

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 418**

51 Int. Cl.:
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
C07D 277/70 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08163168 .1**
96 Fecha de presentación: **28.07.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **2208495**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.07.2010**

54 Título: **Compuestos de azol basados en cianoguanidina útiles como inhibidores de malonil-coadescarboxilasa**

30 Prioridad:
01.08.2003 US 492031 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.04.2012

73 Titular/es:
**CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA
5-1 UKIMA 5-CHOME
KITA-KU TOKYO 115-8543, JP**

72 Inventor/es:
**Cheng, Jie, Fei;
Liu, Bin;
Arrhenius, Thomas;
Wilson, Mark, E.;
Nadzan, Alex, M.;
Lopaschuk, Gary, D.;
Dyck, Jason, R. y
Serafimov, Rossy**

74 Agente/Representante:
Ponti Sales, Adelaida

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).

ES 2 378 418 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos de azol basados en cianoguanidina útiles como inhibidores de malonil-CoA descarboxilasa

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), como se definen en las reivindicaciones, para uso en procedimientos de tratamiento de ciertas enfermedades metabólicas y/o a sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticamente aceptables que contienen dichos compuestos útiles en el tratamiento de dichas enfermedades. En particular, la invención se refiere a dichos compuestos y composiciones para uso en la profilaxis, gestión o tratamiento de enfermedades cardiovasculares, diabetes, cánceres y obesidad mediante la inhibición de la malonil-coenzima A descarboxilasa (malonil-CoA descarboxilasa, MCD).

15 **Antecedentes de la invención**

[0002] La malonil-CoA es un intermedio metabólico importante producido por la enzima acetil-CoA carboxilasa (ACC) en el cuerpo. En el hígado, adipocitos y otros tejidos, la malonil-CoA es un sustrato de la ácido graso sintasa (FAS). La ACC y la malonil-CoA se encuentran en músculo esquelético y tejido de músculo cardiaco, donde los niveles de ácido graso sintasa son bajos. La enzima malonil-CoA descarboxilasa (MCD, EC 4.1.1.9) cataliza la conversión de malonil-Coa en acetil-CoA y regula así los niveles de malonil-CoA. La actividad MCD se ha descrito en una amplia serie de organismos, incluyendo procariontas, aves y mamíferos. Se ha purificado de la bacteria *Rhizobium trifolii* (An y col., *J. Biochem. Mol. Biol.* 32: 414-418 (1999)), las glándulas uropigiales de aves acuáticas (Buckner y col., *Arch. Biochem. Biophys.* 177: 539 (1976); Kim y Kolattukudy, *Arch. Biochem. Biophys.* 190: 585 (1978)), mitocondrias de hígado de rata (Kim y Kolattukudy, *Arch. Biochem. Biophys.* 190: 234 (1978)), glándulas mamarias de rata (Kim y Kolattukudy, *Biochim. Biophys. Acta* 531: 187 (1978)), linfocitos B pancreáticos de rata (Voilley y col., *Biochem. J.* 340: 213 (1999)) y ganso (*Anser anser*) (Jang y col., *J. Biol. Chem.* 264: 3500 (1989)). La identificación de pacientes con deficiencia de MCD conduce a la clonación de un gen humano homólogo de los genes de MCD de ganso y rata (Gao y col., *J. Lipid. Res.* 40: 178 (1999); Sacksteder y col., *J. Biol. Chem.* 274: 24461 (1999); FitzPatrick y col., *Am. J. Hum. Genet.* 65: 318 (1999)). Se observa un solo ARNm de MCD humano por análisis de transferencia Northern. Se encuentran los máximos niveles de expresión de ARNm en tejidos musculares y cardiacos, seguido de hepáticos, renales y pancreáticos, con cantidades detectables en todos los demás tejidos examinados.

[0003] La malonil-CoA es un potente inhibidor endógeno de la carnitina palmitoiltransferasa I (CPT-I), una enzima esencial para el metabolismo de ácidos grasos de cadena larga. La CPT-I es la enzima limitante de la velocidad en la oxidación de ácido graso y cataliza la formación de acilcarnitina, que se transporta desde el citosol a través de las membranas mitocondriales mediante la acilcarnitina translocasa. Dentro de las mitocondrias, se transfieren los ácidos grasos de cadena larga de vuelta a la forma de CoA mediante una enzima complementaria, CPT-II, y, en las mitocondrias, la acil-CoA entra en la ruta de β -oxidación que genera acetil-CoA. En el hígado, aparecen altos niveles de acetil-CoA, por ejemplo, después de una comida, conduciendo a niveles elevados de malonil-CoA que inhiben la CPT-I, evitando así el metabolismo de la grasa y favoreciendo la síntesis de grasa. A la inversa, los bajos niveles de malonil-CoA favorecen el metabolismo de ácido graso al permitir el transporte de ácidos grasos de cadena larga a la mitocondria. Por tanto, la malonil-CoA es un metabolito básico que desempeña un papel clave en el equilibrio de síntesis de ácido graso y oxidación de ácido graso (Zammit, *Biochem. J.* 343: 5050-515 (1999)). Trabajos recientes indican que la MCD es capaz de regular los niveles citoplasmáticos de malonil-CoA así como mitocondriales [Alam y Saggerson, *Biochem. J.* 334: 233-241 (1998); Dyck y col., *Am. J. Physiology* 275: H2122-2129 (1998)].

[0004] Aunque la malonil-CoA está presente en tejidos musculares y cardiacos, solo se han detectado bajos niveles de FAS en estos tejidos. Se cree que el papel de la malonil-CoA y la MCD en estos tejidos es regular el metabolismo de ácido graso. Esto se consigue mediante la inhibición por malonil-CoA de las isoformas de músculo (M) e hígado (H) de la CPT-I, que están codificadas por genes distintos (McGarry y Brown, *Eur. J. Biochem.* 244: 1-14 (1997)). La isoforma muscular es más sensible a la inhibición por malonil-CoA (CI_{50} 0,03 μ M) que la isoforma hepática (CI_{50} 2,5 μ M). La regulación por malonil-CoA de CPT-I se ha descrito en hígado, corazón, músculo esquelético y linfocitos B pancreáticos. Además, se ha descrito también la actividad acil-CoA transferasa sensible a malonil-CoA presente en microsomas, quizás parte de un sistema que suministra grupos acilo al retículo endoplasmático (Fraser y col., *FEBS Lett.* 446: 69-74 (1999)).

[0005] **Enfermedades cardiovasculares:** El corazón humano sano utiliza los sustratos metabólicos disponibles. Cuando los niveles de glucosa sanguínea son altos, la captación y metabolismo de glucosa proporcionan la fuente principal de combustible para el corazón. En estado de ayuno, se proporcionan lípidos por los tejidos adiposos, y la captación y metabolismo de ácido graso en el corazón regulan por disminución el metabolismo

de la glucosa. La regulación del metabolismo intermedio mediante los niveles séricos de ácido graso y glucosa comprende el ciclo de glucosa-ácido graso (Randle y col., Lancet, 1: 785-789 (1963)). En condiciones isquémicas, el suministro de oxígeno limitado reduce tanto la oxidación de ácido graso como de glucosa y reduce la cantidad de ATP producida por fosforilación oxidativa en los tejidos cardiacos. En ausencia de suficiente oxígeno, la glucólisis aumenta en un intento de mantener los niveles de ATP y da como resultado un crecimiento del lactato y una caída del pH intracelular. Se consume energía manteniendo la homeostasis iónica y aparece muerte celular de miocitos como resultado de niveles de ATP anormalmente bajos y osmolaridad celular alterada. Adicionalmente, la AMPK, activada durante la isquemia, fosforila y por tanto inactiva la ACC. Los niveles de malonil-CoA cardiaca total caen, por lo tanto la actividad CPT-I aumenta y se favorece la oxidación de ácido graso frente a la oxidación de glucosa. Los efectos beneficiosos de los moduladores metabólicos en el tejido cardiaco son la eficacia aumentada de ATP/mol de oxígeno para la glucosa en comparación con los ácidos grasos y, de forma más importante, el acoplamiento aumentado de la glucólisis con la oxidación de glucosa, que da como resultado una reducción neta de la carga protónica en el tejido isquémico.

[0006] Una serie de estudios clínicos y experimentales indican que desplazar el metabolismo energético en el corazón hacia la oxidación de glucosa es un enfoque eficaz para reducir los síntomas asociados con enfermedades cardiovasculares tales como, pero sin limitación, isquemia miocárdica (Hearse, "Metabolic approaches to ischemic heart disease and its management", Science Press). Varios fármacos antianginosos probados clínicamente, incluyendo perhexilina y amiodarona, inhiben la oxidación de ácido graso mediante la inhibición de CPT-I (Kennedy y col., Biochem. Pharmacology, 52: 273 (1996)). Se muestra que los fármacos antianginosos ranolazina, actualmente en ensayos clínicos de fase III, y trimetazidina inhiben la oxidación de ácido graso (McCormack y col., Genet. Pharmac. 30: 639 (1998), Pepine y col., Am. J. Cardiology 84: 46 (1999)). Se ha mostrado que la trimetazidina inhibe específicamente la 3-cetoacil-CoA tiolasa de cadena larga, una etapa esencial en la oxidación de ácido graso. (Kantor y col., Circ. Res. 86: 580-588 (2000)). El dicloroacetato aumenta la oxidación de glucosa al estimular el complejo de piruvato deshidrogenasa y mejora la función cardiaca en aquellos pacientes con enfermedades arteriales coronarias (Wargovich y col., Am. J. Cardiol. 61: 65-70 (1996)). La inhibición de la actividad CPT-I mediante niveles aumentados de malonil-CoA con inhibidores de MCD daría como resultado no solo un procedimiento novedoso, sino también mucho más seguro, en comparación con otros inhibidores de CPT-I de molécula pequeña, para la profilaxis y tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

[0007] La mayoría de las etapas implicadas en la síntesis de glicerol-lípido ocurren en el lado citosólico de la membrana del retículo endoplasmático (RE) hepático. La síntesis de triacilglicerol (TAG) orientada a la secreción dentro del RE a partir de diacilglicerol (DAG) y acil-CoA depende del transporte de acil-CoA a través de la membrana del RE. Este transporte depende de una actividad acil-CoA transferasa sensible a malonil-CoA (Zammit, Biochem. J. 343: 505 (1999) Abo-Hashema, Biochem. 38: 15840 (1999) y Abo-Hashema, J. Biol. Chem. 274: 35577 (1999)). La inhibición de la biosíntesis de TAG por un inhibidor de MCD puede mejorar el perfil lipídico sanguíneo y por lo tanto reducir el factor de riesgo de enfermedad arterial coronaria de pacientes.

[0008] Diabetes: Las dos complicaciones metabólicas más asociadas habitualmente con la diabetes son la sobreproducción hepática de cuerpos cetónicos (en DSNID) y la toxicidad orgánica asociada con niveles elevados mantenidos de glucosa. La inhibición de la oxidación de ácido graso puede regular los niveles sanguíneos de glucosa y mejorar algunos síntomas de la diabetes de tipo II. La inhibición por malonil Co-A de CPT-I es el mecanismo regulador más importante que controla la velocidad de oxidación de ácido graso durante el inicio del estado hipoinsulinémico-hiperglucagonémico. Se ha evaluado en varios inhibidores de CPT-I irreversibles y reversibles su capacidad de controlar los niveles sanguíneos de glucosa, y son todos invariablemente hipoglucémicos (Anderson, Current Pharmaceutical Design 4: 1 (1998)). Un inhibidor de CPT específico del hígado y reversible, SDZ-CPI-975, reduce significativamente los niveles de glucosa en primates no humanos y ratas normales con 18 h de ayuno sin inducir hipertrofia cardiaca (Deems y col., Am. J. Physiology 274: R524 (1998)). La malonil-Co A desempeña un papel significativo como sensor de la disponibilidad relativa de glucosa y ácido graso en linfocitos B pancreáticos, y por tanto liga el metabolismo de la glucosa al estado de energía celular y la secreción de insulina. Se ha mostrado que los secretagogos de insulina elevan la concentración de malonil-CoA en linfocitos B (Prentki y col., Diabetes 45: 273 (1996)). Sin embargo, tratar la diabetes directamente con inhibidores de CPT-I ha dado como resultado toxicidades hepáticas y miocárdicas basadas en el mecanismo. Los inhibidores de MCD que inhiben la CPT-I mediante el aumento de su inhibidor endogénico, la malonil-CoA, son por tanto más seguros y superiores en comparación con los inhibidores de CPT-I para el tratamiento de enfermedades diabéticas.

[0009] Cánceres: Se ha sugerido que la malonil-Co A es un mediador potencial de la citotoxicidad inducida por la inhibición de la ácido graso sintasa en células cancerosas de mama humanas y xenoinjertos (Pizer y col., Cancer Res. 60: 213 (2000)). Se ha encontrado que la inhibición de la ácido graso sintasa usando el antibiótico antitumoral cerulenina o un análogo sintético C75 aumenta notablemente los niveles de malonil-Co A en células de carcinoma de mama. Por otro lado, el inhibidor de la síntesis de ácido graso TOFA (ácido 5-(tetradeciloxi)-2-furoico), que inhibe solo al nivel de acetil-Co A carboxilasa (ACC), no muestra ninguna actividad antitumoral, mientras que al

mismo tiempo el nivel de malonil-CoA se reduce a un 60% del control. Se cree que el nivel aumentado de malonil-CoA es responsable de la actividad antitumoral de estos inhibidores de ácido graso sintasa. Regular los niveles de malonil-CoA usando inhibidores de MCD constituye por tanto una estrategia terapéutica valiosa para el tratamiento de enfermedades cancerosas.

[0010] Obesidad: Se ha sugerido que la malonil-Co A puede desempeñar un papel clave en la señalización del apetito en el cerebro mediante la inhibición de la ruta del neuropéptido Y (Loftus y col., *Science* 288: 2379 (2000)). El tratamiento sistémico o intracerebroventricular de ratones con el inhibidor de ácido graso sintasa (FAS) cerulenina o C75 condujo a la inhibición de la alimentación y a una drástica pérdida de peso. Se ha encontrado que C75 inhibía la expresión del neuropéptido señal profágico Y en el hipotálamo y actuaba de manera dependiente de leptina que parece estar mediada por la malonil-Co A. Por lo tanto, el control de los niveles de malonil-Co A mediante la inhibición de MCD proporciona un enfoque novedoso para la profilaxis y el tratamiento de la obesidad.

[0011] Se ha encontrado ahora un uso novedoso de los compuestos que contienen tiazoles y oxazoles, cuyos miembros son potentes inhibidores de MCD. Los compuestos ensayados tanto *in vitro* como *in vivo* inhiben las actividades malonil-Co A descarboxilasa y aumentan la concentración de malonil-CoA en los tejidos animales. Además, a modo de ejemplo, compuestos seleccionados inducen un aumento significativo de la oxidación de glucosa en comparación con el control en un ensayo de corazón de rata perfundido aislado (McNeill, "Measurement of Cardiovascular Function", CRC Press, 1997). Ventajosamente, los compuestos preferidos realizados en esta solicitud tienen efectos más profundos en el desplazamiento del metabolismo que los moduladores del metabolismo conocidos, tales como ranolazina o trimetazidina. Los compuestos útiles para esta invención y las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos son por lo tanto útiles en medicina, especialmente en la profilaxis, gestión y tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares, diabetes, cánceres y obesidad.

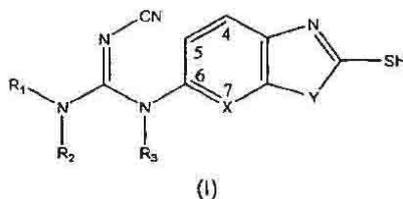
[0012] Adicionalmente, estos compuestos son también útiles como herramienta de diagnóstico para enfermedades asociadas con la deficiencia o disfunciones de MCD.

Resumen de la invención

[0013] La presente invención proporciona procedimientos para el uso de compuestos como se representan por la estructura I, composiciones farmacéuticas que contienen los mismos y procedimientos para la profilaxis, gestión y tratamiento de enfermedades metabólicas y enfermedades moduladas por la inhibición de MCD. Los compuestos dados a conocer en esta invención son útiles para la profilaxis, gestión y tratamiento de enfermedades implicadas en la ruta del metabolismo de glucosa/ácido graso regulada por malonil-Co A. En particular, estos compuestos y las composiciones farmacéuticas que contienen los mismos están indicados en la profilaxis, gestión y tratamiento de enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer y obesidad.

[0014] La presente invención incluye también en su alcance procedimientos de diagnóstico para la detección de enfermedades asociadas con la deficiencia o disfunciones de MCD.

[0015] Los compuestos útiles en la presente invención se representan por la siguiente estructura:

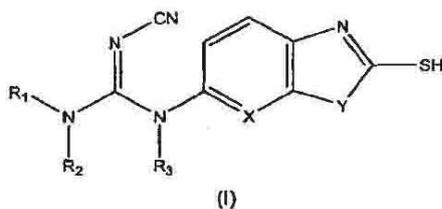


en la que R₁, R₂, R₃, n, X y Y se definen a continuación. Se incluyen también dentro del alcance de estos compuestos los correspondientes enantiómeros, diastereómeros, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables. Otros aspectos de esta invención resultarán evidentes a medida que continúe la descripción de esta invención. Por tanto, lo anterior simplemente resume ciertos aspectos de la invención y no se pretende, ni debería considerarse, como limitante de la invención en modo alguno.

Descripción detallada de la invención

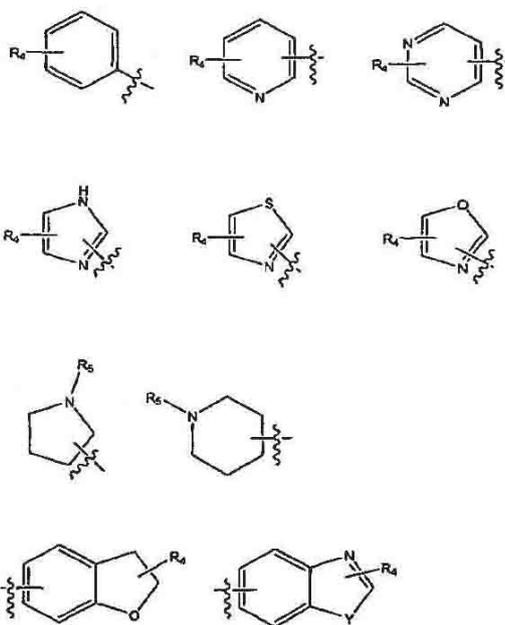
[0016] La descripción detallada de la invención que sigue no se pretende que sea exhaustiva o que limite la invención a los detalles precisos dados a conocer. Se ha elegido y descrito para explicar mejor los detalles de la invención a otros especialistas en la materia.

[0017] Los compuestos útiles en la presente invención se representan por la siguiente fórmula (I):



5 en la que

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido o heterociclilo, arilo, heteroarilo, fenilo, fenilo sustituido de las siguientes estructuras, o forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros;



10

R₃ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo o heteroarilo;
 R₄ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, -OR₆, -SO₂NR₆R₇, -S(O)_nR₆, -COOH, -CONR₆R₇, -COR₆, NHCONR₆R₇, NHSO₂NR₆R₇;

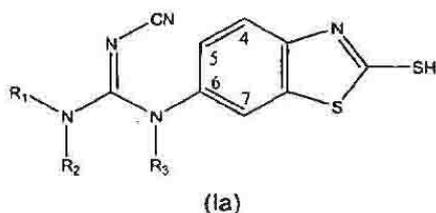
15 R₅ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, -COR₆, CONR₆R₇, -S(O)_nR₆, -SO₂NR₆R₇;
 R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, heterociclilo, fenilo, fenilo sustituido, arilo o heteroarilo;

X es C o N; y

Y es S o O.

20

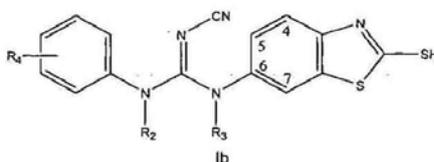
[0018] Preferiblemente, los compuestos de la presente invención están representados por la siguiente fórmula (1a):



25

en la que R₁, R₂ y R₃ son como se definen anteriormente.

[0019] Más preferiblemente, los compuestos de la presente invención se representan por la siguiente fórmula (Ib)



5

en la que R₂, R₃ y R₄ son como se definen anteriormente.

COMPOSICIONES

10

[0020] Las composiciones de la presente invención comprenden:

15

- (a) una cantidad segura y terapéuticamente eficaz de un compuesto inhibidor de MCD I o II, su correspondiente enantiómero, diastereómero o tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo; y
 (b) un portador farmacéuticamente aceptable.

20

[0021] Como se discute anteriormente, numerosas enfermedades pueden estar mediadas por una terapia relacionada con MCD. Por consiguiente, los compuestos útiles en esta invención pueden formularse en composiciones farmacéuticas para uso en la profilaxis, gestión y tratamiento de estas afecciones. Se usan técnicas de formulación farmacéutica estándares, tales como las dadas a conocer en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Company, Easton, PA.

25

[0022] Una "cantidad segura y terapéuticamente eficaz" de un compuesto útil en la presente invención es una cantidad que es eficaz para inhibir MCD en el(los) sitio(s) de actividad, en un sujeto, un tejido o una célula, y preferiblemente en un animal, más preferiblemente en un mamífero, sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación o respuesta alérgica), acorde con una relación de beneficio/riesgo razonable, cuando se usa de la manera de esta invención. La "cantidad segura y terapéuticamente eficaz" específica variará, obviamente, con factores tales como la afección particular que se esté tratando, el estado físico del paciente, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente (si la hubiera), la forma de dosificación específica a usar, el portador empleado, la solubilidad del compuesto en el mismo y el régimen de dosificación deseado para la composición.

30

35

[0023] Además del compuesto seleccionado útil para la presente invención, las composiciones de la presente invención contienen un portador farmacéuticamente aceptable. El término "portador farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, significa uno o más diluyentes de carga sólidos o líquidos compatibles o sustancias encapsulantes que son adecuadas para administración a un mamífero. El término "compatible, como se usa en la presente memoria, significa que los componentes de la composición pueden combinarse con el compuesto en cuestión, y entre sí, de tal manera que no haya una interacción que reduzca sustancialmente la eficacia farmacéutica de la composición en condiciones de uso normales. Los portadores farmacéuticamente aceptables deben ser, por supuesto, de pureza suficientemente alta y toxicidad suficientemente baja para volverlos adecuados para administración, preferiblemente a un animal, preferiblemente al mamífero que se está tratando.

40

45

[0024] Son algunos ejemplos de sustancias que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables o componentes de los mismos los azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y metilcelulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos tales como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma; polioles tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ácido alginico; emulsionantes tales como los TWEEN; agentes humectantes tales como laurilsulfato de sodio; agentes colorantes; agentes aromatizantes; agentes de compresión; estabilizantes; antioxidantes; conservantes; agua exenta de pirógenos; disolución salina isotónica y disoluciones de tampón fosfato.

50

55

[0025] La elección del portador farmacéuticamente aceptable para usar junto con el compuesto en cuestión se determina básicamente mediante el modo en que se va a administrar el compuesto.

[0026] Si el compuesto en cuestión se va a inyectar, el portador farmacéuticamente aceptable preferido es

disolución salina fisiológica estéril, con un agente de suspensión hemocompatible cuyo pH se ha ajustado a aproximadamente 7,4. En particular, los portadores farmacéuticamente aceptables para administración sistémica incluyen azúcares, almidones, celulosa y sus derivados, malta, gelatina, talco, sulfato de calcio, aceites vegetales, aceites sintéticos, polioles, ácido algínico, disoluciones de tampón fosfato, emulsionantes, disolución salina isotónica y agua exenta de pirógenos. Los portadores preferidos para administración parenteral incluyen propilenglicol, oleato de etilo, pirrolidona, etanol y aceite de sésamo. Preferiblemente, el portador farmacéuticamente aceptable, en composiciones para administración parenteral, comprende al menos aproximadamente un 90% en peso de la composición total.

5
10
15
20

[0027] Las composiciones de esta invención se proporcionan preferiblemente en forma de dosificación unitaria. Como se usa en la presente memoria, una "forma de dosificación unitaria" es una composición de esta invención que contiene una cantidad de un compuesto que es adecuada para administración a un animal, preferiblemente un sujeto mamífero, en una dosis individual, según la práctica médica adecuada. (Sin embargo, la preparación de una forma de dosificación individual o unitaria no implica que la forma de dosificación se administre una vez al día o una vez en el transcurso de la terapia. Se contempla que dichas formas de dosificación se administren una, dos, tres veces o más al día, y se espera que se administren más de una vez durante el transcurso de la terapia, aunque no se excluye específicamente una única administración. El especialista en la materia reconocerá que la formulación no contempla específicamente el transcurso completo de la terapia y dichas decisiones se dejan a los especialistas en la técnica de tratamiento en lugar de formulación). Estas composiciones contienen preferiblemente de aproximadamente 5 mg (miligramos), más preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, más preferiblemente a aproximadamente 500 mg, lo más preferiblemente a aproximadamente 300 mg, del compuesto seleccionado.

25
30
35

[0028] Las composiciones útiles para esta invención pueden estar en cualquiera de una variedad de formas adecuadas (por ejemplo) para administración oral, nasal, rectal, tópica (incluyendo transdérmica), ocular, intracerebelar, intravenosa, intramuscular o parenteral. (El especialista en la materia apreciará que las composiciones orales y nasales comprenden composiciones que se administran por inhalación, y se preparan usando las metodologías disponibles). Dependiendo de la vía de administración particular deseada, pueden usarse una variedad de portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la materia. Estos incluyen cargas sólidas o líquidas, diluyentes, hidrótrofos, agentes tensioactivos y sustancias encapsulantes. Opcionalmente, pueden incluirse materiales farmacéuticamente activos que no interfieran sustancialmente con la actividad inhibidora del compuesto. La cantidad de portador empleada junto con el compuesto es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para administración por dosis unitaria de compuesto. Las técnicas y composiciones para preparar formas de dosificación útiles en los procedimientos de esta invención se describen en las siguientes referencias, todas incorporadas como referencia a la presente memoria: "Modern Pharmaceutics", capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, editores, 1979); Lieberman y col., "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets" (1981); y Ansel, "Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms", 2ª edición (1976).

40
45
50

[0029] Pueden usarse diversas formas de dosificación oral, incluyendo formas sólidas tales como comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Estas formas orales comprenden una cantidad segura y eficaz, habitualmente al menos aproximadamente un 5%, y preferiblemente de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 50%, del compuesto. Los comprimidos pueden ser comprimidos, triturados de comprimidos, con recubrimiento entérico, con recubrimiento de azúcar, con recubrimiento de película o de compresión múltiple que contienen aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes inductores del flujo y agentes fundentes adecuados. Las formas de dosificación oral líquidas incluyen disoluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, disoluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes que contienen disolventes, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, agentes fundentes, agentes colorantes y agentes aromatizantes adecuados.

55
60

[0030] El portador farmacéuticamente aceptable adecuado para la preparación de formas de dosificación unitaria para administración oral son bien conocidas en la materia. Los comprimidos comprenden típicamente coadyuvantes farmacéuticamente compatibles convencionales como diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa; aglutinantes tales como almidón, gelatina y sacarosa; disgregantes tales como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Pueden usarse deslizantes tales como dióxido de silicio para mejorar las características de flujo de la mezcla en polvo. Pueden añadirse agentes colorantes, tales como los tintes FD&C, para la apariencia. Los edulcorantes y agentes aromatizantes tales como aspartamo, sacarina, mentol, menta piperita y aromas de frutas son coadyuvantes útiles para comprimidos masticables. Las cápsulas comprenden típicamente uno o más diluyentes sólidos dados a conocer anteriormente. La selección de los componentes portadores depende de consideraciones secundarias tales como sabor, coste y estabilidad al almacenamiento, que no son críticas con los fines de la invención en cuestión, y puede realizarse fácilmente por un especialista en la materia.

[0031] Las composiciones orales incluyen también disoluciones líquidas, emulsiones, suspensiones y similares. Los portadores farmacéuticamente aceptables para la preparación de dichas composiciones son bien conocidos en la materia. Los componentes típicos de portadores para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, AVICEL RC-591, tragacanto y alginato de sodio; los agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80 y los conservantes típicos incluyen metilparabeno y benzoato de sodio. Las composiciones líquidas orales pueden contener también uno o más componentes tales como edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes dados a conocer anteriormente.

[0032] Dichas composiciones pueden recubrirse también mediante procedimientos convencionales, típicamente con recubrimientos dependientes del pH o del tiempo, de tal modo que el compuesto en cuestión se libere en el tracto gastrointestinal cerca de la aplicación tópica deseada, o en diversos momentos para prolongar la acción deseada. Dichas formas de dosificación incluyen típicamente, pero sin limitación, una o más de celulosa acetato ftalato, poli(acetato de vinilo) ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, etilcelulosa, recubrimientos de Eudragit, ceras y goma laca.

[0033] Las composiciones de la invención en cuestión pueden incluir opcionalmente otros fármacos activos.

[0034] Otras composiciones útiles para conseguir el suministro sistémico de los compuestos en cuestión incluyen las formas de dosificación sublingual, bucal y nasal. Dichas composiciones comprenden típicamente una o más sustancias de carga solubles tales como sacarosa, sorbitol y manitol, y aglutinantes tales como goma arábiga, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Pueden incluirse también los deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes aromatizantes dados a conocer anteriormente.

[0035] Las composiciones de esta invención pueden administrarse también por vía tópica a un sujeto, por ejemplo mediante la aplicación o extensión directa de la composición sobre el tejido epidérmico o epitelial del sujeto, o por vía transdérmica mediante un "parche". Dichas composiciones incluyen, por ejemplo, lociones, cremas, disoluciones, geles y sólidos. Estas composiciones tópicas comprenden preferiblemente una cantidad segura y eficaz, habitualmente al menos aproximadamente un 0,1%, y preferiblemente de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 5%, del compuesto. Los portadores adecuados para administración tópica preferiblemente se quedan sobre la piel en forma de una película continua, y resisten la eliminación por transpiración o inmersión en agua. Generalmente, el portador es de naturaleza orgánica y es capaz de tener dispersado o disuelto el compuesto. El portador puede incluir emolientes, emulsionantes, agentes espesantes, disolventes y similares farmacéuticamente aceptables.

PROCEDIMIENTOS DE ADMINISTRACIÓN

[0036] Los compuestos y composiciones útiles en esta invención pueden administrarse por vía tópica o sistémica. La aplicación sistémica incluye cualquier procedimiento para introducir el compuesto en los tejidos del cuerpo, por ejemplo, administración intraarticular, intratecal, epidural, intramuscular, transdérmica, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, sublingual, por inhalación, administración rectal u oral. Los compuestos útiles en la presente invención se administran preferiblemente por vía oral.

[0037] La dosificación específica del compuesto a administrar, así como la duración del tratamiento, han de individualizarse por los facultativos de tratamiento. Típicamente, para un adulto humano (de un peso de aproximadamente 70 kg), se administra de aproximadamente 5 mg, preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3000 mg, más preferiblemente a aproximadamente 1000 mg, más preferiblemente a aproximadamente 300 mg, del compuesto seleccionado al día. Se entiende que estos intervalos de dosificación son solo a modo de ejemplo y que la administración diaria puede ajustarse dependiendo de los factores enumerados anteriormente.

[0038] En todo lo anterior, por supuesto, los compuestos útiles en la presente invención pueden administrarse solos o como mezclas, y las composiciones pueden incluir adicionalmente fármacos o excipientes adicionales según sea apropiado para la indicación. Por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, se contempla claramente que la invención puede usarse junto con beta-bloqueantes, antagonistas de calcio, inhibidores de ACE, diuréticos, inhibidores de receptor de angiotensina o fármacos o terapias cardiovasculares conocidos. Por tanto, en este ejemplo, los compuestos o composiciones útiles en esta invención son útiles cuando se dosifican junto con otro compuesto activo y pueden combinarse en una forma de dosificación o composición individual.

[0039] Estas composiciones pueden administrarse también en forma de sistemas de suministro liposómico, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los

liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

DEFINICIONES

- 5
- [0040]** Como se usa en la presente memoria, "alquilo" significa un sustituyente alcano, alqueno o alquino de cadena lineal que contiene solo carbono e hidrógeno, tal como metilo, etilo, butilo, pentilo, heptilo y similares. Los grupos alquilo pueden ser saturados o insaturados (concretamente, que contienen ligamientos $-C=C-$ o $-C\equiv C-$), en una o varias posiciones. Cuando se prefiere un grado de insaturación específico, dicho sustituyente se designa como "alqueno" o "alquino", indicando que los sustituyentes contienen ligamientos $-C=C-$ o $-C\equiv C-$, respectivamente. El número de carbonos puede indicarse como "alquilo C_i-C_j", en el que i y j designan el número mínimo y máximo de átomos de carbono, respectivamente. Típicamente, los grupos alquilo comprenderán de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10, y más preferiblemente de 2 a 8 átomos de carbono.
- 10
- [0041]** Como se usa en la presente memoria, "alquilo sustituido" significa un sustituyente hidrocarbonado que es lineal, cíclico o ramificado, en que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por carboxilo, hidroxilo, alcoxilo, ciano, nitro, carbonilo, arilo, carboxialquilo, mercapto, amino, amido, ureido, carbamoilo, sulfonamido, sulfamido o halógeno. Los alquilos sustituidos preferidos tienen sus espaciadores alquilo (concretamente, la porción que es alquilo) de 1 a aproximadamente 5 carbonos, y pueden ser ramificados o lineales y pueden incluir sustituyentes cíclicos, en parte o toda su estructura. Los ejemplos preferidos de "alquilo sustituidos" incluyen 4-carboxibutilo, piridin-2-ilmetilo y 1,3-tiazol-2-ilmetilo, bencilo, fenetilo y trifluorometilo. El término "alquilo sustituido" puede combinarse con otros términos aceptados en la materia. Por ejemplo, "alcoxilo sustituido" significa alcoxilo como se entiende en la materia, en el que la porción alquilo del sustituyente está sustituida.
- 15
- [0042]** Como se usa en la presente memoria, "alquilo ramificado" significa un subconjunto de "alquilo" y por tanto es un sustituyente hidrocarbonado que está ramificado. Los alquilos ramificados preferidos son de 3 a aproximadamente 12 carbonos, y pueden incluir cicloalquilo en su estructura. Los ejemplos de alquilo ramificado incluyen isopropilo, isobutilo, 1,2-dimetilpropilo, ciclopentilmetilo y similares. El término "alquilo ramificado" puede combinarse con otros términos aceptados en la materia. Por ejemplo, "alcoxilo ramificado" significa alcoxilo como se entiende en la materia, en el que la porción alquilo del sustituyente está ramificada.
- 20
- [0043]** Como se usa en la presente memoria, "cicloalquilo" es un sustituyente hidrocarbonado que es cíclico y que puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por carboxilo, hidroxilo, alcoxilo, ciano, nitro, carbonilo, arilo, carboxialquilo, mercapto, amino, amido, ureido, carbamoilo, sulfonamido, sulfamido o halógeno. Los alquilos cíclicos preferidos son de 3 a aproximadamente 7 carbonos. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, 4-fluorociclohexilo, 2,3-dihidroxociclohexilo y similares.
- 25
- [0044]** Como se usa en la presente memoria, "alquilenos" es un dirradical alquilo, concretamente, un alquilo que tiene valencias abiertas en dos átomos de carbono diferentes. Por tanto, "(alquilenos)_R" es un dirradical alquilo unido a un carbono y que tiene un sustituyente R₁ unido a otro carbono, que puede estar alejado uno o más carbonos desde el punto de unión. El alquilenos puede ser lineal, ramificado o cíclico. Los ejemplos de alquilenos incluyen $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-(CH_2)_4-$, $-(ciclohexil)-$ y similares.
- 30
- [0045]** Como se usa en la presente memoria, "arilo" es un compuesto aromático sustituido o no sustituido, concretamente, aplicando la regla de $4n + 2$ de Hückel, un radical que tiene un solo anillo (por ejemplo fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo) que puede contener de 0 a 4 heteroátomos. Por tanto, el término "heteroarilo" se contempla claramente en el término "arilo". Es un arilo carbocíclico preferido el fenilo. Los heterociclos monocíclicos preferidos, concretamente heteroarilos, son anillos de 5 o 6 miembros. Preferiblemente, cuando el término "arilo" representa un heterociclo aromático, se designa como "heteroarilo" o "heteroaromático" y tiene uno o más heteroátomos. Los números preferidos de dichos heteroátomos son de 1 a 3 átomos de N, y preferiblemente cuando "heteroarilo" es un heterociclo de 5 miembros, tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S. Por tanto, los heterociclos preferidos tienen hasta 3, más preferiblemente 2 o menos, heteroátomos presentes en el anillo aromático. El especialista en la materia reconocerá que, entre los heteroarilos, hay anillos tanto de 5 como de 6 miembros. Los ejemplos de "heteroarilo" incluyen tienilo, piridilo, pirimidilo, piridazilo, furilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, triazinilo, triazolilo, tiadiazolilo y otros que el especialista en la materia reconocerá. En esta definición, se contempla claramente que la sustitución en el anillo de arilo está dentro del alcance de esta invención. Cuando aparece sustitución, el radical se designa como "arilo sustituido". Preferiblemente, se unen de 1 a 3, más preferiblemente 1 o 2, y lo más preferiblemente 1 sustituyente con el anillo de arilo. Aunque serán útiles muchos sustituyentes, los sustituyentes preferidos incluyen aquellos encontrados habitualmente en compuestos arílicos, tales como alquilo, hidroxilo, alcoxilo, ciano, nitro, halo, haloalquilo, mercapto y similares. Dichos sustituyentes se preparan usando metodologías conocidas. Estos sustituyentes pueden unirse en diversas
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

posiciones del anillo de arilo, y cuando se prefiere un lugar dado, dicho lugar se indica por "o,m,p-R_i-arilo". Por tanto, si el sustituyente R_i está unido en posición para del arilo, entonces se indica como "arilo p-R_i-sustituido".

5 [0046] Como se usa en la presente memoria, "amida" incluye tanto RNR'CO- (en el caso de R = alquilo, alquilaminocarbonilo-) como RCONR'- (en el caso de R= alquilo, alquilcarbonilamino).

[0047] Como se usa en la presente memoria, "éster" incluye tanto ROCO- (en el caso de R= arilo, alcoxicarbonilo-) como RCOO- (en el caso de R= alquilo, alquilcarboniloxilo-).

10 [0048] Como se usa en la presente memoria, "halógeno" es un radical atómico de cloro, bromo, fluoro o yodo. Cloro, bromo y fluoro son halógenos preferidos. El término "halógeno" contempla también términos a veces designados como "halo" o "haluro".

15 [0049] Como se usa en la presente memoria, "alquilamino" es un radical amina en que al menos un átomo de hidrógeno en el nitrógeno se ha reemplazado por alquilo. Los ejemplos preferidos incluyen etilamina, butilamino, isopropilamino y similares. El componente alquilo puede ser lineal, ramificado, cíclico, sustituido, saturado o insaturado.

20 [0050] Como se usa en la presente memoria, "alquilsulfanilo" es un radical tiol en que el átomo de hidrógeno en el azufre se ha reemplazado por alquilo. Los ejemplos preferidos incluyen etilsulfanilo, butilsulfanilo, isopropilsulfanilo y similares. El componente alquilo puede ser lineal, ramificado, cíclico, sustituido, saturado o insaturado.

25 [0051] Como se usa en la presente memoria, "alcoxilo" es un radical hidroxilo en que el átomo de hidrógeno en el oxígeno se ha reemplazado por alquilo. Los ejemplos preferidos incluyen etoxilo, butoxilo, benciloxilo y similares. El componente alquilo puede ser lineal, ramificado, cíclico, sustituido, saturado o insaturado.

30 [0052] Como se usa en la presente memoria, "heterociclo(s)" significa sistemas de anillo, preferiblemente de 3-7 miembros, que están saturados o insaturados y no son aromáticos. Estos pueden estar sustituidos o no sustituidos, y se unen a otras partes de la molécula mediante cualquier valencia disponible, preferiblemente cualquier carbono o nitrógeno disponible. Los heterociclos más preferidos son de 5 o 6 miembros. En heterociclos monocíclicos de 6 miembros, el(los) heteroátomo(s) es(son) de 1 a 3 de O, S o N, y cuando el heterociclo es de 5 miembros, preferiblemente tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S.

35 [0053] Como se usa en la presente memoria, "heterociclilo" significa heterociclos radicales. Estos pueden estar sustituidos o no sustituidos y están unidos con otros mediante cualquier valencia disponible, preferiblemente cualquier carbono o nitrógeno disponible.

40 [0054] Como se usa en la presente memoria, "sulfamido" significa un grupo alquil-N-S(O)₂N-, aril-NS(O)₂N- o heterocicliil-NS(O)₂N- en el que el grupo alquilo, arilo o heterociclilo es como se define anteriormente en la presente memoria.

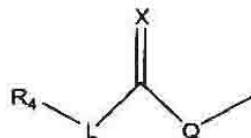
[0055] Como se usa en la presente memoria, "sulfonamido" significa un grupo alquil-S(O)₂N-, aril-S(O)₂N- o heterocicliil-S(O)₂N- en el que el grupo alquilo, arilo o heterociclilo es como se describe en la presente memoria.

45 [0056] Como se usa en la presente memoria, "ureido" significa un grupo alquil-NCON-, aril-NCON- o heterocicliil-NCON- en el que el grupo alquilo, arilo o heterociclilo es como se describe en la presente memoria.

50 [0057] Un sustituyente designado como radical en esta memoria descriptiva puede formar un anillo con otro radical como se describe en la presente memoria. Cuando se combinan dichos radicales, el especialista en la materia entenderá que no hay valencias insatisfechas en dicho caso, pero que se hacen sustituciones específicas, por ejemplo un enlace por hidrógeno. Por tanto, puede describirse que ciertos radicales forman anillos conjuntamente. El especialista en la materia reconocerá que dichos anillos pueden formarse y se forman fácilmente mediante reacciones químicas rutinarias, y está dentro de las habilidades del especialista en la materia tanto concebir dichos anillos como los procedimientos de su formación. Se prefieren anillos que tienen 3-7 miembros, más preferiblemente 5 o 6 miembros. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener estructuras cíclicas en los mismos, tales como un anillo R₁ y R₂. En ese aspecto, el especialista en la materia reconoce que este procedimiento de descripción es rutinario en la química médica, aunque pueda no reflejar rigurosamente la ruta sintética química. Como se usa en la presente memoria, el término "anillo" o "anillo", cuando se forma mediante la combinación de dos radicales, designa radicales heterocíclicos o carbocíclicos, y dichos radicales pueden estar saturados, insaturados o ser aromáticos. Por ejemplo, los sistemas de anillo heterocíclico preferidos incluyen anillos heterocíclicos tales como morfolinilo, piperidinilo, imidazolilo, pirrolidinilo y piridilo.

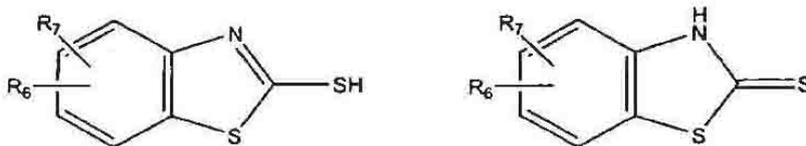
60

[0058] El especialista en la materia reconocerá que el radical de fórmula:

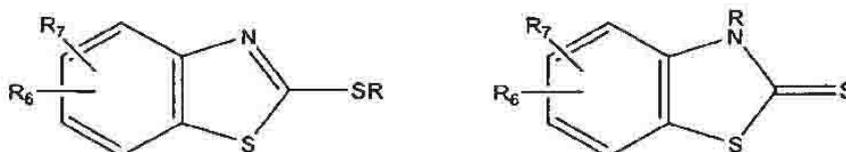


5 representa una serie de diferentes funcionalidades. Las funcionalidades preferidas representadas por esta estructura incluyen amidas, ureas, tioureas, carbamatos, ésteres, tioésteres, amidinas, cetonas, oximas, nitroolefinas, hidroxiguanidinas y guanidinas. Las funcionalidades más preferidas incluyen urras, tioureas, amidas y carbamatos.

10 [0059] El especialista en la materia reconocerá que algunas estructuras descritas en la presente memoria pueden ser formas de resonancia o tautómeros de compuestos que pueden representarse bien por otras estructuras químicas. El especialista reconoce que dichas estructuras se contemplan claramente dentro del alcance de esta invención, aunque dichas formas de resonancia o tautómeros no estén representados en la presente memoria. Por ejemplos, las estructuras:



15 representan claramente los mismos compuestos, y la referencia a cualquiera contempla claramente el otro. Además, los compuestos útiles en esta invención pueden proporcionarse como profármacos, sirviendo el siguiente como ejemplo:



20 en la que R es un grupo (o ligamiento) eliminado por procesos biológicos. Por tanto, se contempla claramente en esta invención el uso de compuestos proporcionados como profármacos biohidrolizables, como se entiende en la materia. "Profármaco" como se usa en la presente memoria es cualquier compuesto en el que, cuando se expone a los procesos biológicos de un organismo, se hidroliza, metaboliza, derivatiza o similar, proporcionando una sustancia activa que tiene la actividad deseada. El especialista en la materia reconocerá que los profármacos pueden tener o no actividad como profármacos. Se pretende que los profármacos descritos en la presente memoria no tengan un efecto nocivo sobre el sujeto a tratar cuando se dosifican en cantidades seguras y eficaces. Estos incluyen, por ejemplo, amidas y ésteres biohidrolizables. Una "amida biohidrolizable" es un compuesto de amida que no interfiere esencialmente con la actividad del compuesto, o que se convierte fácilmente *in vivo* por una célula, tejido, o sujeto humano, mamífero o animal, proporcionando un compuesto activo. Un "éster biohidrolizable" designa un compuesto de éster que no interfiere con la actividad de estos compuestos o que se convierte fácilmente por un animal, proporcionando un compuesto activo. Dichos profármacos biohidrolizables son entendidos por el especialista en la materia y se realizan según la normativa reguladora.

25 [0060] Los compuestos y composiciones de la presente memoria contemplan específicamente también sales farmacéuticamente aceptables, tanto catiónicas como aniónicas. Una "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal aniónica formada a partir de cualquier grupo ácido (por ejemplo, carboxilo) o una sal catiónica formada a partir de cualquier grupo básico (por ejemplo, amino). Son conocidas en la materia muchas de dichas sales, como se describen en la publicación de patente mundial 87/05297, de Johnston y col., publicada el 11 de septiembre de 1987 (incorporada como referencia a la presente memoria). Los contraiones preferidos de las sales formables en los grupos ácidos pueden incluir cationes de sales, tales como sales de metales alcalinos (tales como sodio y potasio) y sales de metales alcalinotérreos (tales como magnesio y calcio) y sales orgánicas. Las sales preferidas formables en sitios básicos incluyen aniones tales como los haluros (tales como sales cloruro). Por supuesto, el especialista en la materia es consciente de que pueden usarse un gran número y variación de sales, y existen ejemplos en la

bibliografía de sales orgánicas o inorgánicas útiles de esta manera.

5 **[0061]** En la medida en que los compuestos útiles de esta invención puedan contener uno o más centros estereogénicos, "isómero óptico", "estereoisómero", "enantiómero" y "diastereómero", como se designan en la presente memoria, tienen los significados reconocidos en la materia estándar (véase "Hawleys Condensed Chemical Dictionary", 11ª Ed.) y se incluyen en estos compuestos los racematos o sus isómeros ópticos, estereoisómeros, enantiómeros y diastereómeros.

10 **[0062]** Como se usa en la presente memoria, el término "enfermedad metabólica" significa un grupo de trastornos identificados en que aparecen errores de metabolismo, desequilibrios de metabolismo o un metabolismo subóptimo. Las enfermedades metabólicas como se usan en la presente memoria contemplan también una enfermedad que puede tratarse mediante la modulación del metabolismo, aunque la enfermedad misma pueda estar causada o no por un bloqueo metabólico específico. Preferiblemente, dicha enfermedad metabólica implica la ruta de oxidación de glucosa y ácido graso. Más preferiblemente, dicha enfermedad metabólica implica a MCD o está modulada por los niveles de malonil-CoA, y se designa en la presente memoria como un trastorno relacionado con MCD o MCA".

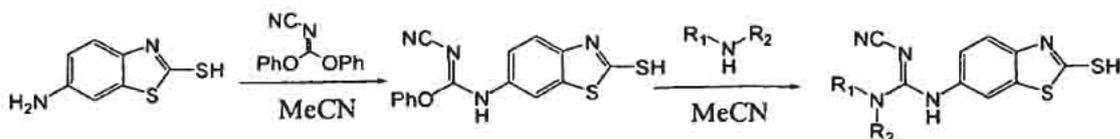
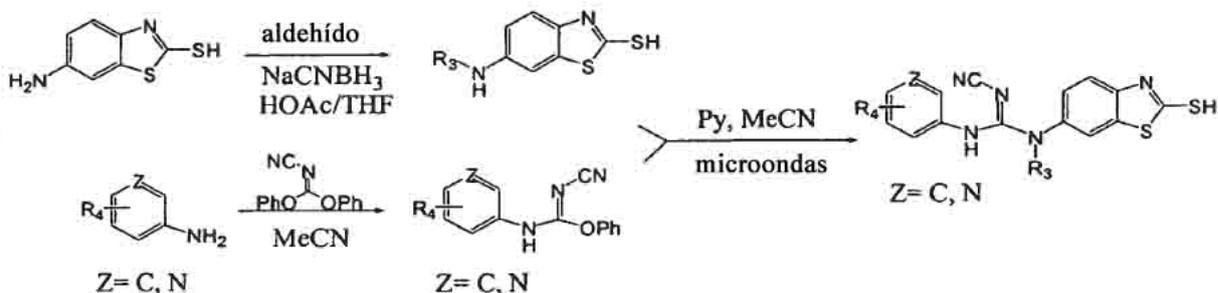
PREPARACIÓN DE COMPUESTOS ÚTILES EN ESTA INVENCION

20 **[0063]** Los materiales de partida usados en la preparación de los compuestos útiles en esta invención son conocidos, se preparan mediante procedimientos conocidos o están comercialmente disponibles. Resultará evidente para el especialista en la materia que los procedimientos para preparar precursores y compuestos de funcionalidad relacionada con los compuestos reivindicados en la presente memoria se describen en general en la bibliografía. El especialista en la materia, dada la bibliografía y esta divulgación, está bien equipado para preparar cualquiera de estos compuestos.

30 **[0064]** Se reconoce que el especialista en la materia de la química orgánica puede llevar a cabo fácilmente manipulaciones sin instrucciones adicionales, es decir, está dentro del alcance y la práctica del especialista en la materia llevar a cabo estas manipulaciones. Estas incluyen la reducción de compuestos de carbonilo a sus correspondientes alcoholes, la alquilación reductiva de aminas, oxidaciones, acilaciones, sustituciones aromáticas tanto electrofílicas como nucleofílicas, eterificaciones, esterificación, saponificación y similares. Estas manipulaciones se discuten en textos estándares tales como "March Advanced Organic Chemistry" (Wiley), Carey y Sundberg, "Advanced Organic Chemistry" y similares.

35 **[0065]** El especialista en la materia apreciará fácilmente que ciertas reacciones se llevan a cabo mejor cuando se enmascara o protege otra funcionalidad de la molécula, evitando así cualquier reacción secundaria indeseable y/o aumentando el rendimiento de la reacción. A menudo, el especialista en la materia utiliza grupos protectores para conseguir dichos rendimientos aumentados o para evitar reacciones indeseadas. Estas reacciones se encuentran en la bibliografía y están también dentro del alcance del especialista en la materia. Pueden encontrarse ejemplos de muchas de estas manipulaciones, por ejemplo, en T. Greene y P. Wuts "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2ª ed., John Wiley & Sons (1991).

45 **[0066]** Los siguientes esquemas ejemplares se proporcionan como guía para el lector, y representan procedimientos preferidos para preparar los compuestos ejemplificados en la presente memoria. Estos procedimientos no son limitantes, y resultará evidente que pueden emplearse otras vías para preparar estos compuestos. Dichos procedimientos incluyen específicamente químicas basadas en la fase sólida, incluyendo la química combinatoria. El especialista en la materia está totalmente equipado para preparar estos compuestos mediante aquellos procedimientos dados en la bibliografía y en esta divulgación.

Esquema 1**Esquema 2****Ensayo de inhibición de MCD *in vitro*:**

5 **[0067]** Se ensayó la conversión de acetil-Co a partir de malonil-Co A usando un protocolo modificado como se describió anteriormente por Kim, Y. S. y Kolattukudy, P. E. en 1978 (*Arch. Biochem. Biophys.* 190: 585 (1978)). Como se muestra en las ec. 1 - 3, el establecimiento del equilibrio cinético entre malato/NAD y oxalacetato/NADH se catalizó por la deshidrogenasa málica (ec. 2). El producto de reacción enzimática de MCD, acetil-Co A, desplazó el equilibrio al condensarse con oxalacetato en presencia de citrato sintasa (ec. 3), lo que dio como resultado una generación continua de NADH a partir de NAD. La acumulación de NADH puede seguirse continuamente controlando el aumento de la emisión de fluorescencia de 460 nm en un lector de placas de fluorescencia. Se calibró el lector de placas de fluorescencia usando acetil-Co A auténtica de Sigma. Para un ensayo en placa de 96 pocillos típico, se usó el aumento de la emisión de fluorescencia ($\lambda_{ex}= 360$ nm, $\lambda_{em}= 460$ nm, para NADH) en cada pocillo para calcular la velocidad inicial de hMCD. Cada ensayo de 50 μ l contenía disolución salina tamponada con fosfato 10 mM (Sigma), pH 7,4, 0,05% de Tween-20, K_2HPO_4 - KH_2PO_4 25 mM (Sigma), malato 2 mM (Sigma), NAD 2 mM (Boehringer Mannheim), 0,786 unidades de MD (Roche Chemicals), 0,028 unidades de CS (Roche Chemicals), hMCD 5-10 nM y cantidades variables de sustrato MCA. Se iniciaron los ensayos mediante la adición de MCA, y se corrigieron las velocidades con la velocidad de fondo determinada en ausencia de hMCD.

20 **Protocolo de ensayo de corazón de rata en funcionamiento aislado**

[0068] Se someten corazones en funcionamiento aislados de ratas Sprague-Dawley macho (300-350 g) a un periodo de perfusión aeróbica de 60 minutos. Se perfunden los corazones en funcionamiento con 95% de O_2 , 5% de CO_2 con disolución de Krebs-Henseleit modificada que contiene glucosa 5 mM; insulina 100 μ U/ml; 3% de BSA exenta de ácido; Ca^{2+} libre 2,5 mM y palmitato 0,4 a 1,2 mmol/l (Kantor y col., *Circulation Research* 86: 580-588(2000)). Se añade el compuesto de ensayo 5 minutos antes del periodo de perfusión. Se usa DMSO (al 0,05%) como control.

Medida de las velocidades de oxidación de glucosa

30 **[0069]** Se tomaron muestras a intervalos de 10 min para las medidas de los parámetros experimentales. Se determinan las velocidades de oxidación de glucosa mediante la recogida cuantitativa de $^{14}CO_2$ producido por corazones perfundidos con tampón que contiene [^{14}C]-glucosa (R. Barr y G. Lopaschuk, en "Measurement of cardiovascular function", McNeill, J. H. ed., capítulo 2, CRC press, Nueva York (1997)). Después de la perfusión, se libera posteriormente el $^{14}CO_2$ del perfundido inyectando 1 ml del perfundido en un tubo de ensayo sellado que contiene 1 ml de H_2SO_4 9 N. Se selló el tubo con un tapón de caucho unido a un vial de centelleo que contenía un trozo de papel de filtro saturado con 300 μ l de hidróxido de tiamina. Se retiraron entonces los viales de centelleo con

papeles de filtro y se añadió fluido de centelleo Ecolite. Se contaron las muestras mediante procedimientos estándares como se describen anteriormente. Se expresan las velocidades medias de oxidación de glucosa para cada fase de perfusión como mmol/min/g de peso seco como se describe anteriormente.

5 Medidas de las velocidades de oxidación de ácido graso:

10 **[0070]** Se determinan las velocidades de oxidación de ácido graso usando el mismo procedimiento que se describe anteriormente para la medida de la velocidad de oxidación de glucosa usando [^{14}C]palmitato o mediante la recogida cuantitativa de $^3\text{H}_2\text{O}$ producido por corazones perfundidos con tampón que contiene [$5\text{-}^3\text{H}$]palmitato (R. Barr y G. Lopaschuk, en "Measurement of cardiovascular function", McNeill, J. H. ed., capítulo 2, CRC Press, Nueva York (1997)). Se separó el $^3\text{H}_2\text{O}$ del [$5\text{-}^3\text{H}$]palmitato tratando 0,5 ml de muestras de tampón con 1,88 ml de una mezcla de cloroformo/metanol (1:2 v:v) y añadiendo entonces 0,625 ml de cloroformo y 0,625 ml de una disolución de KCl/HCl 2 M. Se centrifuga la muestra durante 10 minm, se retira la fase acuosa y se trata con una mezcla de 1 ml de cloroformo, 1 ml de metanol y 0,9 ml de KCl/HCl a una relación de 1:1:0,9. Se contó entonces la fase acuosa para la determinación del $^3\text{H}_2\text{O}$ total. Este proceso dio como resultado más de un 99,7% de extracción y separación del $^3\text{H}_2\text{O}$ del palmitato. Las velocidades medias de oxidación de ácido graso para cada fase de perfusión se expresan como nmol/min/g de peso seco después de tener en consideración el factor diluyente.

20 **[0071]** Los compuestos activos se caracterizan por un aumento de la oxidación de glucosa y/o una reducción de la oxidación de ácido graso en comparación con los experimentos de control (DMSO). Los compuestos que causaron aumentos significativamente estadísticos de la oxidación de glucosa y/o reducciones de la oxidación de ácido graso se considera que son activos. Se calculó la significancia estadística usando la prueba de t de Student para muestras emparejadas o no emparejadas, según sea apropiado. Los resultados con $P < 0,05$ se consideran estadísticamente significativos.

25 **EJEMPLOS**

30 **[0072]** Para ilustrar adicionalmente esta invención, se incluyen los siguientes ejemplos. No debería considerarse que los ejemplos limiten específicamente la invención. Las variaciones de estos ejemplos dentro del alcance de las reivindicaciones están dentro de las habilidades de un especialista en la materia y se considera que entran dentro del alcance de la invención, como se describe y reivindica en la presente memoria. El lector reconocerá que el especialista en la materia, dotado de la presente divulgación y los conocimientos de la materia, es capaz de preparar y usar la invención sin ejemplos exhaustivos.

35 **[0073]** Las marcas comerciales usadas en la presente memoria son solo ejemplos y reflejan materiales ilustrativos en el momento de la invención. El especialista en la materia reconocerá que se esperan variaciones en lotes, procesos de fabricación y similares. Por tanto, los ejemplos y las marcas comerciales usadas en ellos no son limitantes, y no se pretende que sean limitantes, sino que son simplemente una ilustración de cómo un especialista en la materia puede elegir para efectuar una o más de las realizaciones de la invención.

40 **[0074]** Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H (RMN) se miden en CDCl_3 u otros disolventes como se indica por un espectrómetro de RMN Varian (Unity Plus 400, 400 MHz para ^1H), a menos que se indique otra cosa, y las posiciones de pico se expresan en partes por millón (ppm) campo abajo del tetrametilsilano. Las formas de pico se indican como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete.

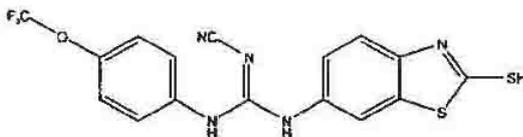
45 **[0075]** Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

Ac =	acetilo
Bn =	bencilo
Bz=	benzoílo
50 CDI =	carbonildiimidazol
CH_2Cl_2 =	diclorometano
DIBAL=	hidruro de diisobutilaluminio
DMAP =	4-(dimetilamino)piridina
DMF=	N,N-dimetilformamida
55 DMSO =	dimetilsulfóxido
EDCI o ECAC =	clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
ESIMS =	espectrometría de masas por pulverización electrónica
Et_3N =	trietilamina
AcOEt =	acetato de etilo
60 HMTA =	hexametilentetraamina
LDA =	diisopropilamiduro de litio
LHDMS =	bis(trimetilsilil)amiduro de litio

	MgSO ₄ =	sulfato de magnesio
	NaH =	hidruro de sodio
	NBS =	<i>N</i> -bromosuccinimida
	NCS =	<i>N</i> -clorosuccinimida
5	NH ₄ Cl =	cloruro de amonio
	Ph =	fenilo
	Py =	piridinilo
	t.a. =	temperatura ambiente
	TFA =	ácido trifluoroacético
10	THF =	tetrahidrofurano
	TLC =	cromatografía en capa fina
	Tf ₂ O =	anhídrido trifílico
	Abreviaturas de grupos alquilo	
	Me =	metilo
15	Et =	etilo
	<i>N</i> -Pr =	propilo normal
	<i>i</i> -Pr =	isopropilo
	<i>N</i> -Bu =	butilo normal
	<i>i</i> -Bu =	isobutilo
20	<i>t</i> -Bu =	butilo terciario
	<i>s</i> -Bu =	butilo secundario
	<i>c</i> -Hex =	ciclohexilo

Ejemplo 1

25 Preparación de *N*-ciano-*N'*-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N''*-(4-trifluorometoxifenil)guanidina
[0076]



30 Etapa 1

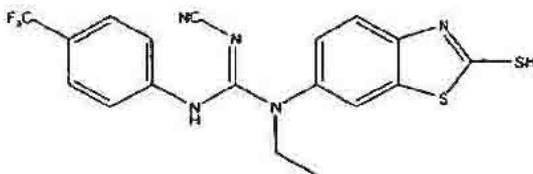
[0077] Se añaden 6-amino-1,3-benzotiazol-2-ol (2,26 g, 12,4 mmol), cianocarbonimidato de difenilo (4,43 g, 18,6 mmol) y acetonitrilo (50 ml) a un matraz de fondo redondo de 200 ml. Se calienta a reflujo la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno durante 16 h. Se recogen los precipitados por filtración y se lavan con acetonitrilo (15 ml).
 35 La recristalización del sólido con etanol proporciona el intermedio éster fenílico del ácido *N*-ciano-*N'*-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)carbamimídico en forma de un sólido blanco (1,2 g, 30%). RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,20-7,42 (m, 8H), 7,78 (s, 1H), 10,88 (b, 1H); ESIMS: *m/z* 324,8 (M-H).

40 Etapa 2

[0078] Se calienta a 150°C durante 1 h por radiación de microondas la mezcla de reacción del intermedio éster fenílico (50 mg, 0,153 mmol), (4-trifluorometoxi)anilina (0,414 ml, 0,306 mmol) y acetonitrilo (0,5 ml) sellada en un vial de proceso Smith. Se somete directamente la mezcla de reacción bruta a TLC preparativa (AcOEt: hexano 1:1, y entonces MeCN:CH₂Cl₂, 1:10), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (9 mg, 15%). RMN-¹H (CD₃OD) δ 7,20-7,38 (m, 6H), 7,48 (s, 1H); ESIMS: *m/z* 407,9 (M-H).

Ejemplo 2

50 Preparación de *N*-ciano-*N'*-etil-*N'*-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N''*-(4-trifluorometilfenil)guanidina
[0079]



Etapa 1

- 5 **[0080]** Se añaden 6-amino-1,3-benzotiazol-2-tiol (1,92 g, 10,5 mmol) y THF (20 ml) a un matraz de dos bocas de 100 ml, seguido de acetaldehído (0,591 ml, 10,5 mmol), ácido acético glacial (1 ml) y agua (1 ml) a 0°C. Se agita la suspensión durante 1,5 h antes de introducir lentamente una disolución de NaCNBH₃ (0,723 g, 10,5 mmol) en THF (20 ml) mediante un embudo de adición. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h después de la adición. Se recogen los precipitados por filtración, se lavan con agua y éter y se secan a presión reducida, dando el intermedio 6-etilaminobenzotiazol-2-iol en forma de un sólido amarillo claro (1,8 g, 82%).

10 **[0081]** RMN-¹H (CD₃OD) δ 1,21 (t, 3H), 3,08 (c, 2H), 6,68-6,72 (m, 2H), 7,04 (d, 2H); ESIMS: *m/z* 211,0 (M+H).

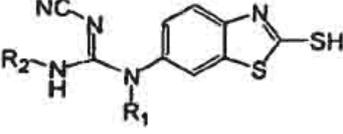
15 Etapa 2

- 20 **[0082]** Se añaden 4-(trifluorometil)anilina (2,11 ml, 16,8 mmol), cianocarbonimidato de difenilo (4,01 g, 16,8 mmol) y acetonitrilo (50 ml) a un matraz de fondo redondo de 200 ml. Se calienta a reflujo la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno durante 24 h y se mantiene durante una noche a temperatura ambiente. Se recogen los precipitados mediante filtración y se lavan con acetonitrilo (15 ml), proporcionando el intermedio éster fenílico del ácido *N*-ciano-*N'*-(4-trifluorometil)fenilcarbamiimídico en forma de un cristal incoloro (4,6 g, 90%). RMN-¹H (CDCl₃) δ 7,16-7,62 (m, 9H); ESIMS: *m/z* 303,7 (M-H).

25 Etapa 3

- 30 **[0083]** Se calienta a 150°C durante 1 h por radiación de microondas la mezcla de reacción del intermedio éster fenílico (743 mg, 2,43 mmol), 6-etilaminobenzotiazol-2-tiol (512 mg, 2,43 mmol), piridina (0,39 ml, 4,86 mmol) y acetonitrilo (8 ml) sellada en un vial de proceso Smith. Se somete directamente la mezcla bruta a TLC preparativa (MeOH: CH₂Cl₂, 1:12 y entonces AcOEt: hexano, 1:1), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (110 mg, 11%). RMN-¹H (CD₃OD) δ 1,12 (t, 3H), 3,85 (c, 2H), 7,12-7,15 (m, 2H), 7,44 (d, 2H); ESIMS: *m/z* 419,9 (M+H).

Tabla 1. Inhibidores de MCD basados en cianoguanidina ejemplares

			
Ejemplos	R1	R2	Ki (nM)
CBM-000302017	H	N-AC-N-Et-pirrolidinilo	1409,8
CBM-000302018	H	4-MeO-Ph	132,8
CBM-000302043	nPr	Ph	7,2
CBM-000302047	H	4-CF3O-Ph	241,6
CBM-000302048	H	4-nBuO-Ph	35,1
CBM-000302049	H	4-EtO-Ph	447,6
CBM-000302050	nPr	4-MeO-Ph	15,2
CBM-000302051	nPr	Ph	5,6
CBM-000302052	nPr	4-CF3O-Ph	67,1

(continuación)

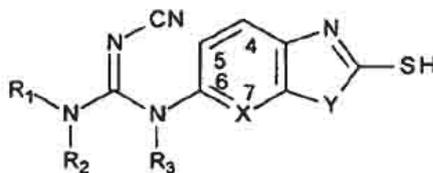
Ejemplos	R1	R2	Ki (nM)
CBM-000302064	iBu	4-MeO-Ph	7,1
CBM-000302065	iBu	4-CF3O-Ph	22,5
CBM-000302073	iBu	4-CO2Me-Ph	4,7
CBM-000302074	nPr	4-CO2Me-Ph	2,2
CBM-000302075	nPr	4-CF3-Ph	3,5
CBM-000302076	iBu	4-CF3-Ph	82,4
CBM-000302088	iBu	4-CO2H-Ph	0,3
CBM-000302089	nPr	CF3CH2CH2CH2O-Ph	3,3
CBM-000302090	iBu	CF3CH2CH2CH2O-Ph	14,9
CBM-000302106	Et	CF3CH2CH2CH2O-Ph	5,1
CBM-000302107	nPr	4-CF3-Ph	1,7
CBM-000302108	nPr	4-CO2Me-Ph	1,0
CBM-000302112	nPr	4-CO2H-Ph	1,5
CBM-000302113	nBu	3-piridinil-	110,0
CBM-000302114	nBu	3-CF3-Ph	210,0
CBM-000302115	iBu	3-CF3-Ph	320,0
CBM-000302167	Me	4-CF3-Ph	2,0
CBM-000302168	Me	CF3CH2CH2CH2O-Ph	2,8
CBM-000302188	Et	4-(N-Ac)Ph	59,9
CBM-000302189	Et	4-CO2NH2-Ph	2,8
CBM-000302190	Me	4-(N-Ac)Ph	73,3
CBM-000302242	Me	4-CO2NH2-Ph	13,3
CBM-000302243	Et	4-COP2N(iBu)H-Ph	24,2
CBM-000302244	Et	4-CO2N(nBu)H-Ph	5,6
CBM-000302290	Et	4-CF3-PhCH2	82,4
CBM-000302291	Et	4-CF3O-PhCH2	49,5

Tabla 2. Oxidación de glucosa por inhibidores de MCD en corazones de rata en funcionamiento aislados

Ejemplos	Peso molecular	K_i (nM)	GOX
CBM-000302052	451,50	67,1	131
CBM-000302075	435,50	3,5	230
CBM-000302106	479,55	5,1	353
CBM-000302107	421,47	1,7	290
CBM-000302167	407,44	2,0	239
CBM-000302189	396,50	2,8	96
CBM-000302244	452,61	5,6	152

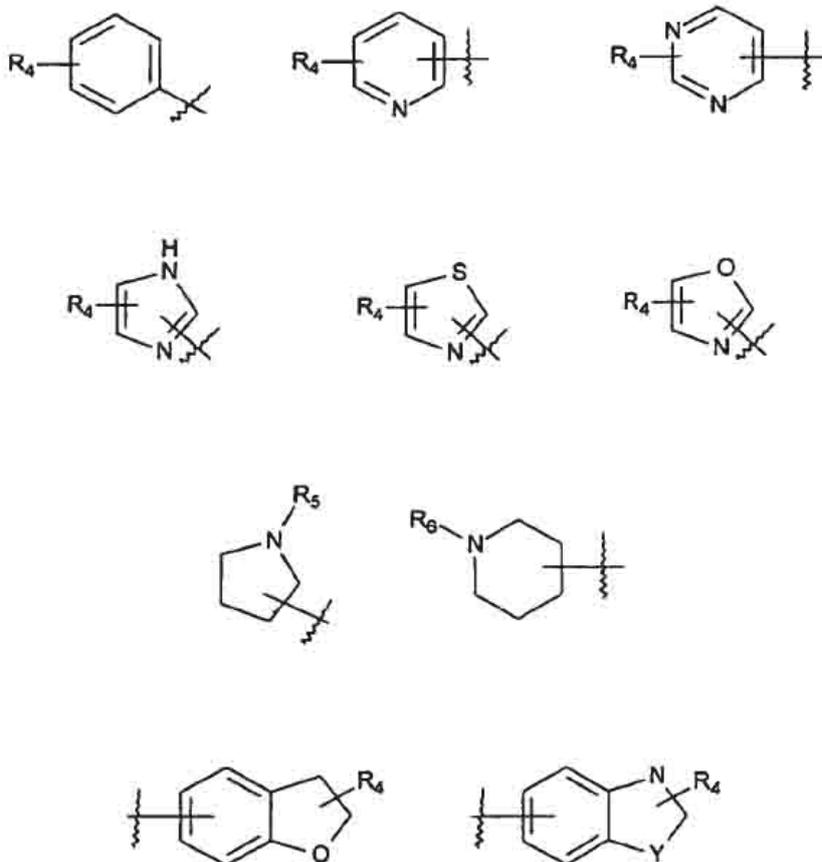
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

5 en la que
 R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido,
 alquinilo C₂-C₁₂ sustituido o heterociclilo, arilo, heteroarilo, fenilo, fenilo sustituido de las siguientes estructuras, o
 10 forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros;



15 R₃ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo o heteroarilo;
 R₄ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₆ sustituido, -OR₆, -SO₂NR₆R₇, -S(O)_nR₆, -COOH, -
 CONR₆R₇, -COR₆, NHCONR₆R₇, NHSO₂NR₆R₇;
 R₅ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, -COR₆, CONR₆R₇, -S(O)_nR₆, -SO₂NR₆R₇;
 R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂, alquilo C₁-C₁₂ sustituido, heterociclilo,
 fenilo, fenilo sustituido, arilo o heteroarilo;

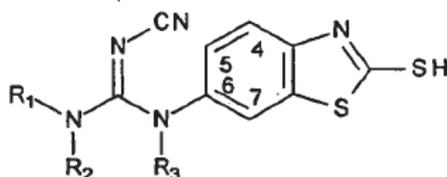
X es C o N;

Y es S o O;

sus correspondientes enantiómeros, diastereómeros o tautómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

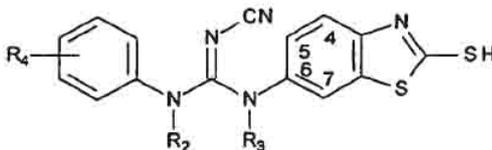
2. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula estructural general (Ia):



(Ia)

10 en la que R₁, R₂ y R₃ son como se definen en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, que tiene la fórmula estructural general (Ib):



(Ib)

15

en la que

R₂ es hidrógeno;

R₃ es alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ sustituido;

20 R₄ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido, -OR₆, -SO₂NR₆R₇, -S(O)_nR₆, -COOH, -CONR₆R₇, -COR₆, -NHCONR₆R₇, NHSO₂N₆R₇; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto según las reivindicaciones 1, 2 o 3 seleccionado del grupo consistente en:

N-etil-*N*'-[1-[*N*-ciano-*N*'-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-carbamidimidol]pirrolidin-3-il]-acetamida;

N-ciano-*N*'-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N*'-(4-metoxifenil)guanidina;

25 *N*-ciano-*N*'-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N*'-(4-trifluorometoxifenil)guanidina;

N-(4-butoxifenil)-*N*'-ciano-*N*'-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)guanidina;

N-(4-etoxifenil)-*N*'-ciano-*N*'-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)guanidina;

N'-ciano-*N*'-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N*'-(4-metoxifenil)-*N*-propilguanidina;

N'-ciano-*N*'-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N*'-fenil-*N*-propilguanidina;

30 *N*'-ciano-*N*'-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N*-propil-*N*'-(4-trifluorometoxifenil)guanidina;

N'-ciano-*N*-isobutil-*N*'-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N*'-fenilguanidina;

N'-ciano-*N*-isobutil-*N*'-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N*'-(4-metoxifenil)guanidina;

N'-ciano-*N*-isobutil-*N*'-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N*'-(4-trifluorometoxifenil)guanidina;

éster metílico del ácido 4-[*N*'-ciano-*N*'-isobutil-*N*'-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)guanidino]benzoico;

35 éster metílico del ácido 4-[*N*'-ciano-*N*'-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N*'-propilguanidino]benzoico;

N'-ciano-*N*'-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N*-propil-*N*'-(4-trifluorometilfenil)guanidina;

N'-ciano-*N*-isobutil-*N*'-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N*'-(4-trifluorometilfenil)guanidina;

ácido 4-[*N*'-ciano-*N*'-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N*'-propilguanidino]benzoico;

ácido 4-[*N*'-ciano-*N*'-isobutil-*N*'-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)guanidino]benzoico;

40 *N*'-ciano-*N*'-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N*-propil-*N*'-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]guanidina;

N'-ciano-*N*-isobutil-*N*'-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N*'-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]guanidina;

N-etil-*N*'-ciano-*N*'-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N*'-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]guanidina;

N-etil-*N*'-ciano-*N*'-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N*'-(4-trifluorometilfenil)guanidina;

éster metílico del ácido 4-[*N*'-etil-*N*'-ciano-*N*'-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)guanidino]benzoico;

45 ácido 4-[*N*'-ciano-*N*'-etil-*N*'-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)guanidino]benzoico;

N'-ciano-*N*'-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N*-propil-*N*'-piridin-3-ilguanidina;

- N'*-ciano-*N*-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N*-propil-*N''*-(3-trifluorometilfenil)guanidina;
N'-ciano-*N*-isobutil-*N*-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N''*-(3-trifluorometilfenil)guanidina;
N'-ciano-*N*-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N*-metil-*N''*-(4-trifluorometilfenil)guanidina;
5 *N'*-ciano-*N*-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N*-metil-*N''*-[4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]guanidina;
N-{4-[*N'*-etil-*N''*-ciano-*N'*-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)guanidino]fenil}acetamida;
4-[*N'*-etil-*N''*-ciano-*N'*-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)guanidino]benzamida;
N-{4-[*N'*-ciano-*N'*-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N'*-metilguanidino]fenil}acetamida;
4-[*N''*-ciano-*N'*-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N'*-metilguanidino]benzamida;
10 4-[*N'*-etil-*N''*-ciano-*N'*-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)guanidino]-*N*-isobutilbenzamida;
N-butil-4-[*N'*-etil-*N''*-ciano-*N'*-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)guanidino]benzamida;
N-etil-*N'*-ciano-*N*-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N''*-(4-trifluorometilbencil)guanidina;
N-etil-*N'*-ciano-*N*-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N''*-(4-trifluorometoxibencil)guanidina;
N''-ciano-*N*-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N*-butil-*N''*-piridin-3-ilguanidina;
y
15 *N'*-ciano-*N*-isobutil-*N*-(2-mercaptobenzotiazol-6-il)-*N''*-(3-trifluorometilfenil)guanidina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
5. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con el metabolismo de ácido graso y glucosa mediadas por malonil-CoA descarboxilasa en un paciente mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz, en el que dicha enfermedad es una enfermedad cardiovascular.
- 20 6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que dicha enfermedad cardiovascular es insuficiencia cardíaca congestiva.
- 25 7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que dicha enfermedad cardiovascular es una enfermedad cardiovascular isquémica.
- 30 8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que dicha enfermedad cardiovascular isquémica es angina de pecho.
9. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con el metabolismo de ácido graso y glucosa mediadas por malonil-Co A descarboxilasa en un paciente mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz, en el que dicha enfermedad es diabetes.
- 35 10. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con el metabolismo de ácido graso y glucosa mediadas por malonil-CoA descarboxilasa en un paciente mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz, en el que dicha enfermedad es obesidad.