, 1H); 4,15-4,04 (m, 2H); 3,30 (s, 2H); 2,98-2,60 (m, 13H).
55			
60			
65			

5		0,08 μ M	7,66 (d, 1H); 7,42 (brs, 1H); 7,38 (brd, 1H); 7,35-7,10 (m, 3H); 7,01 (dd, 1H); 5,20 (dd, 1H); 4,18-4,09 (m, 1H); 4,08-3,99 (m, 2H); 3,10 (d, 2H); 2,90-2,40 (m, 15H); 2,18-2,06 (m, 1H); 1,90-1,70 (m, 2H).
10		0,85 μ M	7,80 (m, 3H); 7,70 (s, 1H); 7,60 (d, 1H); 7,40 (m, 4H); 6,97 (d, 1H); 5,25 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 4,00 (m, 2H); 3,42 (s, 1H); 3,38 (s, 1H); 3,00 (q, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,60-2,40 (m, 8H); 1,45 (d, 3H).
15		4,4 μ M	7,60 (d, 1H); 7,39 (brs, 1H); 7,38-7,17 (m, 5H); 5,08 (quinteto, 1H); 4,18-4,05 (m, 1H); 4,00-3,91 (d, 2H); 2,99 (dd, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,78-2,40 (m, 10H); 1,42 (d, 3H).

Ejemplo 21

Perfundido

La perfusión de Langendorff se realizó utilizando una solución de Krebs-Henseleit que contenía: (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 ó 11) (Finegan *et al.* 1996). La experimentación en el perfundido cardíaco consistía 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 ácido graso) e insulina (100 $\mu\text{U/ml}$). El palmitato se disolvió inicialmente en una mezcla de etanol:agua (40%:60%) que contenía 0,5 a 0,6 g de Na_2CO_3 por g de palmitato. Después de calentar para evaporar el etanol, esta mezcla se añadió a continuación a la mezcla de BSA al 3%-Krebs-Henseleit (sin glucosa) y se dejó dializar (corte de 8.000 MW) durante la noche en 10 volúmenes de solución Krebs-Henseleit exenta de glucosa. Al día siguiente, se añadió glucosa a la solución y la mezcla se filtró a través de filtros de microfibras de vidrio (GF/C, Whatman, Maidstone, Inglaterra) y se mantuvo en hielo, o se refrigeró, antes de su utilización. El perfundido se oxigenó continuamente con una mezcla gaseosa de 95% de CO_2 y 5% de O_2 mientras estuvo en el aparato de perfusión para mantener condiciones aerobias.

Ejemplo 22

Protocolos de la perfusión cardíaca

Se anestesiaron ratas con pentobarbital (60 mg/kg, por vía intraperitoneal) y se extrajeron rápidamente los corazones y se colocaron en una solución de Krebs-Henseleit enfriada con hielo. Los corazones se canularon rápidamente a continuación mediante la cepa aórtica y la perfusión de Landendorff a presión constante (60 mm Hg) se inició y continuó durante un periodo de equilibrado de 10 min. Durante este periodo de equilibrado, se cortó la arteria pulmonar, y se eliminó la grasa en exceso y el tejido pulmonar para descubrir la vena pulmonar. Se canuló la aurícula izquierda y se conectó a la línea precargada que se origina en la cámara de oxigenación. Después de un periodo de equilibrado de 10 min., los corazones se pusieron en marcha en modo operación (pinzando la línea de Langendorff y abriendo las líneas de precarga y poscarga) y se perfundió a 37°C en condiciones aerobias a una precarga de la aurícula izquierda constante (11,5 mm Hg) y poscarga aórtica (80 mm Hg). La cámara de distensibilidad se rellenó con aire adecuado para mantener la presión desarrollada entre 50 y 60 mm Hg. Se administró el perfundido a la cámara de oxigenación mediante una bomba peristáltica desde la cámara depósito que recogía los flujos aórtico y coronario así como el rebose del oxigenador.

Típicamente, se perfundieron los corazones 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 dejaron latir los corazones espontáneamente.

Al final del protocolo de perfusión, se congelaron rápidamente los corazones utilizando pinzas de Wollenberger enfriadas a la temperatura de nitrógeno líquido. Los tejidos congelados se pulverizaron y los polvos resultantes se almacenaron a -80°C.

Ejemplo 23

Función mecánica del miocardio

Se midieron las presiones aórticas sistólica y diastólica utilizando un transductor de presión Sensoror (Horten Noruega) unido a la línea de salida aórtica y se conectaron a un sistema de adquisición de datos de AD Instruments. Se midieron (ml/min.) el gasto cardíaco, la circulación aórtica y la circulación coronaria (gasto aórtico menos circulación coronaria) utilizando las sondas de flujo ultrasónicas en línea conectadas a un medidor de fijación ultrasónico Transonic T206. El diminuto trabajo en el ventrículo izquierdo (trabajo LV), se calculó como $\text{gasto cardíaco} \times \text{presión en el ventrículo izquierdo desarrollado}$ (presión aórtica sistólica - presión de precarga) se utilizó como un índice continuo de la función mecánica. Se excluían los corazones si el trabajo de LV disminuía más del 20% durante el periodo de 60 min. de perfusión anaerobia.

Ejemplo 24

Consumo de oxígeno del miocardio y eficacia cardíaca

La medición de la diferencia auricular-venoso 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 midió en el perfundido en la línea de precarga o precisamente antes de entrar en la aurícula izquierda. El contenido de oxígeno venoso se midió a partir del perfundido que sale de la arteria pulmonar y que pasa a través de las sondas de O_2 en línea y de los medidores Microelectrodes Inc., Bedford, NH. Se calculó la eficacia cardíaca como $\text{gasto cardíaco por consumo de oxígeno}$.

Ejemplo 25

Medición del metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos

La determinación de la tasa de producción de ^3H_2O y $^{14}CO_2$ de $[^3H/^{14}C]$ glucosa en el modelo de rata que de trabajo 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 ^3H_2O 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. Una muestra de 3 ml de perfundido se extrajo de la boca de inyección del aparato de perfusión recirculante en varios puntos de tiempo mediante el protocolo para análisis de ^3H_2O y $^{14}CO_2$ y se colocó inmediatamente en aceite mineral hasta que se analizó la acumulación del producto metabólico. El perfundido se enriqueció con $[^3H/^{14}C]$ glucosa o $[5-^3H]$ palmitato hasta aproximarse a una actividad específica de 20 dpm/mmol. Las tasas medias de glucólisis y de oxidación de la glucosa se calcularon a partir de los transcurso de tiempo acumulados lineales de la acumulación de producción entre 15 y 60 min. para la perfusión aeróbica. Las tasas de glucólisis y la oxidación de la glucosa se expresan en $\mu\text{moles de glucosa metabolizada/min./g de peso seco}$.

Ejemplo 26

Medición de la glucólisis del miocardio

Se midieron directamente las tasas de glucólisis como se describió anteriormente (Saddik y Lopaschuk, 1991) a partir de la determinación cuantitativa de ^3H_2O liberada de $[5-^3H]$ glucosa radiomarcada en la etapa de glucólisis de la enolasa. Se recogieron muestras de perfundido en varios momentos a lo largo del protocolo de perfusión. Se separó ^3H_2O 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). 90 g/l de Dowex en una mezcla de tetraborato potásico 0,4 M se agitaron durante la noche tras lo cual se cargaron 2 ml de la suspensión en columnas de separación y se lavaron de manera exhaustiva con dH_2O para eliminar el tetraborato. Se observó que las columnas excluyen el 98 al 99,6% de $[^3H]$ glucosa total (Saddik y Lopaschuk, 1996). Se cargaron las muestras de perfundido (100 μl) en las columnas y se lavaron con 1,0 ml de dH_2O . Se recogió el efluente en 5 ml de fluido de centelleo Ecolite (ICN, Radiochemicals, Irving, CA) y se hizo el recuento durante 5 min. en un contador de centelleo Beckman LS 6500 con un programa de corrección de enfriamiento doble ($^3H/^{14}C$) automático. Las tasas medias de glucólisis para cada fase de perfusión se expresan en $\mu\text{moles de glucosa metabolizada/min./g de peso en seco}$ como se describió anteriormente.

Ejemplo 27

Medición de la oxidación de la glucosa del miocardio

Se determinó asimismo directamente la oxidación de la glucosa como se describió anteriormente (Saddik y Lopaschuk, 1991) midiendo el $^{14}CO_2$ de la $[^{14}C]$ glucosa liberada a nivel de la piruvato deshidrogenasa y en el ciclo de

Krebs. Se midieron tanto el gas $^{14}\text{CO}_2$ que sale de la cámara de oxigenación como el ^{14}C bicarbonato retenido en la solución. Se recogieron muestras de perfundido en varios puntos de tiempo a lo largo del protocolo de perfusión. Se recogió el $^{14}\text{CO}_2$ 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 (2×1 ml) que se almacenaron en aceite para impedir el escape de gas por equilibrado con CO_2 atmosférico, se inyectaron en tubos de ensayo de 16×150 mm que contenían 1 ml de H_2SO_4 9 N. Este proceso libera $^{14}\text{CO}_2$ del perfundido presente como $\text{H}^{14}\text{CO}_3^-$. Estos tubos por duplicado se sellaron con un tapón de goma unido a un vial de centelleo de 7 ml que contenía una pieza de 2×5 cm de papel de filtro saturado con $250 \mu\text{l}$ de hidróxido de hiamina. Los viales de centelleo con los papeles de filtro se retiraron a continuación y se añadió fluido de centelleo Ecolite (7 ml). Se hizo el recuento en las muestras por procedimientos normales como se describió anteriormente. Las tasas medias de oxidación de la glucosa para cada fase de perfusión se expresan en μmoles de glucosa metabolizada/min./g de peso en seco como se describió anteriormente.

Ejemplo 28

Medición de la oxidación de ácidos grasos del miocardio

Se midieron directamente las tasas de oxidación del palmitato como se describió anteriormente (Saddik y Lopaschuk, 1991) a partir de la determinación cuantitativa del $^3\text{H}_2\text{O}$ liberado de $[5\text{-}^3\text{H}]$ palmitato radiomarcado. Se separó 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 de HCl 2 M. Se retiró la fase acuosa y se trató con una mezcla de cloroformo, metanol y KCl:HCl (1:1:0,9 v/v). Se extrajeron muestras por duplicado de la fase acuosa para el recuento por centelleo líquido y se determinaron las tasas de oxidación teniendo en cuenta un factor de dilución. Esto dio 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 μmoles de glucosa metabolizada/min./g de peso en seco como se describió anteriormente.

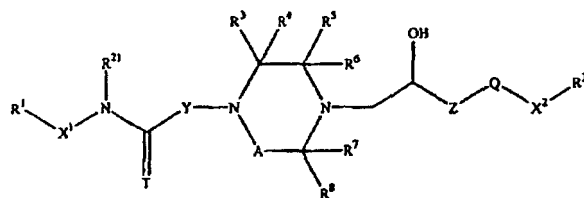
Proporciones seco a húmedo

Se redujeron a polvo los ventrículos congelados a la temperatura del nucleótido líquido con mortero y mano de mortero. Las determinaciones de seco a húmedo se realizaron pesando una cantidad pequeña de tejido cardiaco congelado y volviendo a pesar el mismo tejido después de 24 a 28 h. de secado al aire y tomando la proporción de los dos pesos. A partir de esta proporción, pudo calcularse el tejido seco total. Esta proporción se utilizó para normalizar, en una base de peso seco por g, tasas de glucólisis, oxidación de la glucosa y velocidad de recambio del glucógeno así como los contenidos de metabolito.

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula:



en la que:

R¹ es arilo C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₂₀ opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1, 2 ó 3 halógenos, fenilo, y fenilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado de entre alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, halógeno, y CF₃;

R² es benzoxazolilo o benzotiazolilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 1, 2 ó 3 halógenos, fenilo y fenilo sustituido con 1 sustituyente seleccionado de entre alcoxi C₁₋₆, hidroxilo, halógeno y CF₃;

X¹ es -(CR¹⁵R¹⁶)-, en la que R¹⁵ y R¹⁶ son independientemente hidrógeno, hidroxilo, o metilo; con la condición de que R¹⁵ y R¹⁶ no pueden ser hidroxilo;

R²¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃;

T es oxígeno o azufre;

Y es -(CR¹⁸R¹⁹)-, en la que R¹⁸ y R¹⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃; y

Z es metileno;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ en cada caso son hidrógeno, alquilo C₁₋₄, o -C(O)R, en la que R es -OR¹¹ o -NR¹¹R¹², en la que R¹¹ y R¹² son hidrógeno o alquilo C₁₋₆; 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; con la condición de que el número máximo de grupos carbonilo sea 1; y el número máximo de grupos -C(O)R sea 1;

Q es oxígeno, azufre, o -NR²⁰-, en la que R²⁰ es hidrógeno; y

X² es un enlace covalente.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ en cada caso son hidrógeno y R⁵ es hidrógeno o metilo.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que Q y T son ambos oxígeno.

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R²¹ es hidrógeno, e Y es metileno.

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R¹ es arilo C₆₋₂₀ opcionalmente sustituido.

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R¹ es naft-2-ilo, R² es 2-metilbenzotiazol-5-ilo, R⁵ es hidrógeno, y X¹ es -CH(CH₃)-, es decir 2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-((1S)-1-(2-naftil)etil)acetamida.

7. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R¹ es fenilo, R² es 2-metilbenzotiazol-5-ilo, R⁵ es hidrógeno, y X¹ es -CH(CH₃)-, es decir 2-{4-[(2R)-2-hidroxi-3-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)propil]piperazinil}-N-((1S)-1-feniletíl)acetamida.

8. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de una composición farmacéutica destinada a tratar una enfermedad seleccionada de entre diabetes, lesión a los músculos esqueléticos resultante de traumatismo o choque, y una enfermedad cardiovascular en un mamífero.

ES 2 327 873 T3

9. Utilización según la reivindicación 8, en la que la enfermedad cardiovascular es arritmia auricular, claudicación intermitente, arritmia ventricular, angina de Prinzmetal (variante), angina estable, angina inestable, cardiopatía congestiva, o infarto de miocardio.

5 10. Utilización según la reivindicación 8, en la que la enfermedad es la diabetes.

11. 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 7.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65