



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 841**

51 Int. Cl.:  
**C07D 405/04** (2006.01)  
**A61K 31/4178** (2006.01)  
**A61P 25/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08741778 .8**  
96 Fecha de presentación : **06.05.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2155731**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.02.2010**

54 Título: **Derivados de 1,3-dihidroimidazol-2-tiona como inhibidores de dopamina- $\beta$ -hidroxilasa.**

30 Prioridad: **08.05.2007 GB 0708818**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.06.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.06.2011**

73 Titular/es: **BIAL-PORTELA & CA, S.A.**  
**A Avenida da Siderurgia Nacional, Apartado 19**  
**4745-457 S. Mamede do Coronado, PT**

72 Inventor/es:  
**Soares da Silva, Patrício Manuel Vieira Araújo;**  
**Learmonth, David Alexander y**  
**Beliaev, Alexander**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 360 841 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Esta invención se refiere a inhibidores periféricamente selectivos de dopamina- $\beta$ -hidroxilasa, a su método de preparación, y a su uso como medicamento.

5 En los últimos años, el interés por el desarrollo de inhibidores de dopamina- $\beta$ -hidroxilasa (D $\beta$ H) se ha centrado en la hipótesis de que la inhibición de esta enzima puede proporcionar mejoras clínicas significativas en pacientes que padecen trastornos cardiovasculares tales como hipertensión o insuficiencia cardíaca crónica. El fundamento del uso de los inhibidores de D $\beta$ H se basa en su capacidad de inhibir la biosíntesis de noradrenalina, que se lleva a cabo por medio de la hidroxilación enzimática de la dopamina. La activación de los sistemas neurohumorales, principalmente del sistema nervioso simpático, en la manifestación clínica principal de la insuficiencia cardíaca congestiva (Parmley, W.W., Clinical Cardiology, 18: 440-445, 1995). Los pacientes de insuficiencia cardíaca congestiva tienen concentraciones elevadas de noradrenalina plasmática (Levine, T.B. et al., Am. J. Cardiol., 49:1659-1666, 1982), flujo simpático central incrementado (Leimbach, W.N. et al., Circulation, 73: 913-919, 1986) y un excedente de noradrenalina cardiorenal aumentado (Hasking, G.J. et al., Circulation, 73:615-621, 1966). Una exposición prolongada y excesiva del miocardio a la noradrenalina puede conducir a la inhibición de los  $\beta_1$ -adrenoceptores cardíacos, la remodelación del ventrículo izquierdo, arritmias y necrosis, lo cual puede disminuir la integridad funcional del corazón. Los pacientes de insuficiencia cardíaca congestiva que tienen concentraciones plasmáticas elevadas de noradrenalina tienen también el pronóstico más desfavorable a largo plazo (Cohn, J.N. et al., N. Engl. J. Med., 311:819-823, 1984). Tiene gran importancia la observación de que las concentraciones de noradrenalina plasmática ya están elevadas en pacientes asintomáticos sin insuficiencia cardíaca manifiesta, y puede predecir la mortalidad y morbilidad posterior (Benedict, C.R. et al., Circulation, 94:690-697, 1996). Un control simpático activado no es, por lo tanto, simplemente un marcador clínico de insuficiencia cardíaca congestiva, sino que puede contribuir al empeoramiento progresivo de la enfermedad.

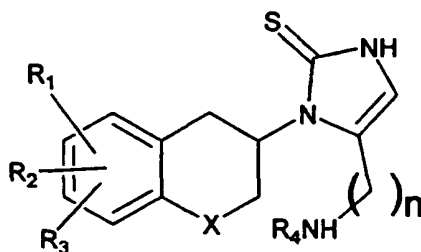
La inhibición de la función de los nervios simpáticos con antagonistas de adrenoceptores pareció ser una aproximación prometedora, sin embargo una proporción significativa de pacientes no toleran el deterioro hemodinámico inmediato que acompaña al tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes (Pfeffer, M.A. et al., N. Engl. J. Med., 334:1396-7, 1996). Una estrategia alternativa para modular directamente la función de los nervios simpáticos es reducir la biosíntesis de noradrenalina por medio de la inhibición de D $\beta$ H, la enzima responsable de la conversión de dopamina en noradrenalina en los nervios simpáticos. Esta aproximación tiene varias ventajas, que incluyen la modulación gradual en vez de la inhibición brusca del sistema simpático, y la liberación incrementada de dopamina, que puede mejorar la función renal tal como la vasodilatación renal, la diuresis y la natriuresis. Por lo tanto, los inhibidores de D $\beta$ H pueden proporcionar ventajas significativas sobre los  $\beta$ -bloqueantes convencionales.

Así, hasta ahora se ha informado de varios inhibidores de D $\beta$ H en la bibliografía. Se descubrió que los ejemplos de primera y segunda generación tales como disulfiram (Goldstein, M. et al., Life Sci., 3:763, 1964) y ditiocarbamato de dietilo (Lippmann, W. et al., Biochem. Pharmacol., 18: 2507, 1969) o ácido fusárico (Hidaka, H. Nature, 231, 1971) y las alquil tioureas o tioureas aromáticas (Johnson, G.A. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 171: 80, 1970) tenían una potencia baja, exhibían una selectividad escasa hacia D $\beta$ H y provocaban efectos secundarios tóxicos. Se descubrió que la tercera generación de inhibidores de D $\beta$ H, sin embargo, tenían una potencia mucho mayor, tal como, por ejemplo, nepicastat (RS-25560-197, Cl<sub>50</sub> 9 nM) (Stanley, W.C., et al., Br. J. Pharmacol., 121: 1803-1809, 1997), que se desarrolló hasta los primeros ensayos clínicos. Aunque estaba desprovisto de algunos de los problemas asociados a los inhibidores de D $\beta$ H de primera y segunda generación, fue muy importante el descubrimiento de que nepicastat cruzaba la barrera hematoencefálica (BHE), y por tanto era capaz de provocar efectos centrales así como periféricos, una situación que podría conducir a efectos secundarios en el SNC indeseables y potencialmente graves del fármaco. Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad clínica insatisfecha de un inhibidor de D $\beta$ H potente, atóxico y periféricamente selectivo, que se podría usar para el tratamiento de ciertos trastornos cardiovasculares. Un inhibidor de D $\beta$ H con una potencia similar o incluso mayor que nepicastat, pero desprovisto de efectos en el SNC (incapacidad de cruzar la BHE) proporcionaría una mejora significativa sobre todos los compuestos inhibidores de D $\beta$ H descritos hasta ahora en la técnica anterior.

También se describen inhibidores de dopamina- $\beta$ -hidroxilasa en el documento WO95/29165. Además, el documento WO 2004/033447 describe inhibidores de dopamina- $\beta$ -hidroxilasa que tienen una potencia elevada y un acceso al cerebro significativamente reducido, lo que da lugar a inhibidores de D $\beta$ H potentes y periféricamente selectivos.

Se han descubierto nuevos compuestos que son inhibidores potentes de dopamina- $\beta$ -hidroxilasa que tienen una potencia elevada y un acceso al cerebro significativamente reducido.

Según un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I:



I

5 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son iguales o diferentes y significan hidrógenos, halógenos, grupo alquilo, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino;  $R_4$  significa -alquilarilo o -alquilheteroarilo; X significa  $\text{CH}_2$ , átomo de oxígeno o átomo de azufre; n es 2 o 3; que incluye los enantiómeros (R) y (S) individuales o las mezclas de los enantiómeros de los mismos; y que incluye las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que el término alquilo significa cadenas de hidrocarburo, lineales o ramificadas, que contienen de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituidas con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcoxicarbonilo o hidroxicarbonilo; el término arilo significa grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, alquiloxi, halógeno o nitro; el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo; el término heteroarilo significa grupo heteroaromático.

10 En una realización preferida,  $n=2$ .

En una realización más preferida,  $X = \text{O}$ .

Preferiblemente,  $R_4$  significa  $-\text{CH}_2$ -arilo o  $-\text{CH}_2$ -heteroarilo.

En una realización, el grupo arilo de  $R_4$  está sin sustituir.

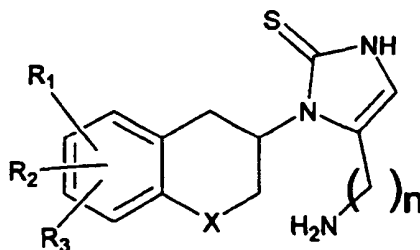
El grupo arilo de  $R_4$  puede ser preferiblemente fenilo.

15 De manera deseable, uno de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  es hidrógeno, y los otros son flúor.

El compuesto de fórmula I se puede proporcionar en forma del enantiómero (R) o (S), o en forma de una mezcla de los enantiómeros (R) y (S) en cualquier proporción, lo que incluye el racemato. El compuesto de fórmula I consiste más preferiblemente en el enantiómero R.

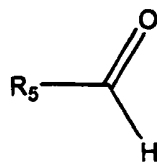
20 El compuesto se puede proporcionar de manera adecuada en forma de la sal de hidrocioruro. Sin embargo, dado el grupo amino alifático secundario, será obvio para el técnico experto que se pueden producir otras sales de ácido, y están dentro del alcance de la invención reivindicada.

25 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de los enantiómeros (R) y (S) individuales o las mezclas de enantiómeros, y las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula I como se describió anteriormente, que comprende hacer reaccionar los enantiómeros (R) o (S) individuales o las mezclas de enantiómeros de un compuesto de Fórmula III



III

en la que X,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y n tienen el mismo significado que se definió para la Fórmula I anterior, con un compuesto de fórmula IV

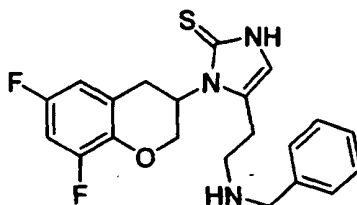


IV

en la que  $R_5$  significa arilo o heteroarilo, en la que el término arilo significa grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, alquilo, halógeno o nitro; el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo; el término heteroarilo significa grupo heteroaromático; en condiciones de alquilación reductora.

5 Las condiciones necesarias para la alquilación reductora anterior serán evidentes para los expertos en la técnica.

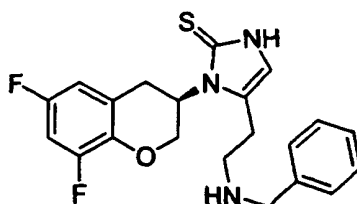
Según una realización especialmente ventajosa de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula X:



X

10 su enantiómero (R) o (S), o una mezcla del enantiómero (R) y (S), o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El compuesto de fórmula X se puede proporcionar en forma del enantiómero (R) o (S), o en forma de una mezcla de los enantiómeros (R) y (S) en cualquier proporción, lo que incluye el racemato. Preferiblemente, el compuesto de fórmula X se proporciona en forma del enantiómero R, (R)-X:



(R)-X

15 El compuesto de fórmula X (o R-(X)) se proporciona de manera adecuada en forma de la sal de hidrocloreto. Sin embargo, dado el grupo amino alifático secundario, será obvio para el técnico experto que se pueden producir otras sales de ácidos, y están dentro del alcance de la invención reivindicada.

20 El compuesto de Fórmula X se puede preparar, por ejemplo, mediante alquilación reductora tratando (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluoro-croman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona y benzaldehído en un disolvente o mezcla de disolventes, tal como, por ejemplo, metanol y diclorometano, en presencia de un agente reductor, tal como, por ejemplo, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico y similares, o hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación. Si se prefiere, después de procesar el producto bruto se puede purificar mediante cromatografía en columna con gel de sílice.

25 Según otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describió anteriormente en combinación con un vehículo farmacéuticamente eficaz.

Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describió anteriormente en combinación con un vehículo farmacéuticamente eficaz y uno o más de los compuestos seleccionados de las clases descritas más adelante.

5 En particular, los compuestos de Fórmula I o X se pueden combinar con uno o más de las siguientes clases de compuestos: diuréticos; antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos; agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos; antagonistas  $\alpha$ 1-adrenérgicos; antagonistas dobles  $\beta$ - y  $\alpha$ -adrenérgicos; bloqueantes de los canales de calcio; activadores de los canales de potasio; antiarrítmicos; inhibidores de ACE; antagonistas del receptor AT1; inhibidores de renina; agentes de disminución de lípidos, inhibidores de vasopectidasa; nitratos; antagonistas de endotelina; inhibidores de endopeptidasa neutra; vacunas anti-angiotensina; vasodilatadores; inhibidores de fosfodiesterasa; glicósidos cardíacos; antagonistas de serotonina; y agentes que actúan en el SNC.

Los diuréticos más útiles incluyen:

- (1) Diuréticos del asa, en particular, furosemida, bumetanida, ácido etacrínico, torasemida, azosemida, muzolimina, piretanida, tripamida.
- 15 (2) Diuréticos de tiazida, en particular, bendroflumetiazol, clorotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, metilclotiazida, politiazida, triclormetiazida.
- (3) Diuréticos similares a tiazida, en particular, clortalidona, indapamida, metozalona, quinetazona.
- (4) Diuréticos ahorradores de potasio, en particular, amilorida, triamtereno.
- (5) Antagonistas de aldosterona, en particular, espirolactona, canrenona, eplerenona.
- (6) Las combinaciones de los diuréticos anteriormente descritos.

20 Se puede usar más de uno de los diuréticos anteriormente mencionados.

Los antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos más útiles incluyen: timolol, metoprolol, atenolol, propranolol, bisoprolol, nebivolol. Se puede usar más de uno de los antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos anteriormente mencionados.

Los agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos más útiles incluyen: clonidina, guanabenz, guanfacina. Se puede usar más de uno de los agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos anteriormente mencionados.

25 Los antagonistas  $\alpha$ 1-adrenérgicos más útiles incluyen: prazosin, doxazosin, fentolamina. Se puede usar más de uno de los antagonistas  $\alpha$ 1-adrenérgicos anteriormente mencionados.

Los antagonistas dobles  $\beta$ - y  $\alpha$ -adrenérgicos más útiles (distintos de los mencionados en otra parte en la memoria descriptiva) incluyen: carvedilol, labetalol. Se puede usar más de uno de los antagonistas dobles  $\beta$ - y  $\alpha$ -adrenérgicos anteriormente mencionados.

30 Los activadores de los canales de potasio incluyen nicorandil.

Los bloqueantes de los canales de calcio más útiles incluyen: amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, isradipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, verapamil. Se puede usar más de uno de los bloqueantes de los canales de calcio anteriormente mencionados.

35 Los antiarrítmicos distintos de los mencionados en otra parte en la memoria descriptiva incluyen: bloqueantes de los canales de sodio tales como quinidina, procainamida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, tocainida, fenitoína, encainida, flecainida, moricizina, y propafenona; bloqueantes de los canales de potasio tales como: amiodarona, bretilio, ibutilida, dofetilida, azimilida, clofilio, tedisamil, sematilida, sotalol; y esmolol, propranolol, metoprolol. Se puede usar más de uno de los antiarrítmicos mencionados en la memoria descriptiva.

40 Los inhibidores de ACE más útiles incluyen: bencepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, imidapril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril. Se puede usar más de uno de los inhibidores de ACE anteriormente mencionados.

Los antagonistas del receptor AT1 más útiles incluyen: candesartan, irbesartan, losartan, telmisartan, valsartan, eprosartan. Se puede usar más de uno de los antagonistas del receptor AT1 anteriormente mencionados.

45 Los agentes de disminución de lípidos incluyen: estatinas tales como atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina; agentes secuestrantes de ácidos biliares tales como colestiramina, colestipol y colesvelam; inhibidores de la absorción de colesterol tales como ezetimiba; fibratos tales como fenofibrato, gemfibrozil; niacina. Se puede usar más de uno de los agentes de disminución de lípidos anteriormente mencionados.

Los nitratos más útiles incluyen los nitratos orgánicos tales como: nitrito de amilo, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, 5-mononitrato de isosorbida, tetranitrato de eritritilo. Se puede usar más de uno de los nitratos orgánicos anteriormente mencionados.

5 Los antagonistas de endotelina incluyen: bosentán, sitaxsentán. Se puede usar más de uno de los antagonistas de endotelina anteriormente mencionados.

Los vasodilatadores más útiles (distintos de los mencionados en otra parte en la memoria descriptiva) incluyen: hidralazina, minoxidil, nitroprusiato sódico, diazóxido. Se puede usar más de uno de los vasodilatadores anteriormente mencionados.

10 Los inhibidores de fosfodiesterasa más útiles incluyen: milrinona, inamrinona. Se puede usar más de uno de los inhibidores de fosfodiesterasa anteriormente mencionados.

Los glicósidos cardíacos incluyen: allocar, corramedan, digitoxina, digoxina, lanoxina, purgoxina, cedilanid-D, cristodigina, lanoxicaps. Se puede usar más de uno de los glicósidos cardíacos anteriormente mencionados.

Los antagonistas de serotonina incluyen: clozapina, loxapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, ritanserina, ketanserina, amoxapina. Se puede usar más de uno de los antagonistas de serotonina anteriormente mencionados.

15 Los agentes que actúan en el SNC distintos de los ya mencionados en otra parte en esta memoria descriptiva incluyen agonistas de imidazolina tales como moxonidina. El agente que actúa en el SNC más útil es metildopa.

Los inhibidores de renina más útiles incluyen: aliskiren, enalkiren, ditekiren, terlakiren, remikiren, zankiren, ciprokiren. Se puede usar más de uno de los inhibidores de renina anteriormente mencionados.

20 Los inhibidores de vasopectidasa más útiles incluyen: omapatrilat, sampatrilat, gemopatrilat. Se puede usar más de uno de los inhibidores de vasopectidasa anteriormente mencionados.

25 También se pueden combinar otros productos farmacéuticos usados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con los compuestos de fórmula I o X. Estos incluyen los agentes sensibilizantes al calcio; los inhibidores de la HMG CoA reductasa; antagonistas de vasopresina; antagonistas del receptor A1 de adenosina; agonistas del péptido natriurético auricular (PNA); agentes quelantes; receptor del factor de liberación de corticotropina; agonistas del péptido 1 similar a glucagón; inhibidores de la sodio/potasio ATPasa; agentes de ruptura del entrecruzamiento de productos finales de la glicosilación avanzada (AGE); inhibidores de neprilisina/enzima convertora de endotelina (NEP/ECE) mixtos; agonistas del receptor de nociceptina (ORL-1) (p.ej., alprazolam); inhibidores de la xantina oxidasa; agonistas de benzodiazepina; activadores de miosina cardíaca; inhibidores de la quimasa; potenciadores de la transcripción de la óxido nítrico sintasa endotelial (ENOS); e inhibidores de la endopeptidasa neutra tales como tiorfan.

30 La invención también prevé el uso de nepicastat con las clases de compuestos descritos anteriormente.

35 Para la preparación de composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula I o X, se mezclan vehículos inertes farmacéuticamente aceptables con los compuestos activos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables y cápsulas. Un vehículo puede ser una o más sustancias que pueden actuar también como disolventes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes o agentes desintegrantes de comprimidos; también puede ser un material de encapsulación.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica está en una forma farmacéutica unitaria, p.ej., una preparación envasada, y el envase contiene cantidades discretas de preparación tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas.

40 Las dosis se pueden variar dependiendo de la necesidad del paciente, la gravedad de la enfermedad y el compuesto particular a emplear. Por comodidad, la dosis diaria total se puede dividir y administrar en porciones a lo largo del día. Se espera de la administración más adecuada será una vez o dos veces al día. La determinación de la dosis apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia de los expertos en la técnica médica.

45 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I o fórmula X como se describió anteriormente, para el uso como medicamento.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o fórmula X como se describió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para tratar trastornos en los que una reducción de la hidroxilación de la dopamina a noradrenalina tiene un beneficio terapéutico.

50 Los compuestos de las fórmulas I o X se pueden usar también junto con uno o más compuestos seleccionados de las siguientes clases de compuestos:

5 diuréticos; antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos; agonistas  $\alpha$ 2-adrenérgicos; antagonistas  $\alpha$ 1-adrenérgicos; antagonistas dobles  $\beta$ - y  $\alpha$ -adrenérgicos; bloqueantes de los canales de calcio; activadores de los canales de potasio; antiarrítmicos; inhibidores de ACE; antagonistas del receptor AT1; inhibidores de renina; agentes de disminución de lípidos, inhibidores de vasopectidasa; nitratos; antagonistas de endotelina; inhibidores de la endopeptidasa neutra; vacunas anti-angiotensina; vasodilatadores; inhibidores de fosfodiesterasa; glicósidos cardiacos; antagonistas de serotonina; agentes que actúan en el SNC; agentes sensibilizantes al calcio; inhibidores de la HMG CoA reductasa; antagonistas de vasopresina; antagonistas del receptor A1 de adenosina; agonistas del péptido natriurético auricular (PNA); agentes quelantes; receptor del factor de liberación de corticotropina; agonistas del péptido 1 similar a glucagón; inhibidores de la sodio/potasio ATPasa; agentes de ruptura del entrecruzamiento de productos finales de la glicosilación avanzada (AGE); inhibidores de neprilisina/enzima conversora de endotelina (NEP/ECE) mixtos; agonistas del receptor de nociceptina (ORL-1) (p.ej., alprazolam); inhibidores de la xantina oxidasa; agonistas de benzodiazepina; activadores de miosina cardíaca; inhibidores de la quimasa; potenciadores de la transcripción de la óxido nítrico sintasa endotelial (ENOS); e inhibidores de la endopeptidasa neutra tales como tiorfan.

15 Tal como se usa en la presente memoria, el término tratamiento y las variaciones tales como "tratar" se refieren a cualquier régimen que puede beneficiar a un ser humano o a un animal que no es un ser humano. El tratamiento puede ser con respecto a una afección existente, o puede ser profiláctico (tratamiento preventivo). El tratamiento puede incluir efectos curativos, de alivio o profilácticos. El tratamiento con un compuesto de fórmula I o X en combinación con una de las otras clases de compuestos incluye la administración simultánea y secuencial de los dos o más fármacos.

20 Según otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o fórmula X como se describió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto que padece un trastorno de ansiedad.

25 Los trastornos de ansiedad incluyen, pero no se limitan a, trastornos de ansiedad generalizada, trastornos de ansiedad social, trastornos de estrés post-traumático, trastorno de ansiedad aguda, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos de pánico tales como ataques de pánico, y fobias tales como agorafobia, fobias sociales, fobias específicas. Los trastornos de ansiedad adicionales tratables mediante el uso de los compuestos de la presente invención se pueden hallar en las páginas 429-484 de la Asociación Psiquiátrica Americana: *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders*, 4ª edición, Revisión del Texto, Washington, DC, Asociación Psiquiátrica Americana, 2000.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o fórmula X como se describió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para tratar la migraña.

30 Según otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o fórmula X como se describió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para tratar a un sujeto que padece un trastorno cardiovascular.

35 Según otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o fórmula X como se describió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para tratar la hipertensión, o la insuficiencia cardíaca crónica o congestiva.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o fórmula X como se describió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para tratar una o más de las siguientes indicaciones: angina, arritmias, y trastornos circulatorios tales como el fenómeno de Raynaud.

40 Según otro aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o fórmula X como se describió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el uso en la inhibición de la dopamina- $\beta$ -hidroxilasa.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar trastornos de ansiedad que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o fórmula X como se describió anteriormente a un paciente que lo necesita.

45 Según otro aspecto de la invención se proporciona un método para tratar la migraña que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o fórmula X como se describió anteriormente a un paciente que lo necesita.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar trastornos cardiovasculares que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o fórmula X como se describió anteriormente a un paciente que lo necesita.

50 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar la hipertensión que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o fórmula X como se describió anteriormente a un paciente que lo necesita.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar la insuficiencia cardiaca crónica o congestiva que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o fórmula X como se describió anteriormente a un paciente que lo necesita.

5 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar una o más de las siguientes indicaciones: angina, arritmias, y trastornos circulatorios tales como el fenómeno de Raynaud, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o fórmula X como se describió anteriormente a un paciente que lo necesita.

Los métodos de tratamiento anteriormente descritos pueden comprender además la administración simultánea o secuencial de un fármaco de las siguientes clases de compuestos:

10 diuréticos; antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos; agonistas  $\alpha 2$ -adrenérgicos; antagonistas  $\alpha 1$ -adrenérgicos; antagonistas dobles  $\beta$ - y  $\alpha$ -adrenérgicos; bloqueantes de los canales de calcio; activadores de los canales de potasio; antiarrítmicos; inhibidores de ACE; antagonistas del receptor AT1; inhibidores de renina; agentes de disminución de lípidos, inhibidores de vasopeptidasa; nitratos; antagonistas de endotelina; inhibidores de la endopeptidasa neutra; vacunas anti-angiotensina; vasodilatadores; inhibidores de fosfodiesterasa; glicósidos cardiacos; antagonistas de serotonina; agentes que actúan en el SNC; agentes sensibilizantes al calcio; inhibidores de la HMG CoA reductasa; antagonistas de vasopresina; antagonistas del receptor A1 de adenosina; agonistas del péptido natriurético auricular (PNA); agentes quelantes; receptor del factor de liberación de corticotropina; agonistas del péptido 1 similar a glucagón; inhibidores de la sodio/potasio ATPasa; agentes de ruptura del entrecruzamiento de productos finales de la glicosilación avanzada (AGE); inhibidores de neprilisina/enzima convertidora de endotelina (NEP/ECE) mixtos; agonistas del receptor de nociceptina (ORL-1) (p.ej., alprazolam); inhibidores de la xantina oxidasa; agonistas de benzodiazepina; activadores de miosina cardiaca; inhibidores de la quimasa; potenciadores de la transcripción de la óxido nítrico sintasa endotelial (ENOS); e inhibidores de la endopeptidasa neutra tales como tiorfan.

25 A menos que se indique de otra manera, en esta memoria descriptiva el término alquilo (usado solo o usado en combinación con otros restos) significa cadenas de hidrocarburo, lineales o ramificadas, que contienen de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente sustituidas con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcoxicarbonilo o hidroxicarbonilo; el término arilo (usado solo o usado en combinación con otros restos) significa grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, alquiloxi, halógeno o nitro; y el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo; el término heteroarilo significa grupo heteroaromático. Además, los términos "alcoxi" y "alquiloxi" son intercambiables, a menos que se indique de otra manera.

### 30 **Materiales y Métodos**

Se obtuvieron ratones NMRI macho de Harlan-Interfauna (España) y se pusieron 10 por jaula en condiciones ambientales controladas (ciclo de luz/oscuridad de 12 h y temperatura ambiente de  $22 \pm 1$  °C). Se dio acceso a alimento y agua de grifo a voluntad, y la experimentación se llevó a cabo durante las horas diurnas.

35 En el momento = 0 h, se administró a los animales los compuestos de ensayo (véase la Figura 2) a una dosis dada o vehículo (agua) de manera oral por medio de una sonda. A las 9 h tras la dosis, los animales se sacrificaron mediante decapitación y se aisló el corazón (aurícula izquierda y ventrículo izquierdo) y el cerebro (corteza parietal), se pesaron y se almacenaron en un volumen de ácido perclórico 0,2 M durante 12 h a 4 °C en la oscuridad. Tras la incubación, se recogieron los sobrenadantes resultantes mediante la filtración centrífuga de los incubados (0,2  $\mu$ M / 10 min / ~5000 rpm, 4 °C). Los sobrenadantes se almacenaron congelados a -80 °C hasta el análisis.

40 La cuantificación de la dopamina y noradrenalina en los sobrenadantes se llevó a cabo mediante cromatografía líquida de alta presión con detección electroquímica.

### **Resultados**

Como se puede observar en la Figura 1, el compuesto de Fórmula X mostró una selectividad notable por el corazón comparado con el cerebro, en comparación con otros inhibidores de D $\beta$ H de la técnica anterior.

45 A continuación se hace referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 muestra el efecto de los compuestos ensayados sobre los niveles de noradrenalina en el corazón y en la corteza parietal; y

La Figura 2 muestra las estructuras de los compuestos ensayados.



## Ejemplos

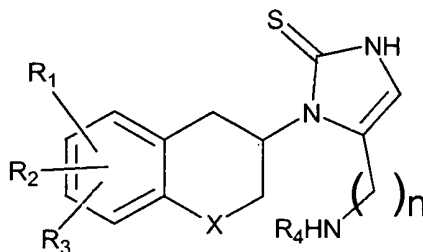
Ejemplo 1

(*R*)-5-(2-(bencilamino)etil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1H-imidazol-2(3H)-tionea.

5 A (*R*)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluorocroman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tionea (2,36 g, 7,58 mmol) y benzaldehído (0,85 ml, 8,34 mmol) en una mezcla de metanol (15 ml), y diclorometano (15 ml) se le añadió cianoborohidruro sódico (0,67 g, 10,66 mmol) a 20-25 °C por partes. La mezcla se agitó durante 64 h, se paró con HCl 1 N (12 ml) con agitación  
10 seguido de NaOH 3 N (12 ml). La mezcla se extrajo con DCM (100 ml), la fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con acetato de etilo y una mezcla de acetato de etilo con metanol (9:1) como eluyentes. Las fracciones que contenían el producto se recogieron, se evaporaron a presión reducida hasta aproximadamente 20 ml y después se enfriaron en hielo. El precipitado se recogió, se lavó con una mezcla de acetato de etilo - éter de petróleo (1:1), y se secó al aire. El rendimiento fue de 1,25 g (41%), y el producto dio un p.f. de 188-90 °C (2-propanol-DCM).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

5 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son iguales o diferentes y significan hidrógeno, halógeno, grupo alquilo, nitro, amino, alquilcarbonilamino, alquilamino o dialquilamino;  $R_4$  significa -alquil-arilo o -alquil-heteroarilo; X significa  $CH_2$ , átomo de oxígeno o átomo de azufre; n es 2 o 3; los enantiómeros (R) y (S) individuales o las mezclas de los enantiómeros de los mismos; o las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que el término alquilo significa cadenas de hidrocarburo, lineales o ramificadas, que contienen de uno a seis átomos de carbono, opcionalmente

10 sustituidas con grupos arilo, alcoxi, halógeno, alcóxicarbonilo o hidroxicarbonilo; el término arilo significa grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, alquiloxi, halógeno o nitro; el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo; el término heteroarilo significa grupo heteroaromático.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 2.

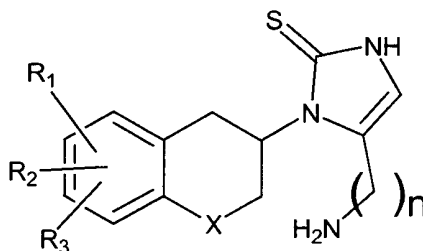
3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que X es O.

15 4. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que  $R_4$  significa  $-CH_2$ -arilo o  $-CH_2$ -heteroarilo.

5. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que el grupo arilo de  $R_4$  es fenilo.

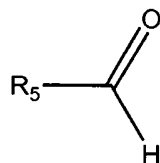
6. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que uno de  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  es hidrógeno, y los otros son flúor.

20 7. Un procedimiento para la preparación de los enantiómeros (R) y (S) individuales o las mezclas de enantiómeros, y las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de un compuesto de fórmula I como se definió en la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar los enantiómeros (R) o (S) individuales o las mezclas de enantiómeros de un compuesto de Fórmula III



III

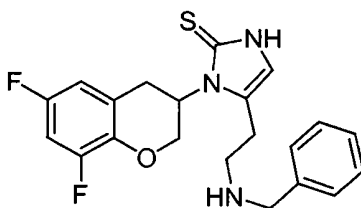
en la que X,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y n tienen el mismo significado que en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula IV



IV

en la que R<sub>5</sub> significa arilo o heteroarilo, en la que el término arilo significa grupo fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, alquiloxi, halógeno o nitro; el término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo; el término heteroarilo significa grupo heteroaromático; en condiciones de alquilación reductora.

- 5            8.        Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula X:



X

su enantiómero (R) o (S), o una mezcla del enantiómero (R) y (S), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 10           9.        Un compuesto según la reivindicación 8, en el que el compuesto es el enantiómero (R) del compuesto de Fórmula X.

10.        Un compuesto según la reivindicación 8 o 9, que comprende la sal de hidrocloreuro del compuesto de fórmula X.

- 15           11.        Un procedimiento según la reivindicación 7 para la preparación del compuesto de fórmula X de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, que comprende el tratamiento de (R)-5-(2-aminoetil)-1-(6,8-difluoro-croman-3-il)-1,3-dihidroimidazol-2-tiona y benzaldehído en condiciones de reacción de alquilación reductora.

12.        El procedimiento según la reivindicación 11, en el que la alquilación reductora se lleva a cabo en presencia de un agente reductor tal como cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico, o hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación.

- 20           13.        El procedimiento según la reivindicación 11 o 12, en el que el tratamiento tiene lugar en una mezcla de metanol y diclorometano.

14.        El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que el procedimiento incluye además una etapa de purificación.

- 25           15.        Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o 8 a 10, en combinación con un vehículo farmacéuticamente eficaz.

16.        Una composición farmacéutica según la reivindicación 15, que comprende además un compuesto seleccionado de una o más de las siguientes clases de compuestos:

- 30           diuréticos; antagonistas β-adrenérgicos; agonistas α2-adrenérgicos; antagonistas α1-adrenérgicos; antagonistas dobles β- y α-adrenérgicos; bloqueantes de los canales de calcio; activadores de los canales de potasio; antiarrítmicos; inhibidores de ACE; antagonistas del receptor AT1; inhibidores de renina; agentes de disminución de lípidos, inhibidores de vasopectidasa; nitratos; antagonistas de endotelina; inhibidores de la endopeptidasa neutra; vacunas anti-angiotensina; vasodilatadores; inhibidores de fosfodiesterasa; glicósidos cardiacos; antagonistas de serotonina; agentes que actúan en el SNC; agentes sensibilizantes al calcio; inhibidores de la HMG CoA reductasa; antagonistas de vasopresina; antagonistas del receptor A1 de adenosina; agonistas del péptido natriurético auricular (PNA); agentes quelantes; receptor del factor de liberación de corticotropina; agonistas del péptido 1 similar a glucagón; inhibidores de la sodio/potasio ATPasa; agentes de ruptura del entrecruzamiento de productos finales de la glicosilación avanzada
- 35

(AGE); inhibidores de neprilisina/enzima convertora de endotelina (NEP/ECE) mixtos; agonistas del receptor de nociceptina (ORL-1); inhibidores de la xantina oxidasa; agonistas de benzodiazepina; activadores de miosina cardiaca; inhibidores de la quimasa; potenciadores de la transcripción de la óxido nítrico sintasa endotelial (ENOS); e inhibidores de la endopeptidasa neutra.

5 17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o 8 a 10, para el uso como un medicamento.

18. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o 8 a 10, para tratar trastornos en los que la reducción de la hidroxilación de dopamina a noradrenalina tiene un beneficio terapéutico.

10 19. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o 8 a 10, para tratar a un sujeto que padece trastornos de ansiedad, migraña, trastornos cardiovasculares, hipertensión, o insuficiencia cardiaca crónica o congestiva; o para tratar una o más de las siguientes indicaciones: angina, arritmias, y trastornos circulatorios tales como el fenómeno de Raynaud.

20. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o 8 a 10, para el uso en la inhibición de la dopamina- $\beta$ -hidroxilasa.

15 21. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20, en combinación con un compuesto seleccionado de una o más de las siguientes clases de compuestos:

20 diuréticos; antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos; agonistas  $\alpha 2$ -adrenérgicos; antagonistas  $\alpha 1$ -adrenérgicos; antagonistas dobles  $\beta$ - y  $\alpha$ -adrenérgicos; bloqueantes de los canales de calcio; activadores de los canales de potasio; antiarrítmicos; inhibidores de ACE; antagonistas del receptor AT1; inhibidores de renina; agentes de disminución de lípidos, inhibidores de vasopeptidasa; nitratos; antagonistas de endotelina; inhibidores de la endopeptidasa neutra; vacunas anti-angiotensina; vasodilatadores; inhibidores de fosfodiesterasa; glicósidos cardiacos; antagonistas de serotonina; agentes que actúan en el SNC; agentes sensibilizantes al calcio; inhibidores de la HMG CoA reductasa; antagonistas de vasopresina; antagonistas del receptor A1 de adenosina; agonistas del péptido natriurético auricular (PNA); agentes quelantes; receptor del factor de liberación de corticotropina; agonistas del péptido 1 similar a glucagón; inhibidores de la sodio/potasio ATPasa; agentes de ruptura del entrecruzamiento de productos finales de la glicosilación avanzada (AGE); inhibidores de neprilisina/enzima convertora de endotelina (NEP/ECE) mixtos; agonistas del receptor de nociceptina (ORL-1); inhibidores de la xantina oxidasa; agonistas de benzodiazepina; activadores de miosina cardiaca; inhibidores de la quimasa; potenciadores de la transcripción de la óxido nítrico sintasa endotelial (ENOS); e inhibidores de la endopeptidasa neutra.

30 22. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 20 para la administración simultánea o secuencial con un compuesto seleccionado de una o más de las siguientes clases de compuestos:

35 diuréticos; antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos; agonistas  $\alpha 2$ -adrenérgicos; antagonistas  $\alpha 1$ -adrenérgicos; antagonistas dobles  $\beta$ - y  $\alpha$ -adrenérgicos; bloqueantes de los canales de calcio; activadores de los canales de potasio; antiarrítmicos; inhibidores de ACE; antagonistas del receptor AT1; inhibidores de renina; agentes de disminución de lípidos, inhibidores de vasopeptidasa; nitratos; antagonistas de endotelina; inhibidores de la endopeptidasa neutra; vacunas anti-angiotensina; vasodilatadores; inhibidores de fosfodiesterasa; glicósidos cardiacos; antagonistas de serotonina; agentes que actúan en el SNC; agentes sensibilizantes al calcio; inhibidores de la HMG CoA reductasa; antagonistas de vasopresina; antagonistas del receptor A1 de adenosina; agonistas del péptido natriurético auricular (PNA); agentes quelantes; receptor del factor de liberación de corticotropina; agonistas del péptido 1 similar a glucagón; inhibidores de la sodio/potasio ATPasa; agentes de ruptura del entrecruzamiento de productos finales de la glicosilación avanzada (AGE); inhibidores de neprilisina/enzima convertora de endotelina (NEP/ECE) mixtos; agonistas del receptor de nociceptina (ORL-1); inhibidores de la xantina oxidasa; agonistas de benzodiazepina; activadores de miosina cardiaca; inhibidores de la quimasa; potenciadores de la transcripción de la óxido nítrico sintasa endotelial (ENOS); e inhibidores de la endopeptidasa neutra.

Fig.1

Efecto de BIA 5-497, 498, 508, 1058, Nepi y 453 en el nivel de noradrenalina del corazón y corteza parietal de ratones NMRI (30 mg/kg, po, a las 9 h)

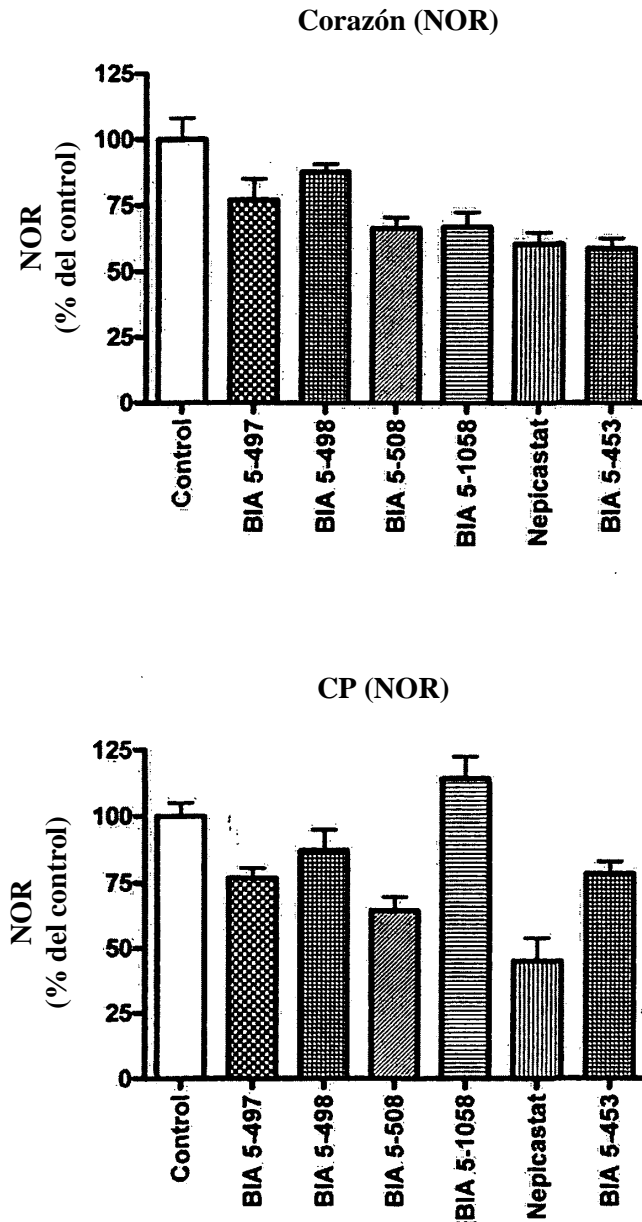
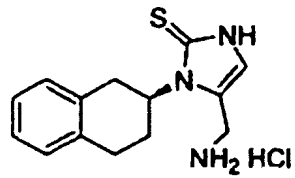
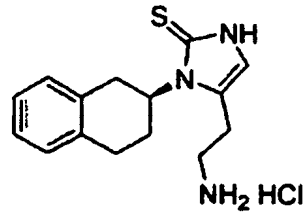


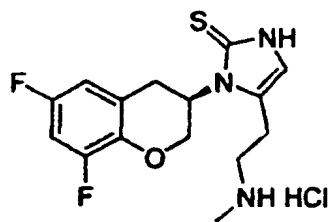
Fig.2



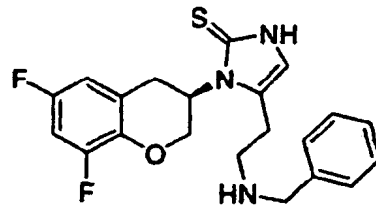
BIA 5-497



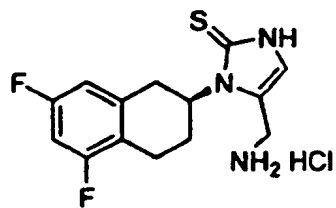
BIA 5-498



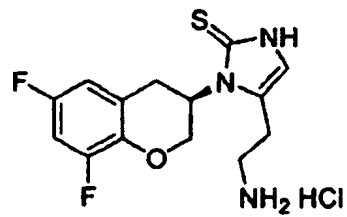
BIA 5-508



BIA 5-1058



Nepicastat



BIA 5-453