



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 061**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74 (2006.01)

C07D 295/10 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

C07D 213/61 (2006.01)

C07D 333/36 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07765492 .9**

96 Fecha de presentación : **19.06.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2046748**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.04.2009**

54

Título: **Derivados de fenilpentadienoilo y su utilización como antagonistas de PAR-1.**

30

Prioridad: **19.06.2006 FR 06 05418**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.06.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.06.2011

73

Titular/es: **PIERRE FABRE MEDICAMENT**
45, place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR

72

Inventor/es: **Pérez, Michel;**
Lamothe, Marie;
Le Grand, Bruno y
Letienne, Robert

74

Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 361 061 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

Derivados de fenilpentadienoilo y su utilización como antagonistas de PAR-1.

5 La presente invención se refiere a derivados de fenilpentadienoilo, a un procedimiento de preparación de los mismos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a la utilización de los mismos como fármacos destinados al tratamiento y/o prevención de trombosis arterial y venosa, síndromes coronarios agudos, restenosis, angina estable, trastornos del ritmo cardiaco, infarto miocárdico, hipertensión, insuficiencia cardiaca, ictus, trastornos inflamatorios, enfermedades pulmonares, enfermedades gastrointestinales, desarrollo de fibrosis en los pacientes de enfermedad hepática crónica, cáncer y enfermedades de la piel. Asimismo, la presente invención se refiere a combinaciones de los compuestos inventivos con otros agentes cardiovasculares.

10 La trombosis se considera un factor primario en la oclusión vascular, que es la causa de varias complicaciones fisiopatológicas. De esta manera, la terapia antitrombótica resulta muy importante debido a que puede reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular y los sucesos coronarios. Aunque varios tipos de moléculas han demostrado actividad antitrombótica efectiva en el ser humano, persiste la necesidad de nuevas moléculas que proporcionan ventajas en comparación con los compuestos existentes, algunos de los cuales presentan un impacto negativo sobre el tiempo de hemorragia o son acompañados por otros efectos secundarios no deseables (tales como, por ejemplo, el riesgo de úlcera con la aspirina).

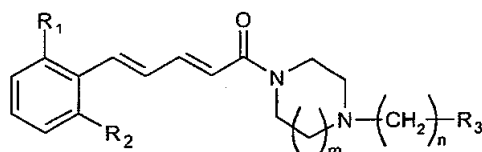
15 Recientemente se ha clonado el receptor 1 activado por proteasa (PAR-1) (Vu *et al.*, Cell 64:1057-1068, 1991) y se ha elucidado el mecanismo de acción (Coughlin *et al.*, J. Clin. Invest. 89(2):351-355, 1992). Este receptor, presente notablemente sobre la superficie de las plaquetas pero también sobre la superficie de las células endoteliales (O'Brien *et al.*, J. Biol. Chem. 275:13502-13509, 2000), células de músculo liso (Hamilton *et al.*, Br. J. Pharmacol. 130:181-188, 2000) y fibroblastos (Hung *et al.*, J. Cell. Biol. 116(3):827-832, 1992), resulta activado por la trombina y de esta manera también se denomina receptor de trombina. El extremo N-terminal de la proteína es cortado por la trombina entre la arginina 41 y la serina 42 para liberar un nuevo extremo que actuará, tras el plegamiento en el sitio activo, como un agonista de receptor (Vu *et al.*, Nature 353:674-677, 1991). Con respecto a las plaquetas, este mecanismo específico de activación del receptor PAR-1 conduce a la agregación plaquetaria mediada por trombina.

20 El bloqueo de dicha activación, por ejemplo con antagonistas de receptor PAR-1, puede inhibir la agregación plaquetaria mediada por trombina (Ahn *et al.*, Drug of the Future 26:1065-1085, 2001). El bloqueo de estos receptores puede conducir, de esta manera, al tratamiento o prevención de la trombosis (Derian *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 855-861, 2003), síndromes coronarios agudos (Ossovskaya *et al.*, Physiol. Rev. 84:579-621, 2004) y la restenosis (Maryanoff *et al.*, Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents, 13-36, 2003) y puede reducir las necrosis miocárdicas durante el infarto o la reperfusión (Steinberg *et al.*, Mol. Pharmacol. 67:2-11, 2005). A nivel pulmonar, la actividad de antagonista de PAR-1 puede prevenir determinadas enfermedades inflamatorias (Moffatt *et al.*, Curr. Op. Pharmacol., 221-229, 2004). A nivel gastrointestinal, la actividad antagonista del receptor PAR-1 puede prevenir determinadas enfermedades inflamatorias (Vergnolle *et al.*, J. Clin. Invest., 1444-1456, 2004). Los antagonistas de PAR-1 también pueden resultar de utilidad en el tratamiento de fibrosis en pacientes con enfermedad hepática crónica (Fiorucci *et al.*, Hepatology 39:365-375, 2004). También pueden resultar útiles como agentes anticáncer dado que actúan controlando la proliferación celular y las metástasis (Evan-Ram *et al.*, Nat. Med., 909-914, 1998; Boire *et al.*, Cell 120:303-313, 2005). Finalmente, los antagonistas de PAR-1 pueden resultar de interés en dermatología para tratar determinadas enfermedades de la piel (Schechter *et al.*, J. Cell. Physiol., 176:365-373, 1998; Algermissen *et al.*, Arch. Dermatol. Res. 292:488-495, 2000; Meyer-Hoffert *et al.*, Exp. Dermatol. 13:234-241, 2004).

25 La presente invención se refiere a una nueva clase de antagonistas de PAR-1 que se distinguen de los de la técnica anterior por su diferente estructura química y su notable propiedad biológica.

30 El estado de la técnica puede ilustrarse mediante las patentes JP 61 137866 y JP 61 106564, que dan a conocer, entre otros, derivados fenilpentadienoilo en todos los casos disustituidos en las posiciones 3 y 4 del grupo fenilo por grupos OH y/o alcoxi y que presentan una actividad inhibitoria de la agregación plaquetaria.

35 Los compuestos de la presente invención presentan la fórmula general (I):



I

en la que:

R₁ y R₂, idénticos o diferentes, representan: un átomo de hidrógeno o halógeno, CN o NO₂, en donde R₁ y R₂ no representan hidrógeno simultáneamente,

5 m representa 1 ó 2,

n representa 0, 1 ó 2,

10 R₃ representa: fenilo sustituido o no con uno o más residuos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo o alquilo C₁-C₆, alquilo C₂-C₆ sustituido o no con uno o más residuos seleccionados de entre halógeno o hidroxilo; cicloalquilo; piridina; tiofeno; pirrol sustituido o no con alquilo C₁-C₆; tiazol o furano;

o las sales o solvatos terapéuticamente aceptables de los mismos.

15 En las definiciones anteriores:

todas las combinaciones de sustituyentes o variables resultan posibles en la medida en que conduzcan a compuestos estables.

20 El término halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo representa cadenas de hidrocarburo alifático saturado o insaturado, lineal o ramificado, que comprenden el número especificado de átomos de carbono.

25 El término "cicloalquilo representa cadenas de hidrocarburo cíclico que comprenden entre 3 y 10 átomos de carbono.

Entre las sales terapéuticamente aceptables de compuestos de la presente invención se incluyen las sales no tóxicas convencionales de compuestos de la invención tales como las formadas a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos. A título de ejemplo, pueden mencionarse las siguientes: sales de ácido inorgánico tales como los ácidos hidroclicóric, hidrobromico, fosfórico y sulfúrico, así como sales de ácido orgánico tales como los ácidos acético, trifluoroacético, propiónico, succínico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, glutámico, benzoico, salicílico, toluenosulfónico, metanosulfónico, esteárico y láctico.

35 Estas sales pueden sintetizarse a partir de los compuestos de la invención que contienen un grupo base y ácidos correspondientes según procedimientos químicos convencionales.

Entre los solvatos terapéuticamente aceptables de compuestos de la presente invención están comprendidos los solvatos convencionales tales como las formadas durante la etapa final de preparación de compuestos de la invención como resultado de la presencia de solventes. Debido a la presencia de agua o etanol pueden citarse a título de ejemplo los solvatos.

45 Entre los compuestos de fórmula general (I) según la presente invención una clase particularmente ventajosa de compuestos son los compuestos de fórmula general (I), en la que R₁ es nitro, R₂ es hidrógeno, m es igual a 1, n es igual a 0 y R₃ es fenilo sustituido con uno o más halógenos o alquilos C₁-C₆, cicloalquilo o piridina.

Entre los compuestos de fórmula general (I) según la presente invención, una segunda clase particularmente ventajosa de compuestos corresponde a compuestos de fórmula general (I) en la que R₁ es ciano, R₂ es hidrógeno, m es igual a 1, n es igual a 0 y R₃ es fenilo sustituido con uno o más halógenos o alquilos C₁-C₆, cicloalquilo o piridina.

50 La presente invención se refiere asimismo a la preparación de compuestos de fórmula general (I) mediante los procedimientos generales descritos en los diagramas de síntesis siguientes suplementados mediante, según el caso, cualquier técnica estándar descrita en la literatura, conocidos por el experto en la materia, o presentados en la sección de experimentos.

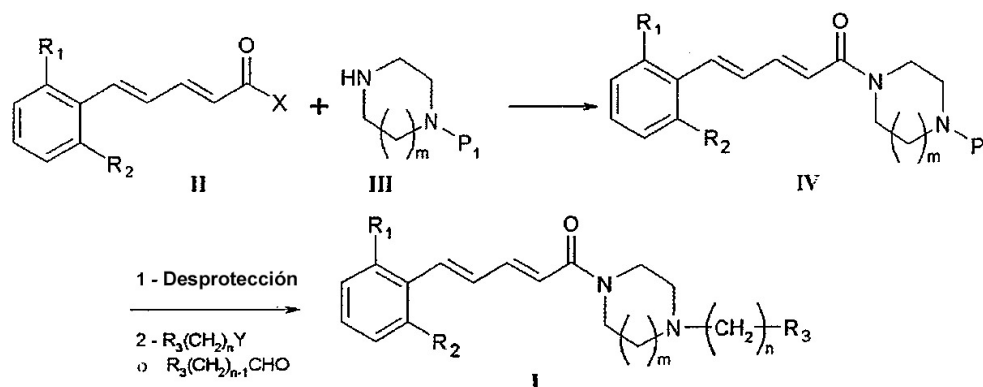


Diagrama 1

El diagrama 1 representa el primer procedimiento general que puede utilizarse para la preparación de compuestos de fórmula general (I). En las fórmulas generales anteriormente indicadas, R_1 , R_2 y R_3 se definen tal como en la descripción anterior de fórmula general (I). En el diagrama 1 anteriormente proporcionado, sin embargo, n representa 1 ó 2 únicamente, P_1 representa un grupo protector y X puede representar un grupo tal como cloro o hidroxilo. El compuesto de partida, de fórmula general (II), puede prepararse mediante procedimientos y técnicas conocidas por el experto en la materia. Un procedimiento particularmente ventajoso consiste en hacer reaccionar haluro de bencilo con trifenilfosfina en un solvente polar tal como DMF o DMSO a una temperatura de entre 20°C y 100°C para formar sal fosfonio. A continuación puede desprotonarse la sal fosfonio utilizando una base tal como NaH, por ejemplo, en un solvente tal como DMF o THF a una temperatura de entre -20°C y 40°C y después hacerse reaccionar con un aldehído α,β -insaturado que porte un éster, tal como, por ejemplo, (2E)-4-oxobut-2-enoato de etilo. El éster obtenido (mezcla de isómeros Z/E y E/E) en primer lugar se isomeriza mediante tratamiento con yodo en un solvente polar tal como acetonitrilo, rindiendo el isómero E/E exclusivamente, y después se saponifica mediante tratamiento con una base mineral tal como KOH, NaOH o LiOH en un solvente polar tal como agua, etanol o THF a una temperatura de entre 20°C y 100°C, rindiendo compuestos (II) en los que X sería hidroxilo. Un segundo procedimiento particularmente ventajoso consiste en hacer reaccionar un aldehído aromático con un fosfonato tal como 4-(dietoxifosforil)but-2-enoato de etilo en presencia de una base tal como, por ejemplo, NaH, Cs_2CO_3 o K_2CO_3 en un solvente tal como THF, diclorometano o dicloroetano a una temperatura de entre -20°C y 100°C. El éster obtenido (mezcla de isómeros Z/E y E/E) en primer lugar se isomeriza mediante tratamiento con yodo en un solvente polar tal como acetonitrilo, proporcionando el isómero E/E exclusivamente y después se saponifica mediante tratamiento con una base mineral tal como KOH, NaOH o LiOH en un solvente polar tal como agua, etanol o THF a una temperatura de entre 20°C y 100°C, rindiendo compuestos (II) en los que X sería, de esta manera, hidroxilo. Un tercer procedimiento particularmente ventajoso consiste en hacer reaccionar un aldehído aromático α,β -insaturado con etil(dietoxifosforil)acetato en presencia de una base tal como, por ejemplo, NaH, Cs_2CO_3 o K_2CO_3 en un solvente tal como THF, diclorometano o dicloroetano a una temperatura de entre -20°C y 100°C. El éster obtenido puede saponificarse mediante tratamiento con una base mineral tal como KOH, NaOH o LiOH en un solvente tal como agua, etanol o THF a una temperatura de entre 20°C y 100°C, rindiendo compuestos (II) en los que X sería, de esta manera, hidroxilo. Un cuarto procedimiento particularmente ventajoso consiste en hacer reaccionar un aromático que porta un halógeno, tal como bromo o yodo, con un éster (E)-penta-2,4-dienoílico, tal como (E)-penta-2,4-dienoato éster de metilo o de etilo, en presencia de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio, una fosfina tal como tri-*o*-tolilfosfina o trifenilfosfina, en presencia de una base tal como, por ejemplo, Et_3N o $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, en un reactor abierto o sellado, sin un solvente o con un solvente tal como DMF, DMSO o DMA a una temperatura de entre 20°C y 120°C. El éster obtenido de esta manera (principalmente el isómero E/E) puede saponificarse mediante tratamiento con una base mineral tal como KOH, NaOH o LiOH en un solvente tal como agua, etanol o THF a una temperatura de entre 20°C y 100°C, rindiendo compuestos (II) en los que X sería, de esta manera, hidroxilo. En este caso, la primera etapa es una reacción de condensación entre el ácido carboxílico (II) y la amina (III). Esta reacción puede llevarse a cabo mediante procedimientos y técnicas conocidas por el experto en la materia. Un procedimiento particularmente ventajoso consiste en hacer reaccionar dichas dos entidades en presencia de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (EDC), 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazín-4(3H)-ona y una amina terciaria tal como diisopropiletilamina en un solvente aprótico polar tal como diclorometano a una temperatura de entre -15°C y 40°C. El ácido carboxílico también puede transformarse en cloruro de ácido (X en este caso corresponde a cloro) mediante tratamiento con un reactivo tal como cloruro de tionilo a una temperatura de entre 20°C y 100°C. En este caso, la primera etapa consiste en la reacción entre un cloruro de ácido y una amina. Esta reacción puede llevarse a cabo mediante procedimientos y técnicas conocidas por el experto en la materia. Un procedimiento particularmente ventajoso consiste en hacer reaccionar las dos entidades en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como, por ejemplo, Et_3N , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, piridina, NaH, Cs_2CO_3 o K_2CO_3 en un solvente tal como THF, diclorometano, DMF o DMSO a una temperatura de entre -20°C y 100°C.

Tras la desprotección del producto intermedio (IV) mediante procedimientos y técnicas conocidos por el experto en la materia ("Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, John Wiley & Sons, 1981, y "Protecting Groups", P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994), el producto intermedio obtenido puede reaccionar con un reactivo de fórmula $R_3(CH_2)_n$, en la que Y representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, Cl, Br, I, OSO_2CH_3 , OSO_2CF_3 u O-tosilo.

En este caso, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como, por ejemplo, Et_3N , iPr_2NEt , NaH , Cs_2CO_3 o K_2CO_3 capaz de ser soportado sobre una resina tal como PS-DIEA o MP-carbonato, en un solvente anhidro polar tal como diclorometano, THF, DMF o DMSO, a una temperatura de entre $-20^\circ C$ y $100^\circ C$.

Otro procedimiento de preparación consiste en llevar a cabo una reacción de aminación reductora utilizando un aldehído de fórmula $R_3-(CH_2)_{n-1}-CHO$ en la que R_3 y n son tal como se ha definido anteriormente, con la amina desprotegida de fórmula general (IV) y un agente reductor tal como $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ o $NaBH(OAc)_3$ que puede ser soportado sobre una resina tal como MP- BH_3CN en un solvente polar tal como 1,2-dicloroetano, diclorometano, THF, DMF o MeOH, a un pH que puede controlarse mediante la adición de un ácido tal como ácido acético, a una temperatura de entre $-20^\circ C$ y $100^\circ C$.

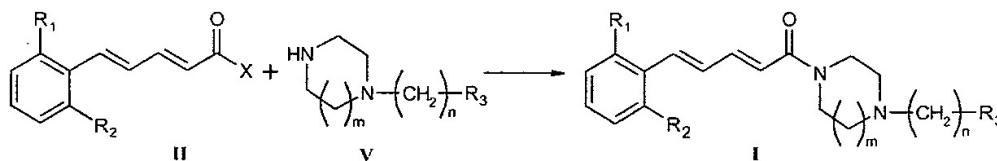


Diagrama 2

El diagrama 2 ilustra el segundo procedimiento general que puede utilizarse para la preparación de compuestos de fórmula general (I). En las fórmulas generales anteriormente proporcionadas, R_1 , R_2 , R_3 y n son tal como se define en la descripción de fórmula general (I). X puede representar un grupo tal como cloro o hidroxilo. El compuesto de partida, de fórmula general (II), puede prepararse mediante procedimientos y técnicas conocidas por el experto en la materia, en particular aquéllas descritas anteriormente. En el caso de que X sea cloro, la síntesis consiste de la reacción entre un cloruro de ácido y una amina. Esta reacción puede llevarse a cabo mediante procedimientos y técnicas conocidos por el experto en la materia. Un procedimiento particularmente ventajoso consiste en hacer reaccionar las dos entidades en presencia de una base orgánica o inorgánica tal como, por ejemplo, Et_3N , iPr_2NEt , piridina, NaH , Cs_2CO_3 o K_2CO_3 en un solvente tal como THF, diclorometano, DMF o DMSO a una temperatura de entre $-20^\circ C$ y $100^\circ C$.

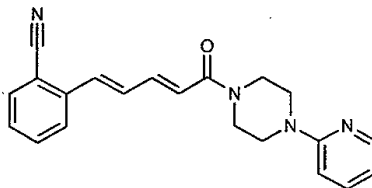
En el caso de que X sea hidroxilo, la síntesis consiste en la condensación entre el ácido carboxílico (II) y la amina (V). La reacción puede llevarse a cabo mediante procedimientos y técnicas conocidas por el experto en la materia. Un procedimiento particularmente ventajoso consiste en condensar un ácido carboxílico de fórmula general (II) con una amina de fórmula general (III) en presencia de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (ECD), 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona y una amina terciaria tal como diisopropiletilamina, en un solvente aprótico polar tal como diclorometano, a una temperatura de entre $-15^\circ C$ y $40^\circ C$.

En el caso de que se desee aislar un compuesto de fórmula general (I) que contiene por lo menos una funcionalidad base en estado de sal mediante la adición de un ácido, puede conseguirse dicho resultado mediante tratamiento de la base libre de fórmula general (I) (en la que se encuentra presente por lo menos una funcionalidad base) con un ácido adecuado, preferentemente en una cantidad equivalente.

Los ejemplos siguientes se proporcionan a título ilustrativo de la invención y no limitativo de su alcance.

Ejemplo 1

2[5-Oxo-5-(4-piridin-2-il-piperazin-1-il)-penta-1,3-dienil]-benzonitrilo



Ejemplo 1A: 5-(2-ciano-fenil)-penta-2,4-dienoato de etilo

Se trató 2-bromometil-benzonitrilo (3 g, 15,3 mmoles) en solución en DMF (50 ml) a $80^\circ C$ con trifetilfosfina (4,42 g, 16,83 mmoles). Tras 3 horas de agitación, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadieron hidruro sódico (al 60% en aceite) (673 mg, 16,83 mmoles) y 4-oxo-but-2-enoato de etilo (2,16 g, 16,83 mmoles). Tras 16 horas de agitación a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla a sequedad, se introdujo en acetato de etilo y se

lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El jarabe obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de sílice y se eluyó con una mezcla 9/1 de EDP/AcOEt. Se aisló el producto 1A en forma de un jarabe amarillo (2,73 g, 71%) de isómeros E/E y Z/E.

5 Espectro de masas (ESI⁺): m/z 228 (M+H⁺).

Ejemplo 1B: (2E,4E)-5(2-ciano-fenil)-penta-2,4-dienoato de etilo

10 Se trató el compuesto 1A (2,34 g, 10,3 mmoles) en solución en acetonitrilo (14 ml) a temperatura ambiente con yodo (15,0 mg, 0,06 mmoles). Tras 3 horas de agitación, la mezcla se evaporó a sequedad, se introdujo en diclorometano y se lavó con una solución de Na_2SO_3 (0,01 M). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. Se aisló el producto 1B en forma de un sólido (2,26 g, 97%) y se utilizó sin modificación para la etapa siguiente.

15 RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm): 1,25 (t, 3H); 4,16 (q, 2H); 6,21 (d, 1H); 7,34 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,74 (t, 1H), 7,87 (d, 1H).

Ejemplo 1C: ácido 5-(2-ciano-fenil)-penta-2,4-dienoico

20 Se trató el compuesto 1B (2,0 g, 8,82 mmoles) en solución en etanol (50 ml) con potasa 1 N (13,2 ml, 13,2 mmoles). Tras 1,5 horas de agitación bajo reflujo, la mezcla se evaporó a sequedad, se introdujo en agua y se trató con HCl 1 N hasta pH ácido. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó bajo vacío, rindiendo producto puro 1C (1,63 g, 93%).

25 Espectro de masas (ESI⁻): m/z 198 (M-H⁻).

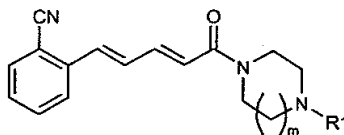
Ejemplo 1: 2-[5-oxo-5-(4-piridín-2-il-piperazín-1-il)-penta-1,3-dienil]-benzonitrilo

30 Se trató ácido 1C (700 mg, 3,51 mmoles) en solución en diclorometano (10 ml) en presencia de diisopropilamina (DIEA) (1,2 ml, 7,02 mmoles), a temperatura ambiente, con hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (807 mg, 4,21 mmoles), 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazín-4(3H)-ona (HOOBT) (686 mg, 4,21 mmoles) y después 1-piridín-2-il-piperazina (642 μ moles, 4,21 mmoles). Tras 16 horas de agitación, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato sódico 1 N y agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad. El jarabe obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de sílice y se eluyó con una mezcla 1/2 de éter de petróleo/AcOEt. Se aisló el producto 1 en forma de un sólido amarillo (910 mg, 75%). Este producto se introdujo en acetato de etilo y se salificó a continuación mediante la adición de una solución de HCl en éter, produciendo el hidrocloreuro correspondiente en forma de un sólido amarillo (1,04 g).

40 RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm): 3,81 (s amplio, 8H); 6,94 (m, 2H); 7,18 (m, 1H); 7,38 (m, 3H); 7,51 (t, 1H); 7,74 (t, 1H); 7,86 (d, 1H); 7,91 (d, 1H); 7,96 (t, 1H); 8,06 (d, 1H).
Espectro de masas (ESI⁺): m/z 345 (M+H⁺).

Ejemplos 2 a 8

45 Se sintetizaron los compuestos 2 a 8 a partir del producto intermedio 1C y las aminas correspondientes bajo las condiciones descritas para la preparación del compuesto 1.



Ejemplo	m	R1	Nombre del compuesto	Espectro de masas (M+H) ⁺
2	1	Ciclopentilo	2-[5-(4-Ciclopentil-piperazín-1-il)-5-oxo-penta-1,3-dienil]-benzonitrilo	336
3	1	Ciclohexilo	2-[5-(4-ciclohexil-piperazín-1-il)-5-oxo-penta-1,3-dienil]-benzonitrilo	350
4	1	3-Cl-propilo	2-[5-[4-(3-cloro-propil)-piperazín-1-il]-5-oxo-penta-1,3-dienil]-benzonitrilo	344
5	1	3-Cl-fenilo	2-[5-[4-(3-cloro-fenil)-piperazín-1-il]-5-oxo-penta-1,3-dienil]-benzonitrilo	378
6	1	2-OH-fenilo	2-[5-[4-(2-hidroxi-fenil)-piperazín-1-il]-5-oxo-penta-1,3-dienil]-benzonitrilo	360
7	2	2,4-diMe-bencilo	2-[5-[4-(2,4-dimetil-bencil)-[1,4]diazepán-1-il]-5-oxo-penta-1,3-dienil]-benzonitrilo	400

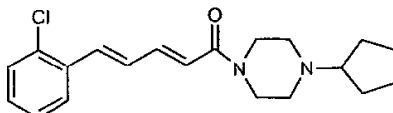
(Continuación)

Ejemplo	m	R1	Nombre del compuesto	Espectro de masas (M+H) ⁺
8	2	2-Me-bencilo	2-{5-[4-(2-metil-bencil)-[1,4]diazepán-1-il]-5-oxo-penta-1,3-dienil}-benzonitrilo	386

Ejemplo 9

5

5-(2-Cloro-fenil)-1-(4-ciclopentil-piperazín-1-il)-penta-2,4-dien-1-ona

**Ejemplo 9A: 5-(2-cloro-fenil)-penta-2,4-dienoato de etilo**

Se trató 4-(dietoxi-fosforil)-but-2-enoato de etilo (3,92 g, 15,65 mmoles) en solución en THF (70 ml) a 0°C con hidruro sódico (al 60% en aceite) (630 mg, 15,7 mmoles). Tras 30 minutos de agitación a 0°C, se añadió 2-clorobenzaldehído (2,0 g, 14,22 mmoles) y la mezcla se agitó a una temperatura de entre 0°C y la temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se evaporó la mezcla a sequedad, se introdujo en AcOEt y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El jarabe obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de sílice y se eluyó con una mezcla 2/1 de EDP/CH₂Cl₂. Se aisló el producto 9A en forma de un aceite amarillo (1,1 g, 33%).

Ejemplo 9B: ácido 5-(2-cloro-fenil)-penta-2,4-dienoico

Se trató el compuesto 9A (2,1 g, 8,87 mmoles) en solución en THF (20 ml) con una solución 1 N de LiOH (35 ml, 35,4 mmoles). Tras 2 horas de agitación a temperatura ambiente y 1 hora de reflujo, la mezcla se evaporó a sequedad, se introdujo en agua y se tartó con HCl 4 N hasta pH ácido. Se filtró el precipitado formado, se lavó con agua y después se secó bajo vacío, rindiendo el producto puro 9B (1,70 g, 92%).

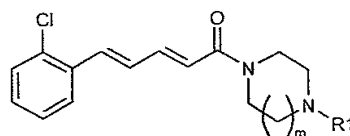
Espectro de masas (ES⁻): m/z 207 (M-H⁻).**Ejemplo 9: 5-(2-cloro-fenil)-1-(4-ciclopentil-piperazín-1-il)-penta-2,4-dien-1-ona**

30

Se preparó el compuesto 9 a partir del producto intermedio 9B (67,0 mg, 0,32 mmoles) y ciclopentilpiperazina (101,3 mg, 0,45 mmoles) según las condiciones descritas para la preparación del compuesto 1 a partir de 1C. Se aisló el producto puro en forma de hidrocloreuro (99 mg, 81%).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z 345 (M+H⁺).**Ejemplos 10 a 15**

Se sintetizaron los compuestos 10 a 15 a partir del producto intermedio 9B y las aminas correspondientes según las condiciones descritas para la preparación del compuesto 1 a partir de 1C.



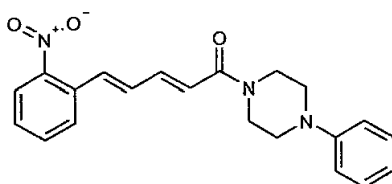
Ejemplo	m	R1	Nombre del compuesto	Espectro de masas (M+H) ⁺
10	1	Ciclohexilo	5-(2-Cloro-fenil)-1-(4-ciclohexil-piperazín-1-il)-penta-2,4-dien-1-ona	359
11	1	Cicloheptilo	5-(2-Cloro-fenil)-1-(4-cicloheptil-piperazín-1-il)-penta-2,4-dien-1-ona	373
12	1	3-Cl-propilo	5-(2-Cloro-fenil)-1-[4-(3-cloropropil)-piperazín-1-il]-penta-2,4-dien-1-ona	353
13	1	2-Piridina	5-(2-Cloro-fenil)-1-(4-piridín-2-il-piperazín-1-il)-penta-2,4-dien-1-ona	354

(Continuación)

Ejemplo	m	R1	Nombre del compuesto	Espectro de masas (M+H) ⁺
14	2	2-Me-bencilo	5-(2-Cloro-fenil)-1-[4-(2-metil-bencil)-[1,4]-diazepan-1-il]-penta-2,4-dien-1-ona	395
15	2	2F-bencilo	5-(2-Cloro-fenil)-1-[4-(2-fluorobencil)-[1,4]-diazepán-1-il]-penta-2,4-dien-1-ona	399

Ejemplo 16

5

5-(2-Nitro-fenil)-1-(4-fenil-piperazín-1-il)-penta-2,4-dien-1-ona**Ejemplo 16A: 5-(2-nitro-fenil)-penta-2,4-dienoato de etilo**

Se trató 3-(2-nitro-fenil)-propenal (4,0 g, 22,5 mmoles) en solución en tolueno (67 ml) con (trifenilfosforanil)-acetato de etilo (8,25 g, 23,7 mmoles). Tras 2 días de agitación a reflujo, la mezcla se evaporó a sequedad, se purificó mediante cromatografía de columna de sílice y se eluyó con una mezcla 2/1 de EDP/AcOEt. Se aisló el producto 16A en forma de un sólido amarillo (4,96 g, 90%).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm): 1,24 (t, 3H); 4,16 (q, 2H); 6,19 (d, 1H); 7,17 (dd, 1H); 7,35 (d, 1H); 7,45 (dd, 1H); 7,59 (t, 1H); 7,77 (t, 1H); 7,89 (d, 1H); 8,00 (d, 1H).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z 248 (M+H⁺).

Ejemplo 16B: ácido 5-(2-nitro-fenil)-penta-2,4-dienoico

Se saponificó el producto intermedio 16A (2,59 g, 10,5 mmoles) según las condiciones descritas para la preparación del compuesto 1C a partir de 1B. Se aisló el producto puro en forma de un sólido blanco (2,27 g, 99%).

Espectro de masas (ESI⁻): m/z 218 (M-H⁻).

Ejemplo 16: 5-(2-nitro-fenil)-1-(4-fenil-piperazín-1-il)-penta-2,4-dien-1-ona

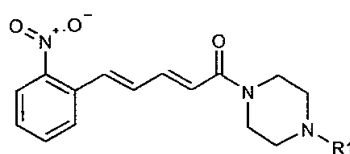
Se preparó el compuesto 16 a partir de producto intermedio 16B (404 mg, 1,84 mmoles) y fenilpiperazina (415 μl, 2,20 mmoles) según las condiciones descritas para la preparación del compuesto 1 a partir de 1C. El producto puro se aisló en forma de hidrocloreto (621 mg, 87%).

RMN ¹H, DMSO-d₆ (ppm): 3,29 (s amplio, 4H); 3,82 (s amplio, 4H); 6,94 (d, 1H); 7,00 (t, 1H); 7,20 (m, 4H); 7,32 (m, 3H); 7,57 (t, 1H); 7,75 (t, 1H); 7,87 (d, 1H); 7,99 (d, 1H).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z 364 (M+H⁺).

Ejemplos 17 a 26

Se sintetizaron los compuestos 17 a 26 a partir del producto intermedio 16B y las aminas correspondientes según las condiciones descritas para la preparación de compuesto 1 a partir de 1C.

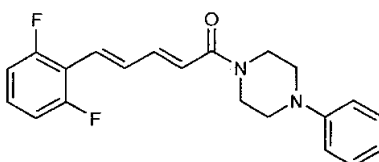


45

Ejemplo	R1	Nombre del compuesto	Espectro de masas (M+H) ⁺
17	Ciclohexilo	1-(4-Ciclohexil-piperazín-1-il)-5-(2-nitro-fenil)-penta-2,4-dien-1-ona	370
18	Ciclopentilo	1-(4-Ciclohexil-piperazín-1-il)-5-(2-nitrofenil)-penta-2,4-dien-1-ona	356
19	4-F-fenil	1-[4-(4-Fluoro-fenil)-piperazín-1-il]-5-(2-nitro-fenil)-penta-2,4-dien-1-ona	382
20	3-Cl-propil	1-[4-(3-Cloro-propil)-piperazín-1-il]-5-(2-nitro-fenil)-penta-2,4-dien-1-ona	364
21	2-piridina	5-(2-Nitro -fenil)-1-[4-piridin-2-il-piperazín-1-il]-penta-2,4-dien-1-ona	365
22	Ciclopentil-metil	1-(4-Ciclopentilmetil-piperazín-1-il)-5-(2-nitro-fenil)-penta-2,4-dien-1-ona	370
23	Tiofén-3-metilo	5-(2-Nitro-fenil)-1-(4-tiofén-3-ilmetil-piperazín-1-il)-penta-2,4-dien-1-ona	384
24	4-F-bencilo	1-[4-(4-Fluoro-bencil)-piperazín-1-il]-5-(2-nitro-fenil)-penta-2,4-dien-1-ona	396
25	Butilo	1-(4-Butil-piperazín-1-il)-5-(2-nitrofenil)-penta-2,4-dien-1-ona	344
26	3-Cl-fenilo	1-[4-(3-Cloro-fenil)-piperazín-1-il]-5-(2-nitro-fenil)-penta-2,4-dien-1-ona	398

Ejemplo 27:**5-(2,6-Difluoro-fenil)-1-(4-fenil-piperazín-1-il)-penta-2,4-dien-1-ona**

5

**Ejemplo 27A: 5-(2,6-difluoro-fenil)-penta-2,4-dienoato de etilo**

10 Se trató (dietoxi-fosforil)-acetato de etilo (3,72 ml, 18,7 mmoles) en solución en THF (114 ml) con hidruro sódico (al 60% en aceite) (819 mg, 20,4 mmoles) a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación, se añadió 3-(2,6-difluoro-fenil)-propenal (2,87 g, 17,0 mmoles) en solución en THF (29 ml) gota a gota. Tras 3 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se evaporó a sequedad, se vertió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El sólido amarillo obtenido se utilizó directamente en la reacción siguiente.

15

Ejemplo 27B: ácido 5-(2,6-difluoro-fenil)-penta-2,4-dienoico

20 Se saponificó el producto intermedio 27B (3,28 g, 13,76 mmoles) según las condiciones descritas para la preparación del compuesto 1C a partir de 1B. Se aisló el producto puro en forma de un sólido beis (2,56 g, 88%).

20

Espectro de masas (ESI⁻): m/z 209 (M-H⁻).

Ejemplo 27: 5-(2,6-difluoro-fenil)-1-(4-fenil-piperazín-1-il)-penta-2,4-dien-1-ona

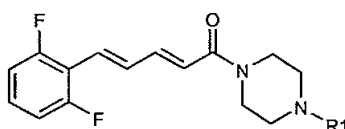
25

Se preparó el compuesto 27 a partir del producto intermedio 27B (60 mg, 0,285 mmoles) y fenilpiperazina (68,1 μl, 0,342 mmoles) según las condiciones descritas para la preparación del compuesto 1 a partir de 1C. El producto puro se aisló en forma de unos polvos de color beis (72 mg, 79%).

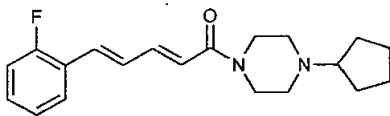
30 Espectro de masas (ESI⁺): m/z 355 (M+H⁺).

Ejemplos 28 a 31

35 Se sintetizaron los compuestos 28 a 31 a partir del producto intermedio 27B y las aminas correspondientes según las condiciones descritas para la preparación del compuesto 1 a partir de 1C.



Ejemplo	R1	Nombre de compuesto	Espectro de masas (M+H) ⁺
28	Ciclohexilo	1-(4-Ciclohexil-piperazín-1-il)-5-(2,6-difluorofenil)-penta-2,4-dien-1-ona	361
29	3-Cl-propilo	1-[4-(3-cloro-propil)-piperazín-1-il]-5-(2,6-difluoro-fenil)-penta-2,4-dien-1-ona	355
30	Ciclopentilo	1-(4-Ciclopentil-piperazín-1-il)-5-(2,6-difluorofenil)-penta-2,4-dien-1-ona	347
31	4-F-bencilo	5-(2,6-difluoro-fenil)-1-[4-(4-fluoro-bencil)-piperazín-1-il]-penta-2,4-dien-1-ona	387

Ejemplo 32**1-(4-Ciclopentil-piperazín-1-il)-5-(2-fluoro-fenil)-penta-2,4-dien-1-ona**

5

Ejemplo 32A: 5-(2-fluoro-fenil)-penta-2,4-dienoato de etilo

10 Se preparó el producto intermedio 32A a partir de 3-(2-difluoro-fenil)-propenal y (dietoxi-fosforil)acetato de etilo según las condiciones descritas para la preparación del compuesto 27A.

Espectro de masas (ESI⁺): m/z 221 (M+H⁺).

Ejemplo 32B: ácido 5-(2-fluoro-fenil)-penta-2,4-dienoico

15 Se preparó el producto intermedio 32B a partir del compuesto 32A según las condiciones descritas para la preparación del compuesto 27B.

Espectro de masas (ESI⁻): m/z 191 (M-H⁻).

20

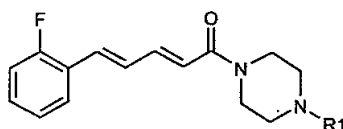
Ejemplo 32: 1-(4-ciclopentil-piperazín-1-il)-5-(2-fluorofenil)-penta-2,4-dien-1-ona

25 Se preparó el compuesto 32 a partir del producto intermedio 32B (100,0 mg, 0,52 mmoles) y ciclopentil-piperazina (165,3 mg, 0,73 mmoles) según las condiciones descritas para la preparación del compuesto 1 a partir de 1C. Se aisló el producto puro en forma de polvos blancos (122 mg, 64%).

Espectro de masas (ESI⁺): m/z 329 (M+H⁺).

Ejemplos 33 a 36

30 Se sintetizaron los compuestos 33 a 36 a partir del producto intermedio 32B y las aminas correspondientes según las condiciones descritas para la preparación del compuesto 1 a partir de 1C.



35

Ejemplo	R1	Nombre del compuesto	Espectro de masas (M+H) ⁺
33	Ciclohexilo	1-(4-ciclohexil-piperazín-1-il)-5-(2-fluorofenil)-penta-2,4-dien-1-ona	343
34	2-Piridina	5-(2-fluoro-feni)-1-(4-piridín-2-il-piperazín-1-il)-penta-2,4-dien-1-ona	338
35	Fenilo	5-(2-fluoro-fenil)-1-(4-fenil-piperazín-1-il)-penta-2,4-dien-1-ona	337
36	3-Cl-propilo	1-[4-(3-cloro-propil)-piperazín-1-il]-5-(2-fluoro-fenil)-penta-2,4-dien-1-ona	337

Los derivados de la presente invención son antagonistas del receptor PAR-1, tal como demuestran los resultado de los modelos descritos a continuación.

40 En una diversidad de tipos celular, la activación de los receptores PAR-1 por el péptido SFLLR (un agonista selectivo de PAR-1) desencadena una cascada de señales intracelulares que conduce a la liberación de calcio por parte del retículo endoplasmático. Las células de ovario de hámster chino (CHO) expresan constitutivamente el receptor PAR-1. En esta línea celular, la liberación de calcio tras la activación del receptor por parte de SFLLR se mide mediante una técnica fluorimétrica (lector de placas de imágenes fluorimétricas, o FLIPR) utilizando una sonda selectiva para el calcio (Fluo-3AM). La emisión de fluorescencia es farmacológicamente proporcional a la eficiencia del agonista de PAR-1 y a su concentración. Los compuestos indicados en la presente invención han demostrado que pueden antagonizar los receptores PAR-1 y de esta manera reducir la liberación de calcio inducida por el agonista.

45

Materiales:

Medio de cultivo: F-12 de Ham (Ham R.G., Proc. Nat. Acad. Sci. 53:288, 1965) suplementado con suero de feto bovino al 10% y antibiótico (probenicida, 2,5 mM).

5

Sonda fluorescente: Fluo-3AM (4 μ M; Teflabs, Austin, Texas, USA).

Agonista: SFLLR-NH₂ (serina, fenilalanina, leucina, leucina, arginina).

10 Procedimientos: las células CHO se inoculan en placas de 96 pocillos (60.000 células por pocillo) en presencia de 200 μ l de medio de cultivo durante 24 horas. Las células se incubaron con la sonda fluorescente de calcio durante 1 hora a 37°C. A continuación, se lavaron las células 10 minutos antes de medir la señal. Se inyectó a continuación el antagonista de PAR-1 (0,01 μ M a 10 μ M). Las placas se introdujeron en el FLIPR (Molecular Devices, Reino Unido) para medir la fluorescencia de calcio a dos longitudes de onda (488 nm y 540 nm; Sullivan *et al.*, Calcium Signaling Protocols, 125-136, 1999). Las mediciones se realizaron durante 5 minutos antes de añadir el antagonista y durante 15 10 minutos después de la administración. Se midió la fluorescencia máxima menos la fluorescencia de línea base en 4 pocillos diferentes. El ensayo se llevó a cabo por duplicado. Bajo estas condiciones, se identificaron los derivados de la presente invención como antagonistas del receptor PAR-1 (antagonismo >60% de la señal de calcio a una concentración de 10 μ M). Las curvas de dosis-respuesta (0,01 μ M a 32 μ M) obtenidas con el agonista de SFLLR permitieron determinar la concentración efectiva que inducía 50% del efecto máximo (EC₅₀). Se calcularon las potencias (pA2) de algunos de los antagonistas de PAR-1 descritos en la presente invención utilizando el procedimiento de Arunlakshana y Schild (Brit. J. Pharmacol. 14:48-58, 1959) a partir de los cambios de EC₅₀ observados a las tres concentraciones.

25 Resultados:

Los ejemplos siguientes, seleccionados de entre los compuestos de la presente invención, ilustran la capacidad completamente inesperada de estos compuestos de antagonizar los receptores PAR-1.

Ejemplo	pA2
1	6,5
2	6,63
9	6,64
16	7,23
18	7,16
21	7,11

30

Se han demostrado actividades *in vivo* de antiagregación plaquetaria y antitrombótica de los antagonistas de PAR-1 en un modelo de cobaya de la trombosis arterial, que presenta una tensión de fricción hemodinámica muy elevada. En un lecho vascular, una lesión endotelial provoca la formación intravascular de un trombo rico en plaquetas que gradualmente ocluirá la totalidad del lumen del vaso. El proceso de agregación plaquetaria resulta fuertemente 35 activado por la trombina a través de los receptores PAR-1. Los compuestos indicados en la presente invención han demostrado que pueden antagonizar los receptores PAR-1 y de esta manera retrasar la formación de trombos.

Materiales:

40 Los estudios se realizaron utilizando cobayas (receptores PAR-1 similares a los del hombre). La irradiación por medio de una luz láser verde en presencia de un agente fotosensibilizador (rosa Bengal administrada intravenosamente) daña el endotelio de la carótida. El caudal en la carótida se cuantificó utilizando una sonda de flujo Transonic. Se midió el tiempo necesario para ocluir completamente la carótida (caudal de 0).

45 Procedimientos:

Tras anestesiar el material (60 mg/kg de pentobarbital), la arteria carótida se sometió a una resección de 5 mm y se situó el láser a 4 mm en la parte superior de la arteria. Una sonda de flujo situada más arriba medía el tiempo de oclusión. Se administró rosa Bengal (20 mg/kg) por vía intravenosa y se irradió el vaso a una longitud de onda de 514 nm (durante 3 minutos). Se administraron antagonistas de PAR-1 por vía intravenosa utilizando un bolo (durante 50 2 minutos inmediatamente antes de la administración de rosa Bengal), seguido de una perfusión de 15 minutos iniciada al activar el láser.

Resultados:

55

Se ha demostrado que determinados compuestos indicados en la presente invención pueden, tras su administración por vía intravenosa a una dosis de entre 0,16 mg/kg y 2,5 mg/kg, retrasar el tiempo antes de que se forme un trombo de entre 10% y 90% en comparación con animales que reciben sólo vehículo.

Los derivados según la invención también resultan útiles en el tratamiento de la fibrilación auricular.

En el caso de la sobrecarga de volumen de la cavidad cardíaca posterior al infarto, se dilatan las aurículas derecha e izquierda, constituyendo de esta manera el sustrato para la génesis de la fibrilación auricular. La perturbación de la hemostasis de la cavidad de la aurícula dilatada de un paciente que sufre fibrilación auricular conduce a una concentración anormal de trombina. Se ha demostrado que esta acumulación de trombina es responsable de una regulación positiva de PAR-1 que puede desencadenar la proliferación de fibroblastos, así como la formación de trombos plaquetarios.

Mediante su mecanismo de acción, los antagonistas de PAR-1 pueden prevenir, de esta manera, la dilatación auricular, la proliferación fibroblástica y la formación de trombos en la aurícula de un paciente que sufre fibrilación auricular.

En consecuencia, un antagonista de PAR-1 constituye un tratamiento preventivo y/o curativo efectivo para la fibrilación auricular. Los compuestos indicados en la presente invención han demostrado que pueden antagonizar los receptores de PAR-1 y prevenir la dilatación auricular.

Materiales:

Los estudios se llevaron a cabo utilizando ratas macho. Debido a que toleran mejor la cirugía, se seleccionaron para el experimento ratas en un intervalo de pesos de 180 a 200 g en el momento de su recepción. Las mediciones de las diversas cavidades miocárdicas se llevaron a cabo mediante ecocardiografía en el animal anestesiado.

Procedimientos:

El animal se anestesió con una mezcla al 3,5% de isoflurano en oxígeno (Aerrane, Baxter Laboratories). Se llevó a cabo una toracotomía perpendicular al esternón de aproximadamente 2 cm a nivel del cuarto espacio intercostal hacia la pata delantera izquierda. Se pasó una ligadura (seda 4-0, aguja CC1, Ethicon) en torno a la arteria coronaria izquierda a 1 mm de su origen. Se realizó un nudo quirúrgico en torno a la arteria coronaria izquierda suficientemente cerrado para ocluir por completo el vaso. El electrocardiograma de registro continuo permitió verificar la colocación satisfactoria de la ligadura. Dos meses después del procedimiento se anestesiaron nuevamente los animales para una medición ecocardiográfica de las cavidades cardíacas y se realizó una medición de la velocidad de la sangre dentro del miocardio utilizando un Doppler pulsado. Finalmente, los animales se eutanzaron mediante sobredosis de pentobarbital sódico (160 mg/kg, i.p.) para diversas mediciones histológicas. Los animales fueron alimentados forzosamente cada día con productos antagonistas de PAR-1 desde las 24 horas posteriores al infarto hasta el sacrificio del animal.

Resultados:

Se ha demostrado que determinados compuestos indicados en la presente invención pueden, tras la administración por vía oral de dosis de entre 10 y 100 mg/kg/día durante 60 días, reducir de 20% a 90% la superficie auricular (medida mediante ecocardiografía) en comparación con los animales no tratados.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo un compuesto de fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado o en combinación con un excipiente adecuado. Dicha composiciones pueden adoptar la forma, por ejemplo, de composiciones sólidas o líquidas, emulsiones, lociones o cremas.

A modo de composiciones sólidas para la administración oral pueden utilizarse tabletas, píldoras, polvos (en cápsulas de gelatina o en paquetes) o gránulos. En dichas composiciones, el principio activo según la invención se mezcla con uno o más diluyentes inertes tales como almidón, celulosa, sacarosa, lactosa o sílice, bajo un flujo de argón. Dichas composiciones también pueden incluir sustancias aparte de diluyentes, por ejemplo uno o más lubricantes tales como estearato de magnesio o talco, un colorante, un recubrimiento (para píldoras recubiertas con azúcar) o un barniz.

A modo de composiciones líquidas para la administración oral puede utilizarse lo siguiente: soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes tales como agua, etanol, glicerol, aceites vegetales o parafina líquida. Dichas composiciones pueden incluir sustancias aparte de diluyentes, por ejemplo agentes humectantes, edulcorantes, espesantes, saborizantes o estabilizadores.

Las composiciones estériles para la administración parenteral pueden ser, preferentemente, soluciones acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones. A modo de solvente o vehículo puede utilizarse lo siguiente: agua, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, en particular aceite de oliva, ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo oleato de etilo u otros solventes orgánicos adecuados. Dichas composiciones también pueden contener aditivos, en particular agentes humectantes, agentes isotónicos, emulsionantes, dispersantes y estabilizadores. La

esterilización puede conseguirse de varias maneras, por ejemplo la esterilización mediante filtración, mediante la incorporación de agentes esterilizadores en la composición, mediante irradiación o mediante calentamiento. Dichas composiciones también pueden prepararse en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril o en cualquier otro medio estéril inyectable inmediatamente antes de la utilización.

5 Las composiciones para la administración rectal son supositorios o cápsulas rectales que contienen, además del producto activo, excipientes tales como manteca de cacao, glicéridos semisintéticos o polietilenglicoles.

10 Las composiciones para la administración tópica pueden ser cremas, lociones, gotas oculares, lavados bucales, gotas nasales o aerosoles, por ejemplo.

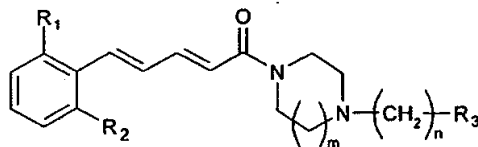
15 Las dosis dependen del efecto deseado, la duración del tratamiento y la vía de administración, y generalmente son de entre 0,001 g y 1 g (preferentemente de entre 0,005 g y 0,75 g) al día, preferentemente por vía oral para un adulto, con dosis unitarias comprendidas entre 0,1 mg y 500 mg de sustancia activa.

Generalmente, el médico establecerá la dosificación adecuada según la edad y peso del paciente y otros factores específico del caso.

20 Según una forma de realización específica, la presente invención se refiere asimismo a productos que contienen un compuesto según la fórmula general (I) y otro agente cardiovascular en forma de un producto de combinación para la utilización simultánea, separada o de liberación retardada en la terapia cardiovascular, pudiendo el otro agente cardiovascular ser un agente antiplaquetario tal como aspirina, clopidogrel, ticlopidina, abciximab, tirofiban o eptifibatido.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I):



5 en la que:

R_1 y R_2 , idénticos o diferentes, representan:

10 un átomo de hidrógeno o halógeno, CN o NO_2 , no representando R_1 y R_2 hidrógeno simultáneamente,
m representa:

1 ó 2,

15 n representa:

0, 1 ó 2,

20 R_3 representa:

fenilo sustituido o no con uno o más residuos seleccionados de entre halógeno, hidroxilo o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado; alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ lineal o ramificado sustituido o no con uno o más residuos seleccionados de entre halógeno o hidroxilo; cicloalquilo que comprende 3 a 10 átomos de carbono; piridina; tiofeno; pirrol sustituido o no con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado; tiazol o furano;

25 $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado; tiazol o furano;

o sus sales o solvatos terapéuticamente aceptables.

30 2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R_1 es nitro, R_2 es hidrógeno, m es igual a 1, n es igual a 0 y R_3 es fenilo sustituido con uno o más halógenos o alquilos $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineales o ramificados, cicloalquilo que comprende 3 a 10 átomos de carbono o piridina.

35 3. Compuestos según la reivindicación 1, en los que R_1 es ciano, R_2 es hidrógeno, m es igual a 1, n es igual a 0 y R_3 es fenilo sustituido con uno o más halógenos o alquilos $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineales o ramificados, cicloalquilo que comprende 3 a 10 átomos de carbono o piridina.

4. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre:

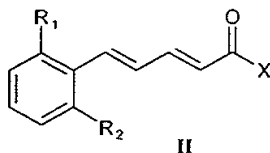
- 40 2-[5-Oxo-5-(4-piridín-2-il-piperazín-1-il)-penta-1,3-dienil]-benzoniitrilo;
2-[5-(4-Cicloptil-piperazín-1-il)-5-oxo-penta-1,3-dienil]-benzoniitrilo;
2-[5-(4-Ciclohexil-piperazín-1-il)-5-oxo-penta-1,3-dienil]-benzoniitrilo;
2-[5-[4-(3-Cloro-propil)-piperazín-1-il]-5-oxo-penta-1,3-dienil]-benzoniitrilo;
2-[5-[4-(3-Cloro-fenil)-piperazín-1-il]-5-oxo-penta-1,3-dienil]-benzoniitrilo;
45 2-[5-[4-(2-Hidroxi-fenil)-piperazín-1-il]-5-oxo-penta-1,3-dienil]-benzoniitrilo;
2-[5-[4-(2,4-Dimetil-bencil)-[1,4]-diazepán-1-il]-5-oxo-penta-1,3-dienil]-benzoniitrilo;
2-[5-[4-(2-Metil-bencil)-[1,4]-diazepán-1-il]-5-oxo-penta-1,3-dienil]-benzoniitrilo;
5-(2-Cloro-fenil)-1-(4-cicloptil-piperazín-1-il)-penta-2,4-dien-1-ona;
5-(2-Cloro-fenil)-1-(4-ciclohexil-piperazín-1-il)-penta-2,4-dien-1-ona;
5-(2-Cloro-fenil)-1-(4-cicloheptil-piperazín-1-il)-penta-2,4-dien-1-ona;
50 5-(2-Cloro-fenil)-1-[4-(3-cloro-propil)-piperazín-1-il]-penta-2,4-dien-1-ona;
5-(2-Cloro-fenil)-1-(4-piridín-2-il-piperazín-1-il)-penta-2,4-dien-1-ona;
5-(2-Cloro-fenil)-1-[4-(2-metil-bencil)-[1,4]diazepán-1-il]-penta-2,4-dien-1-ona;
5-(2-Cloro-fenil)-1-[4-(2-fluoro-bencil)-[1,4]diazepán-1-il]-penta-2,4-dien-1-ona;
55 5-(2-Nitro-fenil)-1-(4-fenil-piperazín-1-il)-penta-2,4-dien-1-ona;
1-(4-Ciclohexil-piperazín-1-il)-5-(2-nitro-fenil)-penta-2,4-dien-1-ona;
1-(4-Cicloptil-piperazín-1-il)-5-(2-nitro-fenil)-penta-2,4-dien-1-ona;
1-[4-(4-Fluoro-fenil)-piperazín-1-il]-5-(2-nitro-fenil)-penta-2,4-dien-1-ona;
1-[4-(3-Cloro-propil)-piperazín-1-il]-5-(2-nitro-fenil)-penta-2,4-dien-1-ona;
60 5-(2-Nitro-fenil)-1-(4-piridín-2-il-piperazín-1-il)-penta-2,4-dien-1-ona;
1-(4-Cicloptilmetil-piperazín-1-il)-5-(2-nitro-fenil)-penta-2,4-dien-1-ona;

- 5-(2-Nitro-fenil)-1-(4-tiofén-3-ilmetil-piperazín-1-il)-penta-2,4-dien-1-ona;
 1-[4-(4-Fluoro-bencil)-piperazín-1-il]-5-(2-nitro-fenil)-penta-2,4-dien-1-ona;
 1-(4-Butil-piperazín-1-il)-5-(2-nitro-fenil)-penta-2,4-dien-1-ona;
 1-[4-(3-Cloro-fenil)-piperazín-1-il]-5-(2-nitro-fenil)-penta-2,4-dien-1-ona;
 5-(2,6-Difluoro-fenil)-1-(4-fenil-piperazín-1-il)-penta-2,4-dien-1-ona;
 1-(4-Ciclohexil-piperazín-1-il)-5-(2,6-difluoro-fenil)-penta-2,4-dien-1-ona;
 1-[4-(3-Cloro-propil)-piperazín-1-il]-5-(2,6-difluoro-fenil)-penta-2,4-dien-1-ona;
 1-(4-Ciclopentil-piperazín-1-il)-5-(2,6-difluoro-fenil)-penta-2,4-dien-1-ona;
 1-(4-Ciclopentil-piperazín-1-il)-5-(2-fluoro-fenil)-penta-2,4-dien-1-ona;
 1-(4-Ciclohexil-piperazín-1-il)-5-(2-fluoro-fenil)-penta-2,4-dien-1-ona;
 5-(2-Fluoro-fenil)-1-(4-piridín-2-il-piperazín-1-il)-penta-2,4-dien-1-ona;
 5-(2-Fluoro-fenil)-1-(4-fenil-piperazín-1-il)-penta-2,4-dien-1-ona;
 1-[4-(3-Cloro-propil)-piperazín-1-il]-5-(2-fluoro-fenil)-penta-2,4-dien-1-ona;

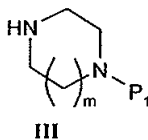
así como sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su utilización como fármaco.

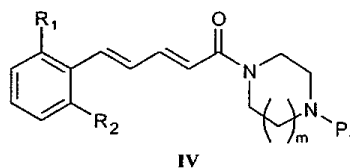
- 20 6. Procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende la condensación de un producto intermedio de fórmula general (II):



- 25 en la que R₁ y R₂ son tal como se define en la descripción de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, X puede representar un grupo saliente tal como cloro o X puede representar hidroxilo, con una amina de fórmula general (III):

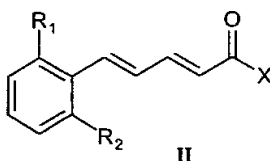


- 30 en la que P₁ representa un grupo protector, produciendo el producto intermedio obtenido, de fórmula general (IV):

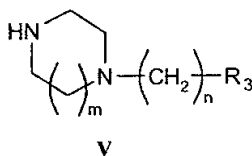


- 35 en la que R₁, R₂ y P₁ son como se ha definido anteriormente, compuestos de fórmula general (I) tras la desprotección y la reacción de la amina alcanzada con un reactivo de fórmula general R₃(CH₂)_nY, en la que R₃ y n se definen tal como en la descripción de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, e Y representa un grupo saliente tal como, por ejemplo, Cl, Br, I, OSO₂CH₃, OSO₂CF₃ u O-tosilo, o con un aldehído de fórmula R₃-(CH₂)_{n-1}-CHO, en la que R₃ y n son como se ha definido anteriormente.

- 40 7. Procedimiento de preparación de compuestos de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende la condensación de un producto intermedio de fórmula general (II):



en el que R_1 y R_2 se definen como en la descripción de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, y X representa un grupo saliente tal como cloro, o X puede representar hidroxilo, con una amina de fórmula general (V):



5 en la que m, n y R_3 se definen como en la descripción de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, produciendo compuestos de fórmula general (I).

10 8. Composiciones farmacéuticas que contienen como producto activo por lo menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un fármaco de antiagregación plaquetaria.

15 10. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un fármaco destinado al tratamiento curativo y/o preventivo de la trombosis arterial o venosa.

20 11. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un fármaco destinado al tratamiento curativo y/o preventivo de angina estable, trastornos del ritmo cardíaco, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca, hipertensión o infarto de miocardio.

12. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un fármaco destinado al tratamiento curativo y/o preventivo de los síndromes coronarios agudos.

25 13. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un fármaco destinado a tratar la restenosis.

30 14. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un fármaco destinado al tratamiento curativo y/o preventivo de la fibrilación auricular y el remodelado miocárdico.

35 15. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un fármaco destinado al tratamiento curativo y/o preventivo de trastornos inflamatorios, enfermedades pulmonares, enfermedades gastrointestinales, desarrollo de fibrosis en pacientes de enfermedad hepática crónica o enfermedades de la piel.

40 16. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un fármaco destinado al tratamiento curativo y/o preventivo del cáncer.

45 17. Producto que contiene por lo menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y otro agente cardiovascular como un producto de combinación para la utilización simultánea, separada o de liberación retardada en la terapia cardiovascular.

18. Producto según la reivindicación 16, en el que el otro agente cardiovascular es un agente de antiagregación plaquetaria, tal como aspirina, clopidogrel, ticlopidina, abciximab, tirofiban o eptifibatido.

19. Utilización de un compuesto de fórmula general (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un fármaco destinado al tratamiento curativo y/o preventivo de la fibrilación auricular.