(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 467 923**

(51) Int. CI.:

C07D 233/60 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2010 E 10757925 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014 EP 2470510**

(54) Título: **Derivados de imidazol substituidos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer**

(30) Prioridad:

30.09.2009 US 247206 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.06.2014

(73) Titular/es:

TRANSTECH PHARMA, LLC (100.0%)
4170 Mendenhall Oaks Parkway
High Point, NC 27265, US

(72) Inventor/es:

JONES, DAVID;
GOWDA, RAJU BORE y
XIE, RONGYUAN

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

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 imidazol substituidos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad conforme a 35 USC 119(e) para la Solicitud Provisional EE.UU. Nº 61/247.206, depositada el 30 de septiembre de 2009, cuyos contenidos son incorporados en su totalidad en el presente documento.

Campo de la invención

Esta invención se relaciona con compuestos que son inhibidores de la interacción entre el receptor para los productos finales de la glicación avanzada (RAGE) y sus ligandos fisiológicos, tales como los productos finales glicados avanzados (AGE), S100/calgranulina/EN-RAGE, β-amiloide y anfoterina, para el tratamiento de enfermedades mediadas por RAGE.

Antecedentes de la invención

El receptor para los productos finales glicados avanzados (RAGE) es un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas de las moléculas de la superficie celular. El dominio extracelular (N-terminal) de RAGE incluye tres regiones de tipo inmunoglobulina y un dominio de tipo V (variable) seguido de dos dominios de tipo C (constante) (Neeper *et al.*, J. Biol. Chem. 267: 14998-15004 (1992)). El dominio extracelular va seguido de un único dominio de transmembrana y una corta cola citosólica altamente cargada. El dominio extracelular N-terminal puede ser aislado por proteolisis de RAGE para generar RAGE soluble (sRAGE), compuesto por los dominios V y C.

RAGE se expresa en la mayoría de los tejidos, y en particular se encuentra en las neuronas corticales durante la embriogénesis (Hori *et al.* (1995)). También se encuentran niveles aumentados de RAGE en los tejidos en proceso de envejecimiento (Schleicher *et al.*, J. Clin. Invest. 99 (3): 457-468 (1997)) y en la retina, la vasculatura y el riñón diabéticos (Schmidt *et al.*, Nature Med. 1: 1002-1004 (1995)). La activación de RAGE en diferentes tejidos y órganos da lugar a una serie de consecuencias patofisiológicas. Se ha implicado a RAGE en una variedad de afecciones, que incluyen: la inflamación aguda y crónica (Hofmann *et al.*, Cell 97: 889-901 (1999)) y el desarrollo de complicaciones diabéticas tardías, tales como un aumento en la permeabilidad vascular (Wautier *et al.*, J. Clin. Invest. 97: 238-243 (1996)), nefropatía (Teillet *et al.*, J. Am. Soc. Nephrol. 11: 1488-1497 (2000)), aterosclerosis (Vlassara et. al., The Finnish Medical Society DUODECIM, Ann. Med. 28: 419-426 (1996)) y retinopatía (Hammes *et al.*, Diabetologia 42: 603-607 (1999)). También se ha implicado a RAGE en la enfermedad de Alzheimer (Yan *et al.*, Nature 382: 685-691 (1996)), la disfunción eréctil y la invasión y metástasis tumoral (Taguchi *et al.*, Nature 405: 354-357 (2000)).

Se ha implicado a los productos finales de la glicación avanzada (AGE) en una variedad de trastornos, incluyendo complicaciones asociadas a la diabetes y al envejecimiento normal. La incubación de proteínas o lípidos con azúcares aldosa da como resultado la glicación no enzimática y la oxidación de los grupos amino de las proteínas, para formar aductos de Amadori. Con el tiempo, los aductos sufren reorganizaciones, deshidrataciones y entrecruzamiento con otras proteínas adicionales, para formar complejos conocidos como AGE. Los factores que promueven la formación de AGE incluyen una renovación proteica retardada (*v.g.* como en las amiloidosis), una acumulación de macromoléculas que tienen un alto contenido en lisina y altos niveles de glucosa en sangre (*v.g.* como en la diabetes) (Hori *et al.*, J. Biol. Chem. 270: 25752-761, (1995)).

Los AGE exhiben una unión específica y saturable a los receptores de la superficie celular sobre las células endoteliales de la microvasculatura, los monocitos y los macrófagos, las células musculares lisas, las células mesangiales y las neuronas.

Además de los AGE, otros compuestos pueden unirse a, e inhibir la interacción de ligandos fisiológicos con, RAGE. En el desarrollo normal, RAGE interacciona con la anfoterina, un polipéptido que media en el crecimiento de las neuritas en neuronas embrionarias cultivadas (Hori *et al.*, (1995)). RAGE ha mostrado también interaccionar con EN-RAGE, una proteína que tiene una similitud substancial con la calgranulina (Hofmann *et al.* (1999)). RAGE ha mostrado también interaccionar con la β-amiloide (Yan *et al.*, Nature 389: 689-695 (1997); Yan *et al.*, Nature 382: 685-691 (1996); Yan *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci., 94: 5296-5301 (1997)).

La unión de ligandos, tales como AGE, S100/calgranulina/EN-RAGE, β-amiloide, CML (Nε-carboximetillisina) y anfoterina, a RAGE ha mostrado modificar la expresión de una variedad de genes. Por ejemplo, en muchos tipos celulares la interacción entre RAGE y sus ligandos genera estrés oxidativo, que da lugar así a la activación del factor de transcripción sensible a radicales libres NF-κB y a la activación de los genes regulados por NF-κB, tales como las citoquinas IL-1β, TNF-α y similares.

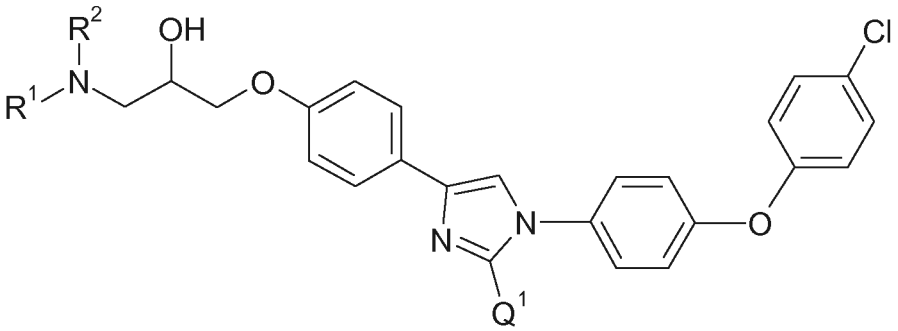
Además, se ha visto que otras cuantas rutas reguladoras, tales como las que implican a p21ras, kinasas MAP, ERK1 y ERK2, se activan por unión de AGE y otros ligandos a RAGE. De hecho, la transcripción del propio RAGE está regulada al menos en parte por NF-κB. Por lo tanto, un bucle de retroalimentación positiva iniciado por la unión de ligandos impulsa una espiral ascendente, y con frecuencia perjudicial. La inhibición de la unión de ligandos fisiológicos a RAGE permite la regulación a menos de los cambios patofisiológicos ocasionados por concentraciones excesivas de AGE y otros ligandos para RAGE como se ha descrito anteriormente.

Por lo tanto, se necesita desarrollar compuestos que inhiban la unión de ligandos fisiológicos a RAGE.

WO 2005/000295 desvela compuestos antagonistas de RAGE.

Resumen de la invención

La presente invención se relaciona con compuestos de Fórmula (I):



Fórmula (I)

o sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

R^1 y R^2 son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ y $-CH_2CH_2CH_3$, y
Q^1 es seleccionado entre el grupo consistente en $-CH_2OCH_2CH_3$ y $-CH_2CH_2CH_2CH_3$.

Esta invención también provee de métodos de preparación de compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y métodos para el uso de compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en el tratamiento de enfermedades mediadas por RAGE.

Los compuestos de Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles como inhibidores de la interacción del receptor para los productos finales de la glicación avanzada (RAGE) con ligandos tales como productos finales glicados avanzados (AGE), S100/calgranulina/EN-RAGE, β-amiloide y anfoterina. Los compuestos son también útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades o afecciones en humanos que pueden responder a la inhibición de RAGE. Dichas enfermedades o afecciones incluyen, aunque sin limitación, la inflamación aguda y crónica, el desarrollo de complicaciones diabéticas tardías, tales como un aumento en la permeabilidad vascular, nefropatía, aterosclerosis y retinopatía, el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados, la disfunción eréctil, la invasión y metástasis tumoral y la osteoporosis.

El ámbito de la presente invención incluye combinaciones de los diversos aspectos, realizaciones y preferencias como se describe en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

No aplicable.

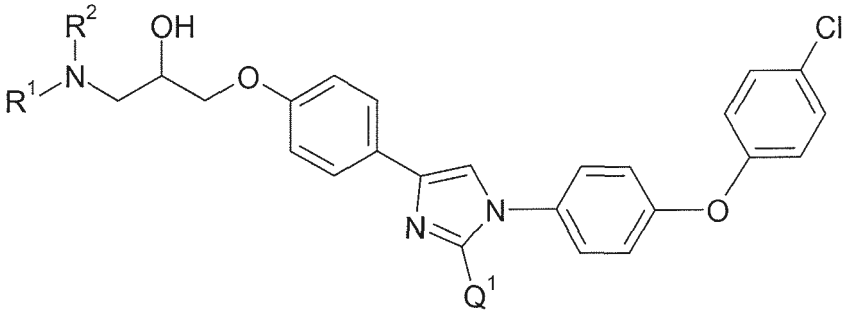
Descripción detallada de la invención

Las siguientes definiciones pretenden aclarar, pero no limitar, los términos definidos. Si un término en particular utilizado en el presente documento no está específicamente definido, dicho término no deberá ser considerado como indefinido. En lugar de ello, dichos términos son utilizados dentro de sus significados llanos y ordinarios.

Tal como se utilizan en el presente documento, se entenderá que los diversos grupos funcionales representados tienen un punto de unión en el grupo funcional que tiene el guión. En otras palabras, en el caso de $-CH_2CH_2CH_3$, se

entenderá que el punto de unión es el grupo CH_2 en el extremo de la izquierda.

En una primera realización, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R^1 y R^2 son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ y $-CH_2CH_2CH_3$, y
Q^1 es seleccionado entre el grupo consistente en $-CH_2OCH_2CH_3$ y $-CH_2CH_2CH_2CH_3$.

En una segunda realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 es $-CH_3$.

En una tercera realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 es $-CH_2CH_3$.

En una cuarta realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las realizaciones previas, donde R^2 es $-CH_3$.

En una quinta realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las realizaciones primera a tercera, donde R^2 es $-CH_2CH_3$.

En una sexta realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las realizaciones previas, donde Q^1 es $-CH_2OCH_2CH_3$.

En una séptima realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las realizaciones primera a quinta, donde Q^1 es $-CH_2CH_2CH_2CH_3$.

En una octava realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las realizaciones primera a séptima, donde el compuesto es una amina libre.

En una novena realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las realizaciones primera a séptima, donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable.

En una décima realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las realizaciones primera a séptima, donde el compuesto es una sal clorhidrato.

En una undécima realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las realizaciones primera a décima, donde el grupo $-CH_2CH(OH)CH_2NR^1R^2$ está en la configuración S.

En una duodécima realización, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las realizaciones primera a décima, donde el grupo $-CH_2-CH(OH)-CH_2-NR^1R^2$ está en la configuración R.

Como realizaciones específicas del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se incluyen:

(R)-1-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dimetilaminopropan-2-ol,
(R)-1-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dietilaminopropan-2-ol,
(S)-1-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dimetilaminopropan-2-ol,
(S)-1-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dietilaminopropan-2-ol,
(R)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dimetilaminopropan-2-ol,
(S)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dimetilaminopropan-2-ol,
(R)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dietilaminopropan-2-ol y
(S)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dietilaminopropan-2-ol,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un soporte farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método de tratamiento de una enfermedad mediada por RAGE. Otro aspecto incluye el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por RAGE. Aún otro aspecto incluye un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por RAGE. En una realización, la enfermedad es la Enfermedad de Alzheimer. En una realización, dicho tratamiento modifica la presentación de la Enfermedad de Alzheimer. En otra realización, dicho tratamiento mejora el rendimiento cognitivo de un sujeto que sufre de Enfermedad de Alzheimer de leve a moderada.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención quedan también incluidas dentro del alcance de la invención. El término "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", tal como se usa en el presente documento, se refiere a sales no tóxicas de un compuesto de Fórmula (I) que se preparan generalmente por reacción de la base libre (es decir, la amina libre) del compuesto de Fórmula (I) con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, tales como, aunque sin limitación, clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato, trifluoroacetato, tricloroacetato, acetato, oxalato, maleato, piruvato, malonato, succinato, citrato, tartrato, fumarato, mandelato, benzoato, cinamato, metyoduro, metbromuro, metcloruro, metanosulfonato, etanosulfonato, picrato y similares, y se incluyen ácidos relacionados con las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en el Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), pp. 1-19. Otras sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de la invención, y éstas forman otro aspecto de la invención.

A menos que se indique algo diferente, las estructuras representadas en el presente documento pretenden también incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen la presente estructura, excepto por la substitución de un átomo de hidrógeno por un deuterio o un tritio, o por la substitución de un átomo de carbono por un carbono enriquecido ^{13}C o ^{14}C, quedan dentro del alcance de la invención.

El compuesto de Fórmula (I) contiene un centro quiral. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros, así como enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente/diastereoméricamente enriquecidas. También se incluyen en el alcance de la invención los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas de la presente invención, así como cualquier mezcla de los mismos total o parcialmente equilibrada. La presente invención también incluye cualquier tautómero de los compuestos representados por las fórmulas anteriores.

Se describen en el presente documento ejemplos de compuestos de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que tienen una actividad biológica potencialmente útil. Se estableció la capacidad de los compuestos de Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables para inhibir la interacción de RAGE con sus ligandos fisiológicos con compuestos representativos de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos usando el/los ensayo(s) descrito(s) en la sección de Ejemplos que se da más adelante.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El término "composición farmacéutica" es utilizado en el presente documento para indicar una composición que puede ser administrada a un hospedador mamífero, *v.g.*, por vía oral, tópica, parenteral, mediante spray inhalatorio o rectal, en formulaciones de dosificación unitaria que contienen soportes, diluyentes, adyuvantes, vehículos y similares no tóxicos convencionales. El término "parenteral", tal como se usa en el presente documento, incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular o intracisternal, o mediante técnicas de infusión.

Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo como tabletas, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u

oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden ser preparadas según cualquier método conocido, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo consistente en agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con objeto de obtener preparaciones farmacéuticamente elegantes y palatables. Las tabletas pueden contener el principio activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo almidón de maíz o ácido algínico; agentes ligantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden estar sin recubrir o pueden ser recubiertas por técnicas conocidas para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción mantenida a lo largo de un período mayor. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden ser recubiertas por las técnicas descritas en las Patentes EE.UU. Nº 4.356.108, 4.166.452 y 4.265.874, para formar tabletas terapéuticas osmóticas para liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral pueden también presentarse como cápsulas de gelatina duras, donde el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas, donde el principio activo está mezclado con agua o con un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas pueden contener los compuestos activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido natural, tal como la lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tales como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden ser formuladas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como una parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como los indicados anteriormente, y agentes saborizantes para obtener una preparación oral palatable. Estas composiciones pueden ser conservadas por adición de un antioxidante, tal como el ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el compuesto activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor y uno o más conservantes. Son ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden también estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo una parafina líquida, o una mezcla de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y saborizantes.

Los jarabes y elixires pueden ser formulados con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservante y agentes saborizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede ser formulada según los métodos conocidos que utilizan agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados descritos anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convenientemente como solvente o medio de suspensión aceites fijos estériles. Con este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave utilizando mono- o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran un uso en la preparación de inyectables.

Las composiciones pueden estar también en forma de supositorios para administración rectal de los compuestos de la invención. Estas composiciones pueden ser preparadas mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, que es sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura rectal, y que, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen la manteca de cacao y los polietilenglicoles, por ejemplo.

Para uso tópico, se contemplan cremas, ungüentos, jaleas, soluciones o suspensiones, lociones, ungüentos oculares y colirios o gotas óticas, apósitos impregnados y aerosoles, etc., que contienen los compuestos de la invención. Estas formulaciones tópicas pueden contener aditivos convencionales apropiados, tales como conservantes, solventes para ayudar a la penetración del fármaco y emolientes en ungüentos y cremas. Las formulaciones pueden contener también soportes convencionales compatibles, tales como bases de cremas o ungüentos y etanol o alcohol oleílico para las lociones. Dichos soportes pueden estar presentes en de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 99% de la formulación. Más habitualmente, formarán hasta aproximadamente un 80% de la formulación. Para los fines de esta solicitud, las aplicaciones tópicas incluirán lavados bucales y gargarismos.

Los compuestos de la presente invención pueden ser también administrados en forma de sistemas de administración mediante liposomas, tales como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Se pueden formar liposomas a partir de una variedad de fosfolípidos.

Los compuestos de la presente invención pueden también ser copulados a polímeros solubles como soportes dirigibles de fármacos. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspartamidofenol u óxido de polietileno-polilisina substituido con residuos de palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden ser copulados a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poli-orto-ésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques entrecruzados o anfipáticos de hidrogeles.

Para la administración por inhalación, los compuestos según la invención son convenientemente administrados en forma de una presentación de spray aerosol a partir de envases presurizados o de un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, *v.g.* diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, tetrafluoroetano, heptafluoropropano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede ser determinada dotándolo de una válvula para administrar una cantidad calibrada. Se pueden formular cápsulas y cartuchos de, *v.g.*, gelatina para uso en un inhalador o insuflador que contengan una mezcla de polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Los compuestos que antagonizan la interacción de RAGE con sus ligandos fisiológicos son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones que puedan responder a la inhibición del receptor RAGE. La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en medicina. En una realización de este aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método de inhibición de la interacción de RAGE con sus ligandos fisiológicos. En otra realización de este aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método de tratamiento de un estado morboso seleccionado entre el grupo consistente en inflamación aguda y crónica, incluyendo inflamación de la piel, tal como psoriasis y dermatitis atópica, inflamación asociada a trasplante de órganos, tejidos o células e inflamación pulmonar, incluyendo asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sepsis, diabetes, complicaciones relacionadas con la diabetes, fallo renal, aterosclerosis hiperlipémica asociada a la diabetes, citotoxicidad neuronal, reestenosis, síndrome de Down, demencia asociada a traumatismo de la cabeza, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, amiloidosis, una enfermedad autoinmune, curación de heridas, enfermedad periodontal, neuropatía, degeneración neuronal, permeabilidad vascular, nefropatía, aterosclerosis, retinopatía, enfermedad de Alzheimer, disfunción eréctil, invasión y/o metástasis tumoral y osteoporosis.

I. RAGE y las complicaciones de la diabetes

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de las complicaciones de la diabetes. Se ha visto que la glicoxidación no enzimática de macromoléculas que da lugar en último término a la formación de productos finales de la glicación avanzada (AGE) está aumentada en los sitios de inflamación, en el fallo renal, en presencia de hiperglucemia y en otras afecciones asociadas a estrés oxidativo sistémico o local (Dyer, D., *et al.*, J. Clin. Invest., 91: 2463-2469 (1993); Reddy, S., *et al.*, Biochem., 34: 10872-10878 (1995); Dyer, D., *et al.*, J. Biol. Chem., 266: 11654-11660 (1991); Degenhardt, T., *et al.*, Cell Mol. Biol., 44: 1139-1145 (1998)). La acumulación de AGE en la vasculatura puede producirse focalmente, como en la amiloide de las articulaciones compuesta por AGE-ß2-microglobulina, que se encuentra en pacientes con amiloidosis relacionada con la diálisis (Miyata, T., *et al.*, J. Clin. Invest., 92: 1243-1252 (1993); Miyata, T., *et al.*, J. Clin. Invest., 98: 1088-1094 (1996)), o de un modo general, como lo ejemplifican la vasculatura y los tejidos de pacientes con diabetes (Schmidt, A-M., *et al.*, Nature Med., 1: 1002-1004 (1995)). La acumulación progresiva de AGE a lo largo del tiempo en pacientes con diabetes sugiere que los mecanismos de aclaramiento endógenos no son capaces de funcionar

eficazmente en los sitios de deposición de AGE. Dichos AGE acumulados tienen la capacidad de alterar las propiedades celulares mediante una serie de mecanismos. Aunque RAGE se expresa en bajos niveles en los tejidos y la vasculatura normales, en un ambiente en el que se acumulan los ligandos del receptor se ha visto que RAGE experimenta una regulación a más (Li, J. *et al.*, J. Biol. Chem., 272: 16498-16506 (1997); Li, J., *et al.*, J. Biol. Chem., 273: 30870-30878 (1998); Tanaka, N., *et al.*, J. Biol. Chem,. 275: 25781-25790(2000)). La expresión de RAGE está aumentada en el endotelio, las células musculares lisas y los fagocitos mononucleares infiltrantes en la vasculatura diabética. Además, estudios en cultivo celular han demostrado que la interacción AGE-RAGE provoca cambios en las propiedades celulares que son importantes en la homeostasia vascular.

II. RAGE y disfunción celular en las amiloidosis

También como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de las amiloidosis y/o de la Enfermedad de Alzheimer. RAGE parece ser un receptor de la superficie celular que se une al material fibrilar de las láminas ß independientemente de la composición de las subunidades (péptido ß-amiloide, Aß, amilina, amiloide A sérica, péptido derivado de priones) (Yan, S. -D., *et al.*, Nature, 382: 685-691 (1996); Yan, S-D., *et al.*, Nat. Med., 6: 643-651 (2000)). Se ha visto que la deposición de amiloide da como resultado una mayor expresión de RAGE. Por ejemplo, en los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), la expresión de RAGE aumenta en las neuronas y la glía (Yan, S. -D., *et al.*, Nature 382: 685-691 (1996)). Las consecuencias de la interacción de Aß con RAGE parecen ser bastante diferentes en neuronas frente a la microglía. Mientras que la microglía se activa como consecuencia de la interacción Aß-RAGE, como refleja el aumento en la motilidad y la expresión de citoquinas, la activación neuronal precoz mediada por RAGE es suplantada por la citotoxicidad posteriormente. Una mayor evidencia de un papel para RAGE en las interacciones celulares de Aß se relaciona con la inhibición de la vasoconstricción cerebral inducida por Aß y la transferencia del péptido a través de la barrera hematoencefálica al parénquima cerebral cuando el receptor estaba bloqueado (Kumar, S., *et al.*, Neurosci. Program, p. 141 (2000)). Se ha visto que la inhibición de la interacción RAGE-amiloide disminuye la expresión del RAGE celular y de los marcadores de estrés celulares (así como la activación de NF-kB) y disminuye la deposición de amiloide (Yan, S-D., *et al.*, Nat. Med., 6: 643-651 (2000)), lo que sugiere un papel para la interacción RAGE-amiloide tanto en la perturbación de las propiedades celulares en un ambiente enriquecido para la amiloide (incluso en las etapas iniciales) como en la acumulación de amiloide.

En otros estudios que utilizan un modelo en ratón de la Enfermedad de Alzheimer, se ha visto que los antagonistas de RAGE pueden revertir la formación de placas y la pérdida de cognición. En la Publicación de Patente EE.UU. Nº US 2005/0026811, se utilizaron antagonistas de RAGE de pequeña molécula para inhibir la progresión de la deposición de Aβ y reducir el volumen de las placas preexistentes en ratones con Enfermedad de Alzheimer (US 2005/0026811 en ¶¶ 581-586). Además, el tratamiento con dichos antagonistas de RAGE de pequeña molécula mejoró la cognición en estos modelos en ratón de Enfermedad de Alzheimer (US 2005/0026811 en ¶¶ 587-590). Por lo tanto, en un modelo en ratón de Enfermedad de Alzheimer, aquellos ratones que habían desarrollado placas de Aβ y pérdida cognitiva y fueron tratados con antagonistas de RAGE de pequeña molécula exhibieron una reducción en el volumen de las placas y una mejoría en el rendimiento cognitivo en comparación con los ratones con Enfermedad de Alzheimer que no fueron tratados con los antagonistas de RAGE de pequeña molécula, lo que muestra que los compuestos antagonistas de RAGE pueden retardar o ralentizar la pérdida de rendimiento cognitivo o pueden mejorar el rendimiento cognitivo de un sujeto que sufre demencia de tipo Alzheimer.

Además, se ha visto tanto en ensayos celulares como en estudios animales que RAGE media en la transcitosis de Aβ circulante a través de la barrera hematoencefálica (BHE). Dicho aumento en la transcitosis de Aβ da lugar a estrés oxidativo neuronal y reducciones mantenidas en el flujo sanguíneo cerebral. Los efectos de RAGE pueden ser inhibidos por un modulador de RAGE (*v.g.*, anticuerpo anti-RAGE o sRAGE) (véase *v.g.*, Mackic *et al.*, J. Clin. Invest., 102: 734-743 (1998); véase también Kumar *et al.*, Neurosci., Program, p. 141 (2000)). Estos hallazgos fueron confirmados por estudios adicionales (véanse *v.g.*, la Patente EE.UU. Nº 6.825.164, en la col. 17, línea 48, a col. 18, línea 43; Deane *et al.*, Nature Medicine, 9: 907-913 (2003)). Una reducida perfusión cerebral puede promover lesiones isquémicas, que pueden actuar sinérgicamente con Aβ para exacerbar la demencia. Además, un flujo sanguíneo cerebral insuficiente puede alterar el tráfico de Aβ a través de la barrera hematoencefálica, reduciendo así el aclaramiento de Aβ y promoviendo la acumulación de Aβ en el cerebro (véase Girouard y Iadecola, J. Appl. Physiol., 100, 328-335 (2006), en la página 332). Por lo tanto, el aumento en el flujo sanguíneo cerebral promovido por los antagonistas de RAGE puede reducir los síntomas o retrasar la aparición del desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer, o ambas cosas. Por ejemplo, los antagonistas de RAGE pueden retardar o ralentizar la pérdida de rendimiento cognitivo, o pueden mejorar el rendimiento cognitivo, de un sujeto que sufre demencia de tipo Alzheimer, o ambas cosas.

III. RAGE y propagación de la respuesta inmune/inflamatoria

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de la inflamación. Por ejemplo, se ha visto que las S 100/calgranulinas comprenden una familia de polipéptidos de unión a calcio estrechamente relacionados caracterizados por dos regiones EF-hand unidas por un péptido conector (Schafer, B. *et al.*, TIBS, 21: 134-140 (1996); Zimmer, D., *et al.*, Brain Res. Bull., 37: 417-429 (1995); Rammes, A., *et*

al., J. Biol. Chem., 272: 9496-9502 (1997); Lugering, N., *et al.*, Eur. J. Clin. Invest., 25: 659-664 (1995)). Aunque carecen de péptidos señal, se sabe desde hace mucho tiempo que las S 100/calgranulinas acceden al espacio extracelular, especialmente en sitios de respuestas inmunes/inflamatorias crónicas, como en la fibrosis quística y en la artritis reumatoide. RAGE es un receptor para muchos miembros de la familia de las S100/calgranulinas, que media en sus efectos proinflamatorios en células tales como linfocitos y fagocitos mononucleares. Además, estudios sobre la respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado, colitis en ratones nulos IL-10, artritis inducida por colágeno y modelos de encefalitis autoinmune experimental sugieren que la interacción RAGE-ligando (presumiblemente con S100/calgranulinas) tiene un papel proximal en la cascada inflamatoria implicada en las enfermedades inflamatorias, tales como, aunque sin limitación, la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple.

RAGE está también implicado en enfermedades inflamatorias de la piel, tales como, aunque sin limitación, la dermatitis atópica, el eczema y la psoriasis. La psoriasis en particular se caracteriza por lesiones pruriginosas inflamadas. La psoriasis puede ir acompañada de síntomas artropáticos similares a los observados en la artritis reumatoide. Existe una considerable evidencia de que la psoriasis es un trastorno autoinmune poligénico. Las lesiones psoriásicas son ricas en citoquinas, en particular IL-1 y IL-8, ambas potentes mediadores proinflamatorios. La IL-8 en particular es un factor quimiotáctico para los neutrófilos; se sabe también que los neutrófilos sintetizan y segregan proteínas S100, uno de los ligandos de RAGE que está implicado en la propagación de la respuesta inmune e inflamatoria. La psoriasina (S100A7), un nuevo miembro de la familia de genes S100, es una proteína segregada aislada de la piel psoriásica. Semprini *et al.* (Hum. Genet. Oct. 2002, 111(4-5), 310-3) han mostrado un vínculo entre la susceptibilidad genética de la psoriasis y la distinta sobreexpresión de proteínas S100 en la piel. Por lo tanto, se esperaría que un modulador de RAGE regulara la respuesta inmune en la psoriasis.

IV. RAGE y anfoterina

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de tumores y de la metástasis tumoral. Por ejemplo, la anfoterina es una proteína de unión a ADN cromosómico no histona del grupo I de alta movilidad (Rauvala, H., *et al.*, J. Biol. Chem., 262: 16625-16635 (1987); Parkikinen, J., *et al.*, J. Biol. Chem. 268: 19726-19738 (1993)) que ha mostrado interaccionar con RAGE. Se ha visto que la anfoterina promueve el crecimiento de las neuritas y que también sirve como superficie para el montaje de complejos de proteasas en el sistema fibrinolítico (que también se sabe que contribuye a la movilidad celular). Además, se ha observado un efecto inhibidor del crecimiento tumoral local del bloqueo de RAGE en un modelo de tumor primario (glioma C6), el modelo de metástasis pulmonar de Lewis (Taguchi, A., *et al.*, Nature 405: 354-360 (2000)) y papilomas de surgimiento espontáneo en ratones que expresan el transgén v-Ha-ras (Leder, A., *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci., 87: 9178-9182 (1990)).

V. RAGE y enfermedades respiratorias

La inflamación de las vías aéreas es importante en la patogénesis del asma. Dicha inflamación puede dar lugar a exacerbaciones significativas e incrementos en la severidad del asma, así como ser un factor importante en un deterioro en el estado asmático. En las exacerbaciones severas del asma, hay una intensa y mecánicamente heterogénea respuesta inflamatoria que conlleva acumulación y activación de neutrófilos y eosinófilos. Los neutrófilos son una fuente significativa de proteínas S 100, ligandos clave para RAGE implicados en la propagación de la respuesta inmune y la inflamación. Por lo tanto, se esperaría que los moduladores de RAGE poseyeran valor terapéutico en el tratamiento del asma.
Además, se esperaría que la etapa de propagación en la respuesta inmune en el pulmón dirigida por la interacción S100-RAGE diera lugar a la activación y/o el reclutamiento de células inflamatorias, tales como neutrófilos, que, en enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, tales como el enfisema, son fuentes significativas de proteasas dañinas. Por lo tanto, se esperaría que un modulador de RAGE poseyera un potencial en el tratamiento de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significará aquella cantidad de un fármaco o de un agente farmacéutico que provocará la respuesta terapéutica que se busca en un sujeto.

En estos métodos, como factores que pueden influir en lo que constituye una cantidad terapéuticamente efectiva, se incluyen, aunque sin limitación, el tamaño y el peso del sujeto, la biodegradabilidad del agente terapéutico, la actividad del agente terapéutico y el tamaño del área afectada, así como su biodisponibilidad. La expresión incluye cantidades que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, dan lugar a un mejor tratamiento, a curación o a mejoría de un efecto colateral, o a una disminución en el ritmo de avance de una enfermedad o trastorno.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método de tratamiento de la reestenosis. En una realización, el sujeto sufre diabetes.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método de tratamiento de la inflamación aguda o crónica.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método de tratamiento de la demencia asociada a un traumatismo cefálico. En una realización, mejora el rendimiento cognitivo del sujeto. En otra realización, el rendimiento cognitivo del sujeto se mantiene. En otra realización, el ritmo de pérdida de rendimiento cognitivo del sujeto se ralentiza.

En una realización, la presente invención proporciona los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en un método de tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer. Con respecto a la Enfermedad de Alzheimer, se piensa que la presente invención es útil en la alteración del curso del proceso de demenciación subyacente. La Enfermedad de Alzheimer puede ser diagnosticada por los criterios NINCDS y DSM, por Examen del Estado Mini-Mental y por la Clasificación de Demencia Clínica dentro de límites particulares. Un aspecto de la presente invención incluye la mejora del rendimiento cognitivo, que comprende la administración de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se puede valorar el rendimiento cognitivo con la subescala cognitiva de la Escala de Valoración de la Enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog), como es sabido en la técnica, que puntúa la función cognitiva sobre una escala de 0 a 70, indicando puntuaciones más altas una mayor deficiencia cognitiva. Por lo tanto, una reducción en la puntuación demuestra una mejora cognitiva. Un aspecto de la presente invención incluye la administración a un sujeto de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para reducir una puntuación ADAS-cog de un sujeto que necesite dicha reducción. Dicho sujeto puede ser un humano que sufra demencia de tipo Alzheimer, Enfermedad de Alzheimer de leve a moderada o Enfermedad de Alzheimer severa. Además, también se puede valorar la progresión de la Enfermedad de Alzheimer en un humano por examen de cuatro áreas de función: General, Cognitiva, Conductual y Actividades de la Vida Diaria. Dicha valoración puede ser realizada usando una Impresión de Cambio Basada en Entrevista del clínico (CIBIC o CIBIC plus). Un aspecto de la presente invención incluye el mejoramiento en la función del sujeto, consistente en administrar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la función del sujeto es una o más de general, cognitiva, conductual y actividades de la vida diaria.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para mejorar la curación de heridas en un sujeto diabético, para mejorar la velocidad de curación de heridas en el sujeto en relación a una herida no tratada.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método de tratamiento en un sujeto de la inflamación asociada al trasplante de un órgano, un tejido o una pluralidad de células de un primer sitio a un segundo sitio, para reducir la inflamación en el sujeto. En una realización, el primer y segundo sitios están en diferentes sujetos. En otra realización, el primer y segundo sitios están en el mismo sujeto. En otra realización, el órgano, las células o el tejido trasplantados comprenden una célula o tejido de páncreas, piel, hígado, riñón, corazón, médula ósea, sangre, hueso, músculo, arteria, vena, cartílago, tiroides, sistema nervioso o células madre.

En otra realización, se utiliza al menos un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos conocidos.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "un sujeto" se refiere a sujetos mamíferos, preferiblemente humanos, que sufren una o más de las enfermedades o estados de enfermedad antes mencionados o que tienen riesgo de adquirirlos.

En otro aspecto de la presente invención, los inhibidores de RAGE de la invención pueden ser usados en tratamientos terapéuticos adyuvantes o tratamientos terapéuticos de combinación con otros agentes terapéuticos conocidos.

Clasificaciones farmacológicas de agentes anticancerosos:

1. Agentes alquilantes: Ciclofosfamida, nitrosoureas, carboplatina, cisplatina, procarbazina
2. Antibióticos: Bleomicina, Daunorrubicina, Doxorrubicina
3. Antimetabolitos: Metotrexato, Citarabina, Fluorouracilo
4. Alcaloides de plantas: Vinblastina, Vincristina, Etopósido, Paclitaxel,
5. Hormonas: Tamoxifeno, acetato de Octreotida, Finasterida, Flutamida
6. Modificadores de la respuesta biológica: Interferones, Interleuquinas, Anticuerpos antitumorales

Clasificaciones farmacológicas de tratamiento para la Artritis Reumatoide (inflamación)

1. Analgésicos: Aspirina
2. AINE (fármacos AntiInflamatorios No Esteroideos): Ibuprofeno, Naproxeno, Diclofenaco
3. FARME (Fármacos AntiRreumáticos Modificadores de la Enfermedad): Metotrexato, preparaciones de oro,

hidroxicloroquina, sulfasalazina
4. Modificadores de la respuesta biológica, FARME: Etanercept, Infliximab, Glucocorticoides

Clasificaciones farmacológicas de tratamiento para la Diabetes Mellitus

1. Sulfonilureas: Tolbutamida, Tolazamida, Gliburida, Glipizida
2. Biguanidas: Metformina
3. Agentes orales diversos: Acarbosa, Troglitazona
4. Insulina

Clasificaciones farmacológicas de tratamiento para la Enfermedad de Alzheimer

1. Inhibidores de la colinesterasa: Tacrina, Donepezilo
2. Antipsicóticos: Haloperidol, Tioridazina
3. Antidepresivos: Desipramina, Fluoxetina, Trazodona, Paroxetina
4. Anticonvulsivantes: Carbamazepina, Ácido valproico

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método de tratamiento de una enfermedad mediada por RAGE, en combinación con un agente terapéutico seleccionado entre el grupo consistente en agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de plantas, antibióticos, hormonas, modificadores de la respuesta biológica, analgésicos, AINE, FARME, glucocorticoides, sulfonilureas, biguanidas, insulina, inhibidores de la colinesterasa, antipsicóticos, antidepresivos y anticonvulsivantes.

En otra realización, la presente invención proporciona la composición farmacéutica de la invención como se ha descrito anteriormente, que además incluye uno o más agentes terapéuticos seleccionados entre el grupo consistente en agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de plantas, antibióticos, hormonas, modificadores de la respuesta biológica, analgésicos, AINE, FARME, glucocorticoides, sulfonilureas, biguanidas, insulina, inhibidores de la colinesterasa, antipsicóticos, antidepresivos y anticonvulsivantes.

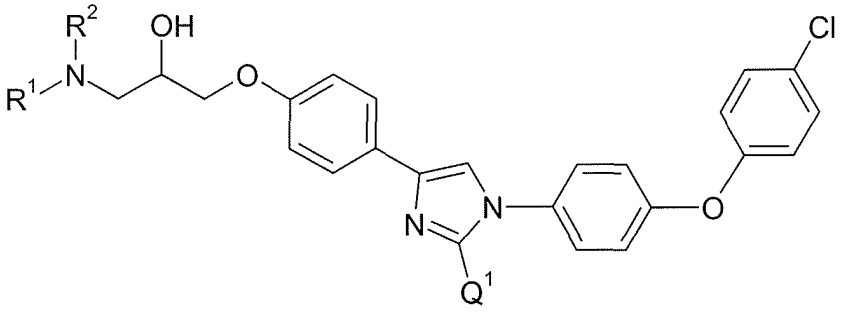
Dichos otros agentes terapéuticos pueden ser administrados por una vía similar o por una vía diferente al compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se usa un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con otro agente terapéutico, la composición puede contener el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con el/los otro(s) agente(s) terapéutico(s). Alternativamente, cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, se pueden administrar el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más agentes terapéuticos adicionales esencialmente al mismo tiempo (*v.g.*, concurrentemente) o en tiempos escalonados por separado (*v.g.*, secuencialmente).

Hablando en general, se puede administrar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,003 a 500 mg/kg de peso corporal del sujeto en tratamiento. En una realización, se puede administrar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un rango de dosificación de entre aproximadamente 0,003 y 200 mg/kg de peso corporal al día. En una realización, se puede administrar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un rango de dosificación de entre aproximadamente 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal al día. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales de soporte para producir una sola dosificación puede variar dependiendo del hospedador tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a administración oral a humanos puede contener de 1 mg a 2 gramos de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una cantidad apropiada y conveniente de material de soporte, que puede variar de aproximadamente un 5 a un 95 por ciento de la composición total. Se puede preparar una forma de dosificación destinada a administración tópica a la piel a una razón del 0,1% al 99% de compuesto con respecto al excipiente tópico. Una forma de dosificación destinada a administración por inhalación puede contener de 0,01 a 200 mg de compuesto en un soporte adecuado para administrar una dosificación por inhalación de compuesto. Las formas unitarias de dosificación de un compuesto administrado sistémicamente pueden contener generalmente entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 500 mg de principio activo. Esta dosificación puede ser individualizada por el clínico en base a la afección clínica específica del sujeto en tratamiento. Por lo tanto, se entenderá que el nivel de dosificación específico para cualquier sujeto particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, el tamaño del área afectada y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia.

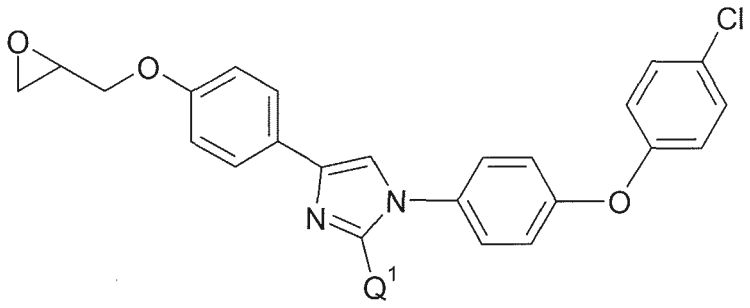
Los compuestos de esta invención pueden ser preparados por una variedad de métodos bien conocidos para quienes tienen conocimientos ordinarios en la técnica, incluyendo los métodos que se indican a continuación en los Ejemplos.

En otro aspecto, la presente invención también proporciona un método para la síntesis de compuestos útiles como intermediarios en la preparación de compuestos de la presente invención junto con métodos para su preparación.

En una realización, la presente invención proporciona un método para sintetizar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



que comprende: mezclar un compuesto de Fórmula (X)



Fórmula (X)

y una amina que tiene la fórmula R^1R^2NH,
donde

R^1 y R^2 son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ y $-CH_2CH_2CH_3$ y
Q^1 es seleccionado entre el grupo consistente en $-CH_2OCH_2CH_3$ y $-CH_2CH_2CH_2CH_3$.

En una realización del método de síntesis, R^1 y R^2 son los mismos.
En otra realización del método de síntesis, R^1 y R^2 son $-CH_3$.
En otra realización del método de síntesis, R^1 y R^2 son $-CH_2CH_3$.
En otra realización del método de síntesis, Q^1 es $-CH_2OCH_2CH_3$.
En otra realización del método de síntesis, Q^1 es $-CH_2CH_2CH_2CH_3$.
En otra realización del método de síntesis, el compuesto de Fórmula (X) está en la configuración S.
En otra realización del método de síntesis, el compuesto de Fórmula (X) está en la configuración R.
En otra realización del método de síntesis, se calienta la mezcla del compuesto de Fórmula (X) y R^1R^2NH por encima de la temperatura ambiente. En otra realización, se puede calentar la mezcla con radiación microondas.
En otra realización del método de síntesis, se mezclan el compuesto de Fórmula (X) y R^1R^2NH en un solvente.
El solvente puede ser seleccionado entre un solvente aprótico. Un solvente aprótico adecuado incluye el THF.

Ejemplos

Se obtuvieron los datos de LC-MS usando elución en gradiente en un sistema MUX™ paralelo, operando cuatro bombas de HPLC binarias Waters 1525, equipado con un detector UV-Vis de múltiples canales Mux-UV 2488 (registro a 215 y 254 nM) y un Automuestreador Leap Technologies HTS PAL, utilizando una columna Sepax GP-C18 de 4,6x50 mm. Se puede llevar a cabo un gradiente de tres minutos de un 25% de solución B (97,5% de acetonitrilo, 2,5% de agua, 0,05% de TFA) y un 75% de solución A (97,5% de agua, 2,5% de acetonitrilo, 0,05% de TFA) a un 100% de solución B. El sistema está interconectado con un espectrómetro de masas Waters Micromass ZQ que utiliza ionización por electropulverización. Se obtuvieron todos los datos de MS en el modo positivo, a menos que se indique lo contrario.

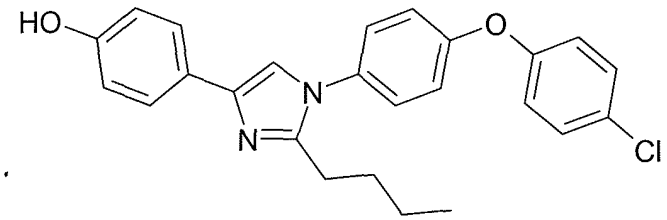
Se obtuvieron los datos de ^1H RMN en un espectrómetro Varian de 400 MHz.

Las abreviaturas usadas en los Ejemplos son las siguientes:

d	= día	g	= gramo
DCM	= diclorometano	h	= hora
DMF	= N,N-dimetilformamida	Hz	= hercio
DMSO	= sulfóxido de dimetilo	l	= litro
ELISA	= ensayo inmunosorbente ligado a enzimas	LC	= cromatografía líquida
		M	= molar
éter	= éter dietílico	m/z	= razón de masa a carga
EtOAc	= acetato de etilo	MeOH	= metanol
mg	= milígramo	RMN	= espectroscopia de resonancia magnética nuclear
min.	= minuto		
ml	= mililitro	ppm	= partes por millón
mM	= milimolar	ta o TA	= temperatura ambiente
mmol	= milimoles	TFA	= ácido trifluoroacético
mol	= moles	THF	= tetrahidrofurano
MS	= espectrometría de masas	TLC	= cromatografía en capa fina
N	= normal		

Intermediario A1

4-{2-Butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenol



Se añadió perbromuro de bromuro de piridinio (33,6 g, 0,105 moles) a una solución de acetato de 4-acetilfenilo (17,8 g, 0,1 mol) en dioxano (100 ml). Se agitó la mezcla heterogénea durante 5 horas. En el curso de la reacción, decreció la intensidad del color rojo y se formó un sólido blanco. Se diluyó la mezcla de reacción con éter (200 ml) y se lavó con agua (3X100 ml) y solución salina acuosa saturada (75 ml), se secó ($MgSO_4$) y eliminó a vacío, para obtener el producto deseado como un aceite, que solidificó con el reposo a temperatura ambiente (26,0 g). Se usó este producto en la siguiente transformación sin mayor purificación.

Se añadió una solución de éster 4-(2-bromoacetil)fenílico del ácido acético (8,6 g, 33,6 mmol) en DCM (20 ml) a una mezcla de 4-(4-clorofenoxi)anilina (6,4 g, 29,2 mmol) y $NaHCO_3$ (4,2 g, 50 mmol) en metanol (100 ml). Se produjo la formación de un precipitado amarillo después de 1 h, pero la reacción aún no llegó a completarse, como lo indicaban tanto la TLC como la HPLC. Se siguió agitando la mezcla de reacción durante la noche. Se eliminaron los solventes a vacío y se añadió el residuo a agua helada (200 g). Se aclaró entonces el matraz con más agua (100 ml). Después de 1 hora, se recogió el sólido amarillo por filtración y se lavó con agua (200 ml). Se eliminó el filtrado (agua) que había en el matraz de filtración y se mantuvo el vacío durante una hora para eliminar la mayor parte del agua. Para secar aún más, se lavó el sólido con éster isovalerílico y la amida de la anilina no reaccionada.

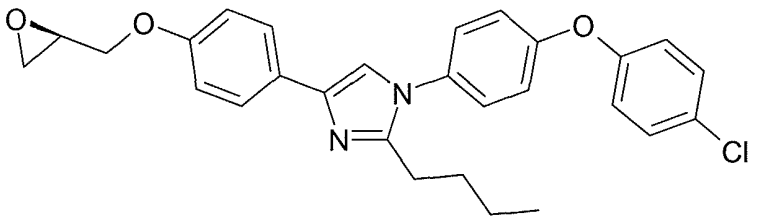
Se enfrió una solución de éster 4-{2-[4-(4-clorofenoxi)fenilamino]acetil}fenílico del ácido acético (79,17 g, 200 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (800 ml) y trietilamina (56 ml, 400 mmol, 2,0 eq.) hasta -0°C y se trató con cloruro de valerilo (35,6 ml, 300 mmol, 1,5 eq.). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó hasta la temperatura ambiente a lo largo de 24 h. Se trató entonces además esta mezcla de reacción con trietilamina (28 ml, 200 mmol, 1,0 eq.) y cloruro de valerilo adicionales (11,9 ml, 100 mmol, 0,5 eq.). El análisis de la reacción por TLC y LC/MS mostró que seguía habiendo algo de material de partida, pero la cetoamida deseada era el producto principal. Se evaporó la reacción a vacío, se volvió a cargar con acetato de etilo y se filtró. Se evaporó el solvente a vacío y se purificó entonces el residuo por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos ~ 25%). Se disolvió el aceite resultante en acetato de etilo, se lavó con HCl 1N, se secó y se evaporó a vacío. Se utilizó luego este material tal cual en la siguiente transformación.

Se agitó una mezcla de éster 4-(2-{[4-(4-clorofenoxi)fenil]pentanoilamino}acetil)fenílico del ácido acético (de antes, en base a 200 mmol) con acetato de amonio (308 g, 4.000 mmol, 20,0 eq) en ácido acético (300 ml) a 100-110°C durante la noche. Tras completarse la reacción (indicado por HPLC), se enfrió la mezcla por debajo de 60°C y se vertió sobre hielo. Después de agitar, se filtró el sólido, se lavó con éter dietílico (dos veces), acetato de etilo (dos veces) y éter (una vez) y se secó al aire, para obtener ~ 55,0 g (65,6%) de 4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenol como un sólido de color hueso finamente dividido.

^{1}H-RMN (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,65 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 2,70-2,66 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,33-1,28 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

Intermediario A2

2-Butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-4-[4-((R)-1-oxiranilmetoxi)fenil]-1H-imidazol

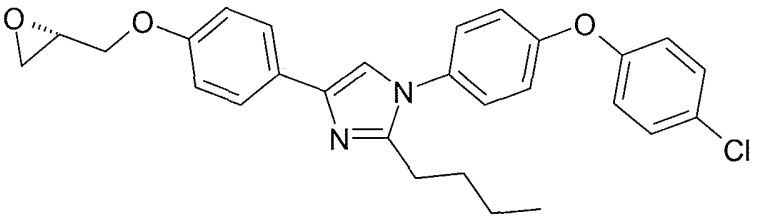


Se agitó una mezcla de 4-(2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il)fenol (0,42 g, 1,0 mmol, 1,0 eq.) y Cs_2CO_3 (1,0 g, 3,0 mmol, 3,0 eq.) en DMF (3 ml) y se precalentó hasta 80°C. Se trató entonces la mezcla de reacción con una solución de tosilato de (2R)-(-)-glicidilo (0,27 g, 1,2 mmol, 1,2 eq.) en 1 ml de DMF gota a gota y se volvió a agitar a 80°C durante ~ 30-60 min. tras completarse la adición. El análisis de la reacción por TLC y LC/MS mostró que se había consumido el fenol de partida y el fenol alquilado deseado era el producto principal. Se enfrió entonces la reacción y se diluyó con EtOAc y se lavó con solución salina acuosa saturada. Se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 y se evaporó a vacío. Se purificó entonces el fenol alquilado bruto por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos ~ 1:3).

^{1}H-RMN (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,72 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 4,26-4,22 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 2,92-2,90 (m, 1H), 2,79-2,77 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,37-1,27 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

Intermediario A3

2-Butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-4-[4-((S)-1-oxiranilmetoxi)fenil]-1H-imidazol

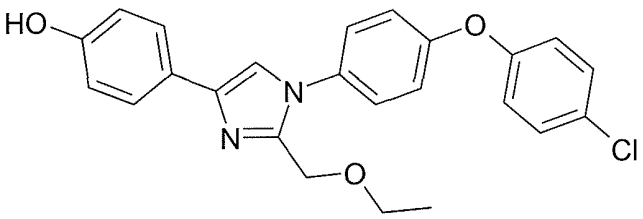


Se agitó una mezcla de 4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenol (0,42 g, 1,0 mmol, 1,0 eq.) y Cs_2CO_3 (1,0 g, 3,0 mmol, 3,0 eq.) en DMF (3 ml) y se precalentó hasta 80°C. Se trató entonces la mezcla de reacción con una solución de tosilato de (2S)-(+)-glicidilo (0,27 g, 1,2 mmol, 1,2 eq.) en 1 ml de DMF gota a gota y se volvió a agitar a 80°C durante ~ 30-60 min. tras completarse la adición. El análisis de la reacción por TLC y LC/MS mostró que se había consumido el fenol de partida y el fenol alquilado deseado era el producto principal. Se enfrió luego la reacción y se diluyó con EtOAc y se lavó con solución salina acuosa saturada. Se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 y se evaporó a vacío. Se purificó entonces el fenol alquilado bruto por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos ~ 1:3).

^{1}H-RMN (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,72 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 4,26-4,23 (m, 1H), 4,01-3,98 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 2,93-2,91 (m, 1H), 2,79-2,77 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,37-1,25 (m, 2H), 0,86 (t, 3H).

Intermediario B1

4-{1-[4-(4-Clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenol



Se añadió perbromuro de bromuro de piridinio (33,6 g, 0,105 moles) a una solución de acetato de 4-acetilfenilo (17,8 g, 0,1 moles) en dioxano (100 ml). Se agitó la mezcla heterogénea durante 5 horas. En el curso de la reacción, decreció la intensidad del color rojo y se formó un sólido blanco. Se diluyó la mezcla de reacción con éter (200 ml) y se lavó con agua (3X100 ml) y solución salina acuosa saturada (75 ml), se secó ($MgSO_4$) y se eliminó a vacío, para obtener el producto deseado como un aceite, que solidificó con el reposo a temperatura ambiente (26,0 g). Se usó este producto en la siguiente transformación sin mayor purificación.

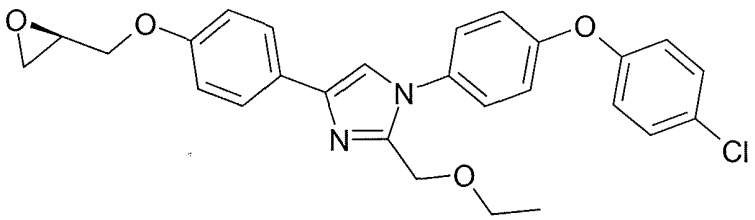
Se añadió una solución de éster 4-(2-bromoacetil)fenílico del ácido acético (8,6 g, 33,6 mmol) en DCM (20 ml) a una mezcla de 4-(4-clorofenoxi)anilina (6,4 g, 29,2 mmol) y $NaHCO_3$ (4,2 g, 50 mmol) en metanol (100 ml). Se produjo la formación de un precipitado amarillo después de 1 h, pero la reacción aún no llegó a completarse, como lo indicaban tanto la TLC como la HPLC. Se siguió agitando la mezcla de reacción durante la noche. Se eliminaron los solventes a vacío y se añadió el residuo a agua helada (200 g). Se aclaró luego el matraz con más agua (100 ml). Después de 1 hora, se recogió el sólido amarillo por filtración y se lavó con agua (200 ml). Se eliminó el filtrado (agua) que había en el matraz de filtración y se mantuvo el vacío durante una hora para eliminar la mayor parte del agua. Para secarlo aún más, se lavó el sólido con éster isovalerílico y la amida de la anilina no reaccionada.

Se enfrió una solución de éster 4-{2-[4-(4-clorofenoxi)fenilamino]acetil}fenílico del ácido acético (0,33 mmol, 1,0 eq.) en THF (3 ml) hasta -78°C, se trató con cloruro de etoxiacetilo (0,33 mmol, 1,0 eq.) y se agitó durante ~ 5 min. Se trató luego esta mezcla de reacción fría con piridina (0,33 mmol, 1,0 eq.) gota a gota y se dejó en agitación durante ~ 1 h. El análisis de la reacción por TLC y LC/MS mostró que se había consumido el material de partida y la cetoamida deseada era el producto principal. Se diluyó entonces la reacción con Et_2O y se lavó con H_2O, se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 y se evaporó a vacío, y se usó la cetoanilina bruta en la etapa siguiente sin mayor purificación.

Se calentó una mezcla de N-(4-clorofenoxifenil)-N-(4-acetoxibenzoilmetil)-n-pentanamida (0,1011 mol, 1,0 eq) y acetato de amonio (175 g, 2,27 mol, 22,4 eq) en ácido acético (150 ml) a 100-110°C. Tras completarse la reacción, según lo indicaban la HPLC o la TLC, se enfrió la mezcla por debajo de 60°C y se añadió a agua helada. Se filtró el sólido, se lavó con agua y acetato de etilo y se secó al aire, para producir el 4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il)fenol deseado.

Intermediario B2

1-[4-(4-Clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-4-[4-((R)-1-oxiranilmetoxi)fenil]-1H-imidazol

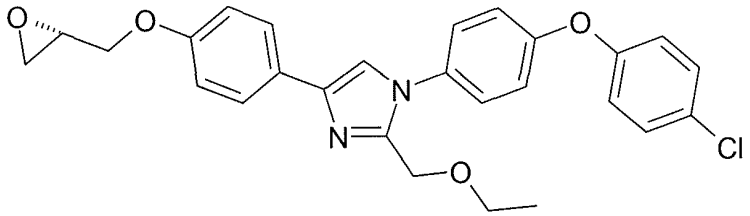


Se agitó una mezcla de 4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenol (0,21 g, 0,5 mmol, 1,0 eq.) y Cs_2CO_3 (0,49 g, 1,5 mmol, 3,0 eq.) en DMF (2 ml) y se precalentó hasta 80°C. Se trató entonces la mezcla de reacción con una solución de tosilato de (2R)-(-)-glicidilo (0,17 g, 0,75 mmol, 1,5 eq.) en 1 ml de DMF gota a gota y se volvió a agitar a 80°C durante ~ 30 min. tras completarse la adición. El análisis de la reacción por TLC y LC/MS mostró que se había consumido el fenol de partida y el fenol alquilado deseado era el producto principal. Se enfrió luego la reacción y se diluyó con EtOAc y se lavó con solución salina acuosa saturada. Se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 y se evaporó a vacío. Se purificó entonces el fenol alquilado bruto por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos ~ 1:3).

^{1}H-RMN (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,74 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,27-4,23 (m, 1H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 1H), 2,94-2,92 (m, 1H), 2,80-2,78 (m, 1H), 1,21 (t, 3H).

Intermediario B3

1-[4-(4-Clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-4-[4-((S)-1-oxiranilmetoxi)fenil]-1H-imidazol

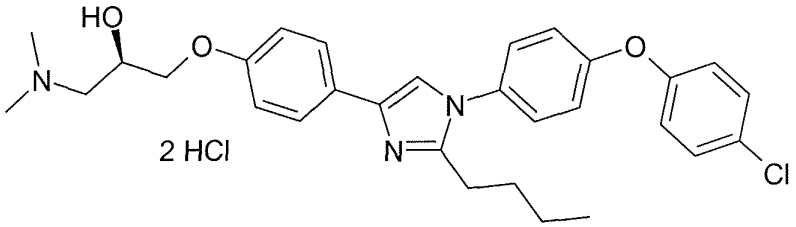


Se agitó una mezcla de 4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenol (0,21 g, 0,5 mmol, 1,0 eq.) y Cs_2CO_3 (0,49 g, 1,5 mmol, 3,0 eq.) en DMF (2 ml) y se precalentó hasta 80°C. Se trató entonces la mezcla de reacción con una solución de tosilato de (2S)-(+)-glicidilo (0,17 g, 0,75 mmol, 1,5 eq.) en 1 ml de DMF gota a gota y se volvió a agitar a 80°C durante ~ 30 min. tras completarse la adición. El análisis de la reacción por TLC y LC/MS mostró que se había consumido el fenol de partida y el fenol alquilado deseado era el producto principal. Se enfrió luego la reacción y se diluyó con EtOAc y se lavó con solución salina acuosa saturada. Se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 y se evaporó a vacío. Se purificó entonces el fenol alquilado bruto por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice (EtOAc/hexanos ~ 1:3).

^{1}H-RMN (400 MHz; $CDCl_3$): δ 7,74 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,27-4,24 (m, 1H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 1H), 2,94-2,92 (m, 1H), 2,80-2,78 (m, 1H), 1,20 (t, 3H).

Ejemplo 1

Diclorhidrato de (R)-1-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dimetilaminopropan-2-ol



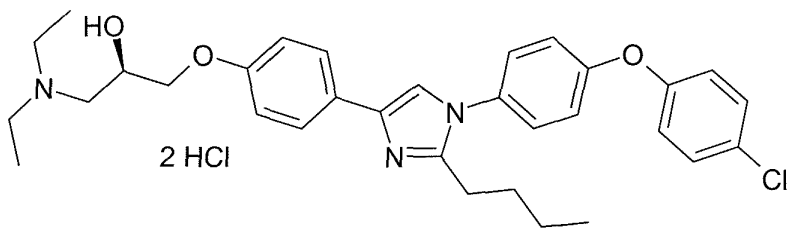
Se agitó una solución de 2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-4-[4-((R)-1-oxiranilmetoxi)fenil]-1H-imidazol (100 mg, 2,1 mmol, del intermediario A2) en 3 ml de dimetilamina en THF (2 M) a 76°C durante 1 h en un reactor de microondas. Al completarse (determinado por LC/MS), se evaporó la reacción a vacío y se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc a EtOAc 96%/(NH_3/MeOH 2 M) como eluyente, para obtener (R)-1-(4-{2- butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dimetilaminopropan-2-ol.

Se convirtió la base libre resultante en la correspondiente sal diclorhidrato por disolución en 1 ml de DCM y 3 ml de HCl/dioxano (4,0 M) y eliminación del solvente a vacío.

^{1}H-RMN (400 MHz; CD_3OD): δ 7,90 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,16-7,10 (m, 4H), 4,39 (m, 1H), 4,09 (d, 2H), 3,37 (d, 2H), 2,98-2,96 (m, 8H), 1,69 -1,66 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

Ejemplo 2

Diclorhidrato de (R)-1-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dietilaminopropan-2-ol



Se agitó una solución de 2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-4-[4-((R)-1-oxiranilmetoxi)fenil]-1H-imidazol (100 mg, 2,1 mmol, del intermediario A2) en 1 ml de dietilamina y 2 ml de THF a 76°C durante 1 h en un reactor de microondas. Al

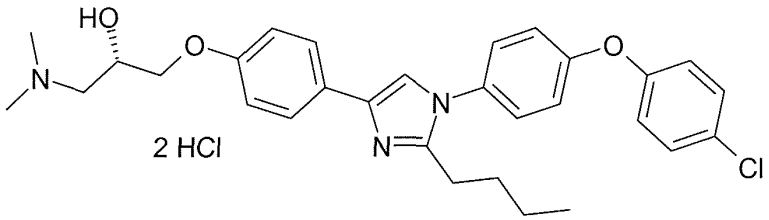
completarse (determinado por LC/MS), se evaporó la reacción a vacío y se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc a EtOAc 96%/(NH_3/MeOH 2 M) como eluyente, para obtener (R)-1-(4-{2- butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dietilaminopropan-2-ol.

Se convirtió la base libre resultante en la correspondiente sal diclorhidrato por disolución en 1 ml de DCM y 3 ml de HCl/dioxano (4,0 M) y eliminación del solvente a vacío.

^{1}H-RMN (400 MHz; CD_3OD): δ 7,90 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,17-7,10 (m, 4H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,11 (d, 2H), 3,45-3,27 (m, 6H), 2,97 (t, 2H), 1,72 -1,64 (m, 2H), 1,39-1,30 (m, 8H), 0,89 (t, 3H).

Ejemplo 3

Diclorhidrato de (S)-1-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dimetilaminopropan-2-ol



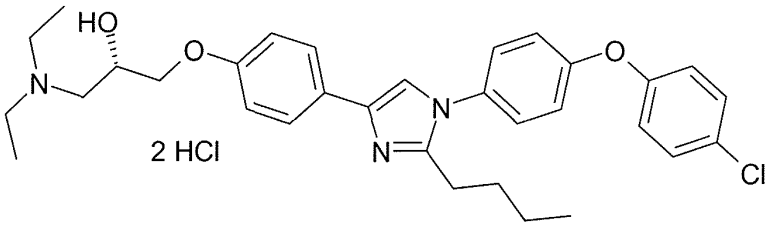
Se agitó una solución de 2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-4-[4-((S)-1-oxiranilmetoxi)fenil]-1H-imidazol (del intermediario A3) en 3 ml de dimetilamina en THF (2 M) a 76°C durante 1 h en un reactor de microondas. Al completarse (determinado por LC/MS), se evaporó la reacción a vacío y se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc a EtOAc 96%/(NH_3/MeOH 2 M) como eluyente, para obtener (S)-1-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dimetilaminopropan-2-ol.

Se convirtió la base libre resultante en la correspondiente sal diclorhidrato por disolución en 1 ml de DCM y 3 ml de HCl/dioxano (4,0 M) y eliminación del solvente a vacío.

^{1}H-RMN (400 MHz; CD_3OD): δ 7,90 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,16-7,10 (m, 4H), 4,38 (m, 1H), 4,09 (d, 2H), 3,37 (d, 2H), 2,98-2,96 (m, 8H), 1,71 -1,63 (m, 2H), 1,37-1,30 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

Ejemplo 4

Diclorhidrato de (S)-1-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dietilaminopropan-2-ol



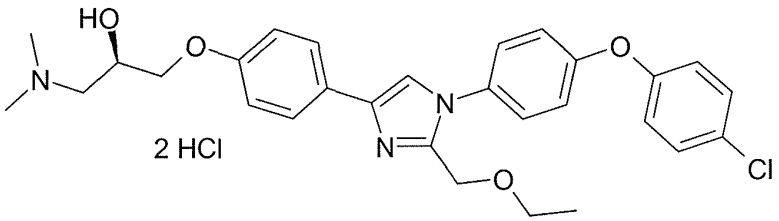
Se agitó una solución de 2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-4-[4-((S)-1-oxiranilmetoxi)fenil]-1H-imidazol (del intermediario A3) en 1 ml de dietilamina y 2 ml de THF a 76°C durante 1 h en un reactor de microondas. Al completarse (determinado por LC/MS), se evaporó la reacción a vacío y se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc a EtOAc 96%/(NH_3/MeOH 2 M) como eluyente, para obtener (S)-1-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}-fenoxi)-3-dietilaminopropan-2-ol.

Se convirtió la base libre resultante en la correspondiente sal diclorhidrato por disolución en 1 ml de DCM y 3 ml de HCl/dioxano (4,0 M) y eliminación del solvente a vacío.

^{1}H-RMN (400 MHz; CD_3OD): δ 7,90 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,16-7,10 (m, 4H), 4,42-4,37 (m, 1H), 4,10 (d, 2H), 3,42-3,26 (m, 6H), 2,96 (t, 2H), 1,71 -1,63 (m, 2H), 1,38-1,31 (m, 8H), 0,88 (t, 3H).

Ejemplo 5

Diclorhidrato de (R)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dimetilaminopropan-2-ol



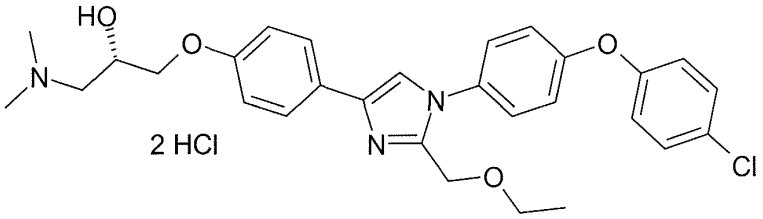
Se agitó una solución de 1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-4-[4-((R)-1-oxiranilmetoxi)fenil]-1H-imidazol (~ 100 mg, ~ 0,20 mmol, del intermediario B2) en 3 ml de dimetilamina en THF (2 M) a 60°C durante la noche en un vial tapado con teflón. Al completarse (determinado por LC/MS), se secó la reacción a vacío y se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc a amoníaco 4%/MeOH (2,0 M) en EtOAc como eluyente, para obtener (R)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dimetilaminopropan- 2-ol.

Se convirtió la base libre resultante en la correspondiente sal diclorhidrato por disolución en 1 ml de DCM y 3 ml de HCl/dioxano (4,0 M) y eliminación del solvente a vacío.

^{1}H-RMN (400 MHz; CD_3OD): δ 8,05 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,16-7,10 (m, 4H), 4,69 (s, 2H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,11 (d, 2H), 3,60 (c, 2H), 3,37 (d, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,20 (t, 3H).

Ejemplo 6

Diclorhidrato de (S)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dimetilaminopropan-2-ol



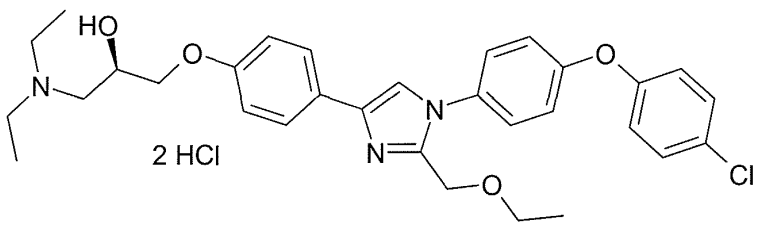
Se agitó una solución de 1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-4-[4-((S)-1-oxiranilmetoxi)fenil]-1H-imidazol (~ 100 mg, ~ 0,20 mmol, del intermediario B3) en 3 ml de dimetilamina en THF (2 M) a 60°C durante la noche en un vial tapado con teflón. Al completarse (determinado por LC/MS), se secó la reacción a vacío y se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc a amoníaco 4%/MeOH (2,0 M) en EtOAc como eluyente, para obtener (S)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dimetilaminopropan- 2-ol.

Se convirtió la base libre resultante en la correspondiente sal diclorhidrato por disolución en 1 ml de DCM y 3 ml de HCl/dioxano (4,0 M) y eliminación del solvente a vacío.

^{1}H-RMN (400 MHz; CD_3OD): δ 8,05 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,16-7,10 (m, 4H), 4,69 (s, 2H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,10 (d, 2H), 3,60 (c, 2H), 3,37 (d, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,20 (t, 3H).

Ejemplo 7

Diclorhidrato de (R)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dietilaminopropan-2-ol



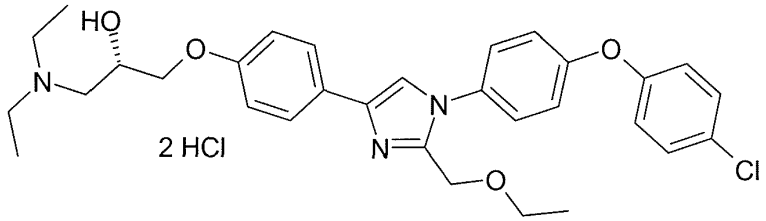
Se agitó una solución de 1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-4-[4-((R)-1-oxiranilmetoxi)fenil]-1H-imidazol (~ 100 mg, ~ 0,20 mmol, del intermediario B2) en 1 ml de dietilamina y 2 ml de THF a 60°C durante la noche en un vial tapado con teflón. Al completarse (determinado por LC/MS), se secó la reacción a vacío y se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc a amoníaco 4%/MeOH (2,0 M) en EtOAc como eluyente, para obtener (R)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dietilaminopropan-2-ol.

Se convirtió la base libre resultante en la correspondiente sal diclorhidrato por disolución en 1 ml de DCM y 3 ml de HCl/dioxano (4,0 M) y eliminación del solvente a vacío.

^{1}H-RMN (400 MHz; CD_3OD): δ 8,06 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,11 (d, 2H), 3,62-3,56 (c, 2H), 3,41-3,24 (m 6H), 1,36 (t, 6H), 1,19 (t, 3H).

Ejemplo 8

Diclorhidrato de (S)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dietilaminopropan-2-ol



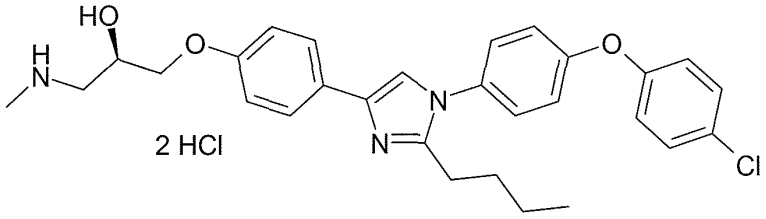
Se agitó una solución de 1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-4-[4-((S)-1-oxiranilmetoxi)fenil]-1H-imidazol (~ 100 mg, ~ 0,20 mmol, del intermediario B3) en 1 ml de dietilamina y 2 ml de THF a 60°C durante la noche en un vial tapado con teflón. Al completarse (determinado por LC/MS), se secó la reacción a vacío y se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc a amoníaco 4%/MeOH (2,0 M) en EtOAc como eluyente, para obtener (S)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dietilaminopropan-2-ol.

Se convirtió la base libre resultante en la correspondiente sal diclorhidrato por disolución en 1 ml de DCM y 3 ml de HCl/dioxano (4,0 M) y eliminación del solvente a vacío.

^{1}H-RMN (400 MHz; CD_3OD): δ 8,06 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,11 (d, 2H), 3,62-3,56 (c, 2H), 3,41-3,24 (m, 6H), 1,36 (t, 6H), 1,19 (t, 3H).

Ejemplo 9

Diclorhidrato de (R)-1-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-metilaminopropan-2-ol



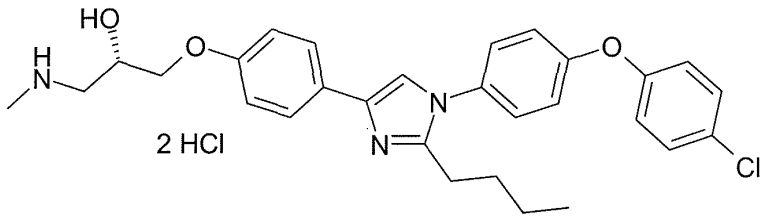
Se agitó una solución de 2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-4-[4-((R)-1-oxiranilmetoxi)fenil]-1H-imidazol (50 mg, 0,11 mmol, del intermediario A2) en 4 ml de metilamina en MeOH (2 M) a 60°C durante la noche en un vial tapado con teflón. Al completarse (determinado por LC/MS), se secó la reacción a vacío y se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc a amoníaco 4%/MeOH (2,0 M) en EtOAc como eluyente, para obtener (R)-1-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-metilaminopropan-2-ol.

Se convirtió la base libre resultante en la correspondiente sal diclorhidrato por disolución en 1 ml de DCM y 3 ml de HCl/dioxano (4,0 M) y eliminación del solvente a vacío.

^{1}H-RMN (400 MHz; CD_3OD): δ 7,90 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,15-7,10 (m, 4H), 4,34-4,24 (m, 1H), 4,14-4,06 (m, 2H), 3,30-3,16 (m, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,40-1,28 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Ejemplo 10

Diclorhidrato de (S)-1-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-metilaminopropan-2-ol



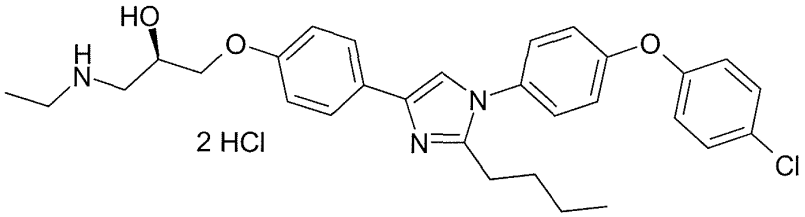
Se agitó una solución de 2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-4-[4-((S)-1-oxiranilmetoxi)fenil]-1H-imidazol (50 mg, 0,11 mmol, del intermediario A3) en 4 ml de metilamina en MeOH (2 M) a 60°C durante la noche en un vial tapado con teflón. Al completarse (determinado por LC/MS), se secó la reacción a vacío y se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc a amoníaco 4%/MeOH (2,0 M) en EtOAc como eluyente, para obtener (S)-1-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-metilaminopropan-2-ol.

Se convirtió la base libre resultante en la correspondiente sal diclorhidrato por disolución en 1 ml de DCM y 3 ml de HCl/dioxano (4,0 M) y eliminación del solvente a vacío.

^{1}H-RMN (400 MHz; CD_3OD): δ 7,90 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,15-7,10 (m, 4H), 4,34-4,24 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 2H), 3,30-3,16 (m, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,40-1,28 (m, 2H), 0,87 (t, 3H).

Ejemplo 11

Diclorhidrato de (R)-1-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-etilaminopropan-2-ol



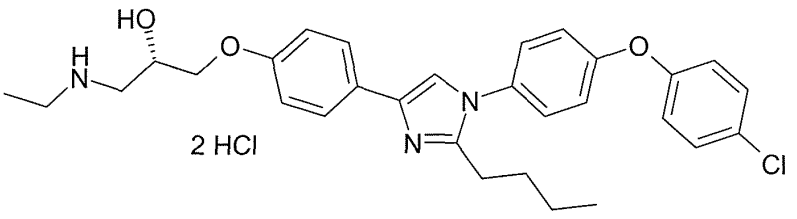
Se agitó una solución de 2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-4-[4-((R)-1-oxiranilmetoxi)fenil]-1H-imidazol (50 mg, 0,11 mmol, del intermediario A2) en 4 ml de etilamina en MeOH (2 M) a 60°C durante la noche en un vial tapado con teflón. Al completarse (determinado por LC/MS), se secó la reacción a vacío y se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc a amoníaco 4%/MeOH (2,0 M) en EtOAc como eluyente, para obtener (R)-1-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-etilaminopropan-2-ol.

Se convirtió la base libre resultante en la correspondiente sal diclorhidrato por disolución en 1 ml de DCM y 3 ml de HCl/dioxano (4,0 M) y eliminación del solvente a vacío.

^{1}H-RMN (400 MHz; CD_3OD): δ 7,90 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,15-7,10 (m, 4H), 4,34-4,24 (m, 1H), 4,14-4,06 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 1H), 3,19-3,11 (m, 3H), 2,96 (t, 2H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 5H), 0,88 (t, 3H).

Ejemplo 12

Diclorhidrato de (S)-1-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-etilaminopropan-2-ol



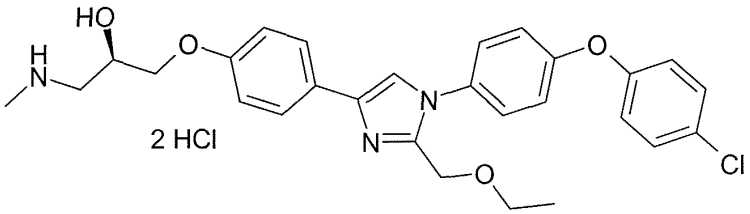
Se agitó una solución de 2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-4-[4-((S)-1-oxiranilmetoxi)fenil]-1H-imidazol (50 mg, 0,11 mmol, del intermediario A3) en 4 ml de etilamina en MeOH (2 M) a 60°C durante la noche en un vial tapado con teflón. Al completarse (determinado por LC/MS), se secó la reacción a vacío y se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc a amoníaco 4%/MeOH (2,0 M) en EtOAc como eluyente, para obtener (S)-1-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-etilaminopropan-2-ol.

Se convirtió la base libre resultante en la correspondiente sal diclorhidrato por disolución en 1 ml de DCM y 3 ml de HCl/dioxano (4,0 M) y eliminación del solvente a vacío.

^{1}H-RMN (400 MHz; CD_3OD): δ 7,90 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,16-7,10 (m, 4H), 4,34-4,24 (m, 1H), 4,14-4,06 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 1H), 3,18-3,11 (m, 3H), 2,96 (t, 2H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,38-1,29 (m, 5H), 0,88 (t, 3H).

Ejemplo 13

Diclorhidrato de (R)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-metilaminopropan-2-ol



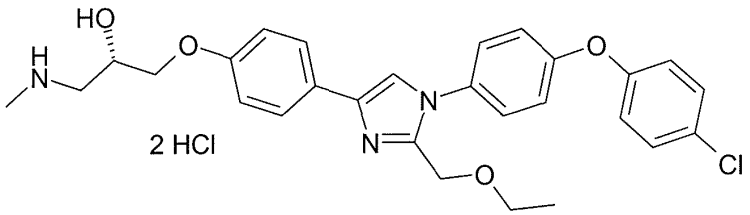
Se agitó una solución de 1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-4-[4-((R)-1-oxiranilmetoxi)fenil]-1H-imidazol (50 mg, 0,11 mmol, del intermediario B2) en 4 ml de metilamina en MeOH (2 M) a 60°C durante la noche en un vial tapado con teflón. Al completarse (determinado por LC/MS), se secó la reacción a vacío y se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc a amoníaco 4%/MeOH (2,0 M) en EtOAc como eluyente, para obtener (R)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-metilaminopropan-2-ol.

Se convirtió la base libre resultante en la correspondiente sal diclorhidrato por disolución en 1 ml de DCM y 3 ml de HCl/dioxano (4,0 M) y eliminación del solvente a vacío.

^{1}H-RMN (400 MHz; CD_3OD): δ 8,06 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,16-7,10 (m, 4H), 4,69 (s, 2H), 4,31-4,26 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 3,60 (c, 2H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,21-3,15 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,19 (t, 3H).

Ejemplo 14

Diclorhidrato de (S)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-metilaminopropan-2-ol



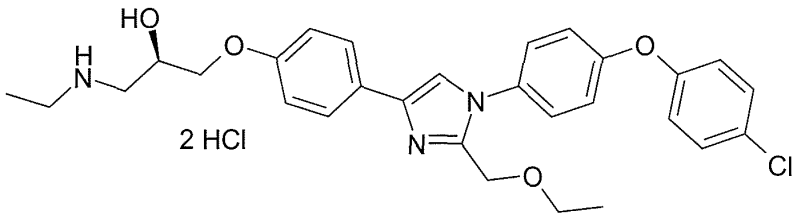
Se agitó una solución de 1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-4-[4-((S)-1-oxiranilmetoxi)fenil]-1H-imidazol (50 mg, 0,11 mmol, del intermediario B3) en 4 ml de metilamina en MeOH (2 M) a 60°C durante la noche en un vial tapado con teflón. Al completarse (determinado por LC/MS), se secó la reacción a vacío y se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc a amoníaco 4%/MeOH (2,0 M) en EtOAc como eluyente, para obtener (S)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-metilaminopropan-2-ol.

Se convirtió la base libre resultante en la correspondiente sal diclorhidrato por disolución en 1 ml de DCM y 3 ml de HCl/dioxano (4,0 M) y eliminación del solvente a vacío.

^{1}H-RMN (400 MHz; CD_3OD): δ 8,06 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,16-7,10 (m, 4H), 4,69 (s, 2H), 4,31-4,26 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 3,60 (c, 2H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,21-3,15 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,20 (t, 3H).

Ejemplo 15

Diclorhidrato de (R)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-etilaminopropan-2-ol



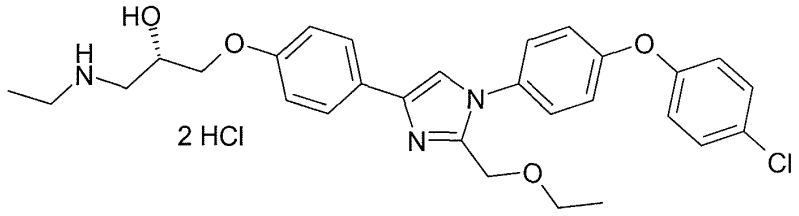
Se agitó una solución de 1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-4-[4-((R)-1-oxiranilmetoxi)fenil]-1H-imidazol (50 mg, 0,11 mmol, del intermediario B2) en 4 ml de etilamina en MeOH (2 M) a 60°C durante la noche en un vial tapado con teflón. Al completarse (determinado por LC/MS), se secó la reacción a vacío y se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc a amoníaco 4%/MeOH (2,0 M) en EtOAc como eluyente, para obtener (R)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-etilaminopropan-2-ol.

Se convirtió la base libre resultante en la correspondiente sal diclorhidrato por disolución en 1 ml de DCM y 3 ml de HCl/dioxano (4,0 M) y eliminación del solvente a vacío.

^{1}H-RMN (400 MHz; CD_3OD): δ 8,02 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,16-7,10 (m, 4H), 4,67 (s, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,13-4,06 (m, 2H), 3,60 (c, 2H), 3,32-3,28 (m 1H), 3,19-3,11 (m, 3H), 1,35 (t, 3H), 1,20 (t, 3H).

Ejemplo 16

Diclorhidrato de (S)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-etilaminopropan-2-ol



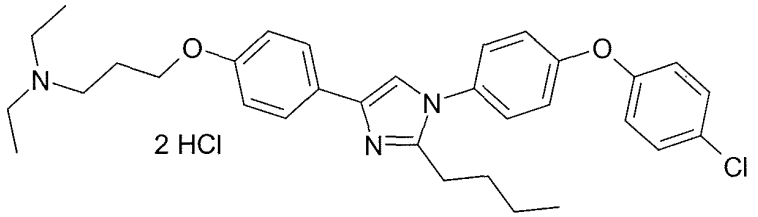
Se agitó una solución de 1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-4-[4-((S)-1-oxiranilmetoxi)fenil]-1H-imidazol (50 mg, 0,11 mmol, del intermediario B3) en 4 ml de etilamina en MeOH (2 M) a 60°C durante la noche en un vial tapado con teflón. Al completarse (determinado por LC/MS), se secó la reacción a vacío y se purificó por cromatografía instantánea en columna de gel de sílice usando un gradiente de EtOAc a amoníaco 4%/MeOH (2,0 M) en EtOAc como eluyente, para obtener (S)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-etilaminopropan-2-ol.

Se convirtió la base libre resultante en la correspondiente sal diclorhidrato por disolución en 1 ml de DCM y 3 ml de HCl/dioxano (4,0 M) y eliminación del solvente a vacío.

^{1}H-RMN (400 MHz; CD_3OD): δ 8,04 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,16-7,10 (m, 4H), 4,68 (s, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,13-4,06 (m, 2H), 3,60 (c, 2H), 3,32-3,28 (m 1H), 3,19-3,11 (m, 3H), 1,35 (t, 3H), 1,20 (t, 3H).

Ejemplo Z

Diclorhidrato de [3-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenoxi)propil]dietilamina



Se puede preparar el Ejemplo Z según el método descrito en la publicación PCT número WO 2003/075921 para el Ejemplo 406.

Ensayo biológico

Se puede usar el siguiente método de ensayo para identificar compuestos de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son útiles como inhibidores de la unión de ligandos fisiológicos de RAGE, tales como S100b y β-amiloide, a RAGE.

Se carga S100b, β-amiloide o CML (500 ng/100 μl/pocillo) en tampón bicarbonato de sodio/carbonato de sodio 100 mM (pH 9,8) en los pocillos de una placa de microtitulación de 96 pocillos de fondo plano NUNC Maxisorp. Se incuba la placa a 4°C durante la noche. Se aspiran los pocillos y se tratan con suero salino tampón de imidazol 50 mM (pH 7,2) (con $CaCl_2$/$MgCl_2$ 5 mM) que contiene un 1% de seroalbúmina bovina (BSA) (300 μl/pocillo) durante 1 h a TA. Se aspiran los pocillos.

Se disuelven los compuestos de ensayo en agua nanopura (concentración: 10-100 μM). Se puede usar DMSO como cosolvente. Se añaden 25 μl de solución de compuesto de ensayo en DMSO al 4%, junto con 75 μl de sRAGE (FAC 6 nM), a cada pocillo y se incuban las muestras durante 1 h a 37°C. Se lavan los pocillos varias veces con suero salino tampón de NaCl 155 mM, pH 7,2, y se empapan durante varios segundos entre cada lavado.

Se realiza la detección no radiactiva añadiendo:

10 μl de IgG antirratón F(ab')$_2$ de cabra biotinilada. (8,0 x 10^{-4} mg/ml, FAC), 5 μl de Alc-fos-Estreptavidina (3 x 10^{-3} mg/ml FAC), 0,42 μl por 5 ml de anticuerpo monoclonal para sRAGE (FAC 6,0 x 10^{-3} mg/ml) a 5 ml de suero salino tampón de imidazol 50 mM (pH 7,2) que contiene un 0,2% de seroalbúmina bovina y $CaCl_2$ 5 mM. Se incuba la mezcla durante 30 minutos a TA.
Se añaden 100 μl de complejo a cada pocillo y se deja que la incubación proceda a ta durante 1 h. Se lavan los pocillos varias veces con tampón de lavado y se empapan durante varios segundos entre cada lavado. Se añaden 100 μl de 1 mg/ml (pNPP) en dietanolamina 1 M (pH ajustado a 9,8 con HCl). Se deja que se desarrolle el color en la obscuridad durante 30 min. a 1 h a ta. Se detiene la reacción con 10 μl de solución de parada (NaOH 0,5-1,0 N en etanol al 50%) y se mide la absorbancia espectrofotométricamente con un lector de microplacas a 405 nm.

Los Ejemplos 1-16 (forma de sal clorhidrato) fueron estudiados según el método de ensayo antes descrito, empleando S100b o β-amiloide como ligando de RAGE, y se vio que poseían la CI_{50} que se muestra a continuación. La CI_{50} (μM) en el ensayo ELISA representa la concentración de compuesto a la que se ha inhibido un 50% de la señal.

Ejemplo	CI_{50} (β-amiloide) (μM)	CI_{50} (S 100b) μM)
1	0,85	0,66
2	0,76	0,55
3	0,80	0,84
4	0,65	0,54
5	1,02	0,71
6	0,78	0,77
7	1,17	1,05
8	1,26	0,80
9	1,59	1,13
10	1,32	1,14
11	1,02	0,81
12	1,19	0,98
13	2,16	4,61
14	2,37	4,56
15	2,47	3,14
16	1,55	3,13

Farmacocinética

Se realizó el cribado farmacocinético en ratas sobre varios compuestos para medir las concentraciones en cerebro y plasma a las 6 horas.
Los parámetros para el protocolo farmacocinético eran los siguientes.
Cantidad de compuesto: 5 mg/kg
Especie: Rata; Cepa: Sprague Dawley; Sexo: Machos
Peso corporal medio en el momento de la dosis: el peso variaba de 271 a 423 gramos
Edad media en el momento de la dosis: la edad variaba de 9 a 14 semanas
Estado de dieta: Ayuno durante la noche
Número de animales (n) para cada punto temporal: 2
Dosificación: Oral (PO)
Formulación: 2% de Tween 80 en agua destilada

Se administró cada formulación una vez por sonda oral. El volumen de dosis era de 5 ml/kg para todos los animales. El volumen real administrado a cada animal fue calculado y ajustado en base al peso corporal más reciente.

Se tomaron muestras de sangre (aproximadamente 300 μl de sangre entera) a (1, 2 y 4 h) de cada animal a través de la vena de la cola, excepto para las muestras de sangre terminales. Se recogieron las muestras de sangre terminales (6 h) por punción cardíaca. Se recogieron todas las muestras en tubos que contenían heparina lítica (Multivette 600 LH-Gel, Sarstedt, Newton, NC, EE.UU.). Después de la recogida, se pusieron los tubos en el refrigerador (máximo 30 minutos) o hasta la centrifugación bajo refrigeración (a 2 a 8°C) a 1.500 g durante aproximadamente 15 minutos. Se transfirió entonces cada muestra de plasma recogida a tubos de polipropileno de 1,2 ml, sobre la Placa de 96 Pocillos según el mapa de muestras de plasma de Placa de 96 Pocillos y se mantuvieron en el refrigerador. Se analizaron luego las muestras de plasma en cuanto a las substancias de ensayo.

Se recogieron las muestras de cerebro inmediatamente después de sacrificar a los animales en tiempos designados. Se aclararon las muestras de cerebro con suero salino, se secaron y se pesaron. Se pusieron las muestras de cerebro en recipientes individuales y se mantuvieron en el refrigerador (-20°C). Se analizaron entonces las muestras de cerebro en cuanto a los artículos de ensayo.

Después del análisis, se dan todos los resultados del plasma como ng/ml y se dan los resultados de las muestras de cerebro como ng/g. En la siguiente tabla, "ND" significa no determinado y "NA" significa no aplicable.

Ej.	Cerebro (ng/g)	Plasma (ng/ml)	Razón C/P	R^1	R^2	Q^1	Config.
Z	697	92	7,7	$-CH_3CH_2$	$-CH_3CH_2$	butilo	NA
1	626	18	34,1	$-CH_3$	$-CH_3$	butilo	R
2	718	24	30,6	$-CH_3CH_2$	$-CH_3CH_2$	butilo	R
3	1120	48	23,3	CH_3	CH_3	butilo	S
4	610	74	8,8	$-CH_3CH_2$	$-CH_3CH_2$	butilo	S
5	3325	200	16,7	CH_3	CH_3	etoximetilo	R
6	3905	155	25,3	CH_3	CH_3	etoximetilo	S
7	1385	153	9,1	$-CH_3CH_2$	$-CH_3$	etoximetilo	R
8	2705	137	19,6	$-CH_3CH_2$	$-CH_3$	etoximetilo	S
9	537	76	7,2	H	$-CH_3$	butilo	R
10	212	74	2,9	H	$-CH_3$	butilo	S
11	343	72	4,8	H	$-CH_3CH_2$	butilo	R
12	540	124	4,5	H	$-CH_3CH_2$	butilo	S
13	ND	ND	ND	H	$-CH_3$	etoximetilo	R
14	ND	ND	ND	H	$-CH_3$	etoximetilo	S
15	ND	ND	ND	H	$-CH_3CH_2$	etoximetilo	R
16	ND	ND	ND	N	$-CH_3CH_2$	etoximetilo	S

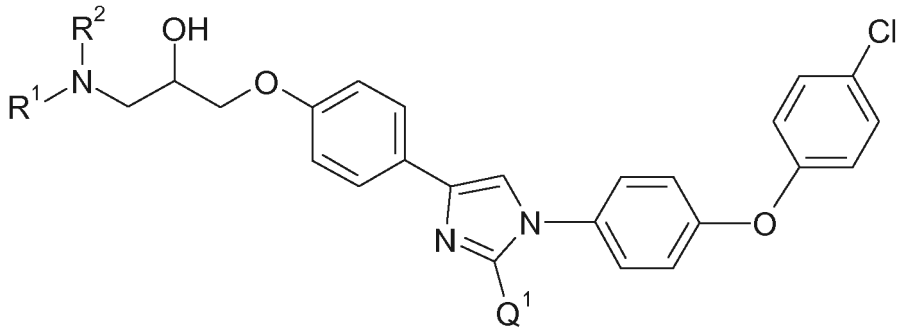
Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar según, y dependiendo de, el compuesto activo particular seleccionado o de si hay presencia de soportes farmacéuticos, así como del tipo de formulación y del modo de administración empleados, y se contemplan dichas variaciones o diferencias esperadas en los resultados según la práctica de la presente invención.

Aunque la invención ha sido descrita e ilustrada en relación a ciertas realizaciones preferidas de la misma, los expertos en la técnica apreciarán que se pueden hacer en ella diversos cambios, modificaciones y substituciones sin desviarse del espíritu y del ámbito de la invención. Por ejemplo, dosificaciones efectivas distintas de las

dosificaciones preferidas indicadas en el presente documento pueden ser aplicables como consecuencia de variaciones en la respuesta del mamífero que está siendo tratado para una enfermedad(es) mediada(s) por RAGE. De igual modo, las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar según, y dependiendo de, el compuesto activo particular seleccionado o de si hay presencia de soportes farmacéuticos, así como del tipo de formulación y del modo de administración empleados, y se contemplan dichas variaciones o diferencias esperadas en los resultados según los objetos y prácticas de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R^1 y R^2 son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ y $-CH_2CH_2CH_3$ y
Q^1 es seleccionado entre el grupo consistente en $-CH_2OCH_2CH_3$ y $-CH_2CH_2CH_2CH_3$.

2. El compuesto de Fórmula (I) de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^1 es $-CH_3$.

3. El compuesto de Fórmula (I) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R^2 es $-CH_3$.

4. El compuesto de Fórmula (I) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Q^1 es $-CH_2OCH_2CH_3$.

5. El compuesto de Fórmula (I) de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Q^1 es $-CH_2CH_2CH_2CH_3$.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el compuesto es una amina libre.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable, tal como una sal clorhidrato.

8. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es seleccionado entre el grupo consistente en

(R)-1-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dimetilaminopropan-2-ol,
(R)-1-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dietilaminopropan-2-ol,
(S)-1-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dimetilaminopropan-2-ol,
(S)-1-(4-{2-butil-1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dietilaminopropan-2-ol,
(R)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dimetilaminopropan-2-ol,
(S)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dimetilaminopropan-2-ol,
(R)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dietilaminopropan-2-ol y
(S)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dietilaminopropan-2-ol,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es (R)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dimetilaminopropan-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es (S)-1-(4-{1-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-2-etoximetil-1H-imidazol-4-il}fenoxi)-3-dimetilaminopropan-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una combinación que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más de otros agentes terapéuticos, por ejemplo donde el uno o más de otros agentes terapéuticos son seleccionados entre agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de plantas, antibióticos, hormonas, modificadores de la respuesta biológica, analgésicos, AINE, FARME, glucocorticoides, sulfonilureas, biguanidas, insulina, inhibidores de la

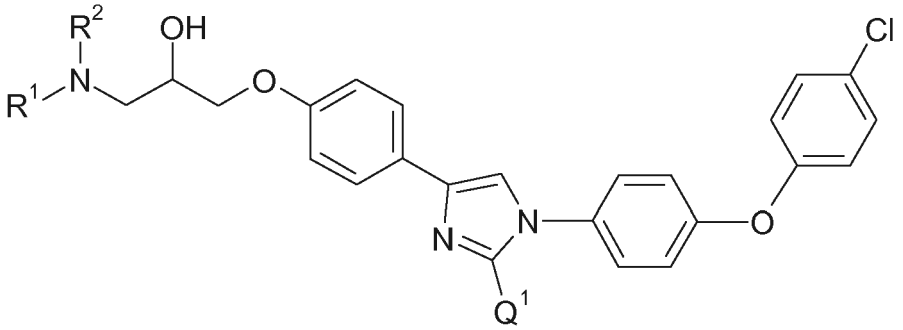
colinesterasa, antipsicóticos, antidepresivos y anticonvulsivantes.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una combinación de la reivindicación 11 y un soporte farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una combinación de la reivindicación 11 o una composición farmacéutica de la reivindicación 12 para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por RAGE, donde la enfermedad mediada por RAGE es seleccionada entre el grupo consistente en psoriasis, dermatitis atópica, inflamación asociada al trasplante de órganos, tejidos o células, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sepsis, diabetes, fallo renal, citotoxicidad neuronal, reestenosis, síndrome de Down, demencia asociada a traumatismo cefálico, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, amiloidosis, enfermedad periodontal, neuropatía, degeneración neuronal, permeabilidad vascular, nefropatía, aterosclerosis, retinopatía, enfermedad de Alzheimer, disfunción eréctil, invasión tumoral, metástasis tumoral y osteoporosis.

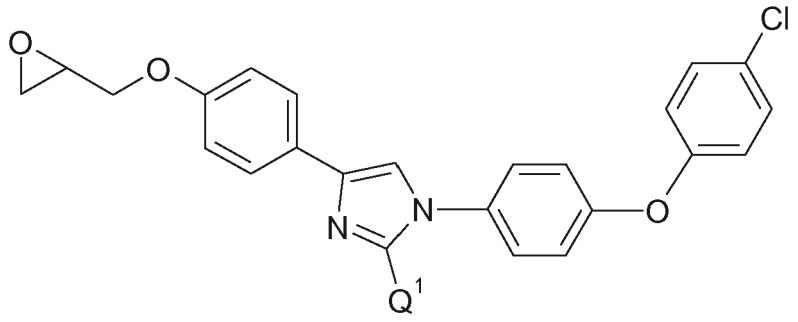
14. El compuesto, combinación o composición farmacéutica para uso de la reivindicación 13, donde la enfermedad mediada por RAGE es la Enfermedad de Alzheimer.

15. Un método para sintetizar un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



Fórmula (I)

que comprende: mezclar un compuesto de Fórmula (X)



Fórmula (X)

y una amina que tiene la fórmula R^1R^2NH, donde

R^1 y R^2 son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ y $-CH_2CH_2CH_3$ y

Q^1 es seleccionado entre el grupo consistente en $-CH_2OCH_2CH_3$ y $-CH_2CH_2CH_2CH_3$.