

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 498 047**

51 Int. Cl.:

A01N 37/34 (2006.01)

A61K 31/275 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2008 E 08768636 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2170050**

54 Título: **Bloqueantes de los canales de calcio de fenilalquilamina de acción corta y usos de los mismos**

30 Prioridad:

20.06.2007 US 936440 P

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

24.09.2014

73 Titular/es:

**MILESTONE PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
1111 Dr.-Frederik-Philips Blvd., Suite 420
Saint-Laurent, QC H4M 2X6, CA**

72 Inventor/es:

**MAGUIRE, MARTIN P.;
RIOUX, ELISE y
LEIGHTON, HARRY J.**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 498 047 T3

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

DESCRIPCIÓN

Bloqueantes de los canales de calcio de fenilalquilamina de acción corta y usos de los mismos

5 **Antecedentes de la invención**

La invención se refiere al uso de compuestos de fenilalquilamina que bloquean canales de calcio tipo L para tratar trastornos cardiovasculares.

10 *Bloqueadores de los canales de calcio*

Los bloqueadores de los canales de calcio (CCB) son una clase químicamente diversa de compuestos que tienen un valor terapéutico importante en el control de una diversidad de enfermedades, incluidos varios trastornos cardiovasculares, tales como hipertensión, angina y arritmias cardíacas, e incluyen un grupo heterogéneo de fármacos que previenen o ralentizan la entrada de calcio en las células regulando los canales de calcio celulares. La afluencia de calcio a través de estos canales inicia un proceso de acoplamiento electroquímico causante, en último lugar, de una contracción muscular. La capacidad para regular la entrada de calcio en las células de los músculos lisos cardíacos y vasculares es un enfoque terapéutico de peso en el tratamiento de angina e hipertensión, respectivamente. Asimismo, el bloqueo de la afluencia de calcio a tejidos cardíacos y sistemas de conducción proporciona un enfoque útil para controlar determinados tipos de arritmia.

Esterasas en suero

Las esterazas en suero tienen un papel importante en la biotransformación hidrolítica de una amplia serie de fármacos estructuralmente diversos. Estas enzimas son determinantes principales del comportamiento farmacocinético de la mayor parte de los agentes terapéuticos que contienen enlaces éster. Las esterazas en suero se clasifican en tres grupos, esterazas A, B y C, en base a su interacción con organofosfatos (De Vriese y col., *Endocrinology* (2004) 145, Nº 11, 4997-5005). Las esterazas A, incluidas arilesterasas/paraoxonasas, hidrolizan rápidamente organofosfatos. Las esterazas B, incluidas acetilcolinesterasas, buririlcolinesterasas y carboxiesterasas no específicas, están inhibidas por organofosfatos. Las esterazas C, tales como acetilesterasas, no interactúan con organofosfatos.

Angina

La angina es un síntoma de suministro de oxígeno a la sangre insuficiente a una región del corazón debido a un desequilibrio de la relación suministro-demanda de oxígeno. La angina se produce habitualmente después de un esfuerzo o de tensión emocional en pacientes susceptibles debido a la incapacidad de la vasculatura coronaria para proporcionar una perfusión suficiente de oxígeno cardíaco. El estrechamiento de las arterias coronarias es a menudo una causa subyacente como consecuencia de arteriosclerosis o estrechamiento vasoespástico de vasos sanguíneos. La angina dura habitualmente menos de 15 minutos y se trata típicamente mediante administración por vía sublingual de nitroglicerina para aliviar los síntomas. La nitroglicerina y otros nitratos inducen vasodilatación mediante la liberación de óxido nítrico (NO), causando de este modo una reducción de la tensión arterial.

La angina puede clasificarse como angina estable, cuya causa subyacente principal es arteriosclerosis, angina vasoespástica (también denominada angina variante o angina de Prinzmetal), cuya causa subyacente se debe a vasoespasmos transitorios de las arterias coronarias, o angina inestable, causada por la coagulación de plaquetas en sitios de placas arterioscleróticas rotas. La angina estable tiene lugar habitualmente como consecuencia de esfuerzo o estrés, mientras que la angina vasoespástica también puede aparecer durante periodos de descanso o en las primeras horas de la mañana. La angina inestable aparece incluso durante periodos de descanso y puede ser una señal de un infarto de miocardio inminente. El flujo de sangre reducido mantenido (isquemia) al corazón puede causar daños permanentes en el corazón debido a la muerte de músculo cardíaco. Cuando las arterias coronarias están muy estrechadas, en más del 50-70 %, los vasos sanguíneos no pueden suministrar ya el oxígeno que demanda el corazón y la angina aparece sintomáticamente como dolor torácico.

55 *Arritmia cardíaca y fibrilación auricular*

La arritmia, o ritmo cardíaco anormal, está provocada por una excitación anormal y una conducción anormal al corazón. El mecanismo de la aparición de arritmia se clasifica en tres grupos: (1) excitación anormal, (2) conducción anormal de excitación y (3) una combinación de excitación anormal y conducción anormal de excitación.

La fibrilación auricular es arritmia provocada por anomalías en el potencial conductor del marcapasos intrínseco del corazón. En la fibrilación auricular, las descargas eléctricas son rápidas e irregulares, lo que tiene como consecuencia un ritmo irregular de la contracción cardíaca. En un corazón normal, se generan descargas eléctricas en el nódulo sinoauricular. En la fibrilación auricular, no se generan descargas eléctricas exclusivamente en el nódulo sinoauricular y provienen de otras partes de las aurículas. Estas descargas rápidas e irregulares tienen como consecuencia contracciones auriculares rápidas y poco eficaces que reducen la capacidad de las aurículas de

suministrar sangre a los ventrículos.

Una arritmia recurrente con una aparición y una terminación bruscas se denomina paroxismo. La taquicardia supraventricular paroxística (PSVT) presenta episodios de palpitaciones regulares y paroxísticas con apariciones y terminaciones repentinas (Blomstrom-Lundqvist y col., 2003, J Am Coll Cardiol, 42:1493-531).

El aleteo auricular se caracteriza por síntomas agudos de palpitaciones, disnea, fatiga o dolor torácico. En la mayor parte de los casos, los pacientes con aleteo auricular tienen un patrón de conducción de nódulo aurículo-ventricular de dos a uno. Por ejemplo, la velocidad de aleteo de las aurículas puede ser de 300 por minuto con una velocidad ventricular de 150 latidos por minuto (Blomstrom-Lundqvist y col., 2003, J Am Coll Cardiol, 42:1493-531).

Flujo sanguíneo y regulación de la tensión

La hipertensión se define como tensión arterial alta, habitualmente superior a 140 (sistólica)/90 (diastólica). Las condiciones de hipertensión pueden presentarse en relación con la realización de procedimientos quirúrgicos. Por ejemplo, el control de la tensión arterial es crítico antes, durante y después de cirugía. La crisis de hipertensión consecuencia de una tensión arterial alta se subdivide en dos categorías: urgente y de emergencia. Los síntomas de una crisis de hipertensión de emergencia son más graves y pueden incluir inflamación cerebral, apoplejía, edema pulmonar, infarto de miocardio y otros síntomas. La crisis de hipertensión de categorías urgente y de emergencia implican un aumento acusado de la tensión arterial y requieren tratamiento inmediato para prevenir potenciales complicaciones (por ejemplo, apoplejía o lesión en órganos y tejidos).

El fenómeno de Raynaud es un trastorno asociado con un flujo sanguíneo restringido a las extremidades corporales tales como dedos de las manos, dedos de los pies, orejas y nariz, y refleja una anomalía en la respuesta al frío que implica la vasoconstricción periférica y la restricción del flujo sanguíneo a las extremidades para proteger la temperatura general del cuerpo. Los ataques pueden ser causa de una exposición al frío o de estrés emocional. Está afectada, en algún grado, por el fenómeno de Raynaud hasta el 5 al 10 % de la población de los EE.UU.

La claudicación intermitente es una patología que implica malestar en las piernas y, ocasionalmente, en los brazos. Se debe a un estrechamiento de las arterias, con la consiguiente disminución del flujo sanguíneo, en particular a los músculos, durante la realización de un esfuerzo físico. La patología aparece del modo más común en los músculos de las pantorrillas, pero también afecta a los pies, a las caderas y a los glúteos.

El fenómeno de no reflujo es una patología consecuencia de una repercusión en la que tiene lugar una vasoconstricción excesiva o anormal. El fenómeno de no reflujo que tiene lugar en aproximadamente el 2-5 % de pacientes sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA) se cree que es debido a la agregación de plaquetas y neutrófilos, lo que causa un bloqueo del flujo sanguíneo dentro de los vasos y la vasoconstricción de sustancias liberadas desde las plaquetas. La patología se caracteriza por una perfusión a tejidos anormal. El no reflujo persistente está asociado con tasas de complicación clínicas superiores (Eeckhout, E. y Kern, M. J., European Heart Journal (2001) 22, 729-739).

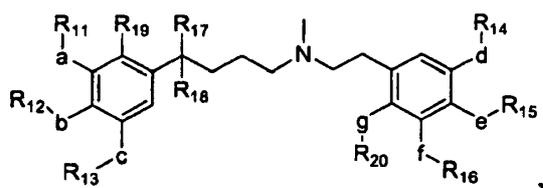
Dada la prevalencia de trastornos cardiovasculares en pacientes, existe la necesidad de compuestos y métodos nuevos y mejorados para el tratamiento de trastornos cardiovasculares, incluidas afecciones cardíacas isquémicas y arritmias cardíacas.

El documento US 2001/0016602 A1 da a conocer una clase de compuestos de arilo sustituidos en orto con fenilacetónitrilo sustituido-alquilaminoalquilo, por ejemplo, el compuesto 2-[2-[[4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil]metilamino]etil]-4,5-dimetoxi-benzoato de metilo. El documento US 2001/0016602 A1 describe que esta clase de compuestos tiene propiedades inmunosupresoras, por ejemplo, efectos bloqueantes de los canales de calcio.

Sumario de la invención

La invención se refiere a una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto bloqueante de los canales de calcio de acción corta para su uso en el tratamiento de cardiopatías isquémicas tales como angina de pecho y arritmias cardíacas tales como taquicardia supraventricular paroxística, aleteo auricular y fibrilación auricular en seres humanos. Los compuestos también se pueden usar para tratar otros trastornos y patologías cardiovasculares que conllevan hipertensión y flujo sanguíneo.

Por consiguiente, el primer aspecto de la invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula

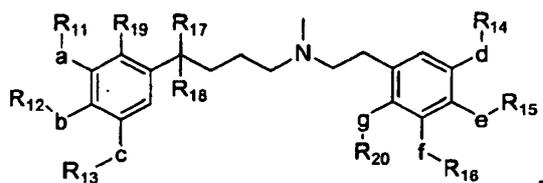


o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier enantiómero o diastereómero del mismo para su uso en un método de tratamiento de una cardiopatía isquémica o arritmia cardíaca, donde el método incluye administrar el compuesto a un paciente que lo necesita, donde:

- 5
- cada a, b, c, d, e y f es, de forma independiente, -CH₂-, -O-, -S- o un enlace sencillo,
 - cada R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ es, de forma independiente: H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alquilo inferior sustituido con flúor o cloro, alcoxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con flúor o cloro o CO₂R₁₀, y
 - 10
 - cada R₁₀ es, de forma independiente, alquilo inferior o alcoxialquilo inferior,
 - 15
 - R₁₈ es H, CN o CO₂R₁₀, y
 - R₁₉ es H, g es un enlace sencillo y R₂₀ es H;
 - 20
 - donde al menos uno de R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ y R₁₈ es CO₂R₁₀, alquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), o alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior); donde dicho alquilo inferior es alquilo C₁₋₇ y dicho alcoxialquilo inferior es alquilo C₁₋₇ sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₇.
 - 25
 - En algunas realizaciones de la invención, la cardiopatía isquémica es angina estable o inestable o angina vasospástica. En otras realizaciones de la invención, la arritmia cardíaca es fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia supraventricular paroxística (PSVT), despolarizaciones auriculares, nodales o ventriculares prematuras, taquicardia auricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o taquicardia ventricular en entorchado.
 - 30
 - En determinadas realizaciones, la administración incluye administración sublingual, bucal, transdérmica, intranasal o por inhalación y el paciente es deseablemente un paciente humano.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula

35



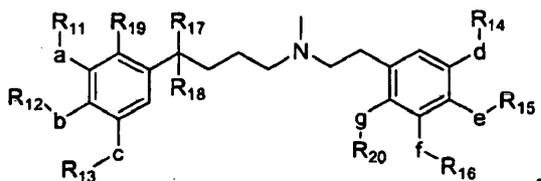
o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier enantiómero o diastereómero del mismo para su uso en un método de tratamiento de una crisis de hipertensión en una sala de urgencias, donde el método incluye administrar el compuesto a un paciente que lo necesita, donde:

- 40
- cada a, b, c, d, e y f es, de forma independiente, -CH₂-, -O-, -S- o un enlace sencillo,
 - cada R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ es, de forma independiente: H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con -CO₂((alquilo inferior), alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alquilo inferior sustituido con flúor o cloro, alcoxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con flúor o cloro o CO₂R₁₀, y
 - 45
 - cada R₁₀ es, de forma independiente, alquilo inferior o alcoxialquilo inferior,
 - 50
 - R₁₈ es H, CN o CO₂R₁₀, y
 - R₁₉ es H, g es un enlace sencillo y R₂₀ es H;
 - 55
 - donde al menos uno de R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ y R₁₈ es CO₂R₁₀, alquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo

inferior), alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), o alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior); donde dicho alquilo inferior es alquilo C₁₋₇ y dicho alcoxialquilo inferior es alquilo C₁₋₇ sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₇.

5 En algunas realizaciones de la invención, la administración incluye administración sublingual, bucal, intranasal, por inhalación o parenteral. En determinadas realizaciones de la invención, la administración parenteral es administración intravenosa. Aun en otras realizaciones, el paciente es un paciente humano.

10 En un tercer aspecto, la invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula



15 o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier enantiómero o diastereómero del mismo para su uso en un método de tratamiento de hipertensión antes, durante o después de cirugía, o un fenómeno de no reflujo después de reperfusión, donde el método incluye administrar el compuesto a un paciente que lo necesita, donde:

20 - cada a, b, c, d, e y f es, de forma independiente, -CH₂-, -O-, -S- o un enlace sencillo,

- cada R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ es, de forma independiente: H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alquilo inferior sustituido con flúor o cloro, alcoxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con flúor o cloro o CO₂R₁₀, y

25 - cada R₁₀ es, de forma independiente, alquilo inferior o alcoxialquilo inferior,

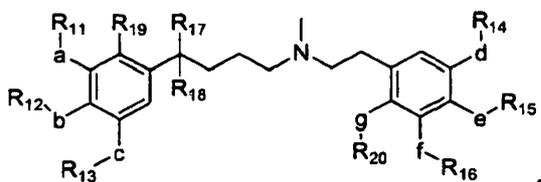
- R₁₈ es H, CN o CO₂R₁₀, y

30 - R₁₉ es H, g es un enlace sencillo y R₂₀ es H;

35 donde al menos uno de R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ y R₁₈ es CO₂R₁₀, alquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), o alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior); donde dicho alquilo inferior es alquilo C₁₋₇ y dicho alcoxialquilo inferior es alquilo C₁₋₇ sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₇.

40 En algunas realizaciones de la invención, la administración implica administración parenteral. En realizaciones seleccionadas, la administración parenteral es administración intravenosa. En otras realizaciones de la invención, el paciente es un paciente humano.

El cuarto aspecto de la invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la fórmula



45 o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier enantiómero o diastereómero del mismo para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad asociada con un flujo sanguíneo reducido en el músculo esquelético, donde el método incluye administrar el compuesto a un paciente que lo necesita, donde:

50 - cada a, b, c, d, e y f es, de forma independiente, -CH₂-, -O-, -S- o un enlace sencillo,

55 - cada R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ es, de forma independiente: H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alquilo inferior sustituido con flúor o cloro, (alcoxialquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con flúor o cloro o CO₂R₁₀, y

- cada R₁₀ es, de forma independiente, alquilo inferior o alcoxialquilo inferior,

- R₁₈ es H, CN o CO₂R₁₀, y

5

- R₁₉ es H, g es un enlace sencillo y R₂₀ es H;

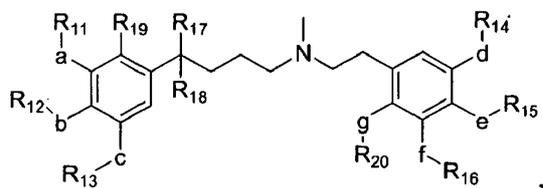
donde al menos uno de R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ y R₁₈ es CO₂R₁₀, alquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), o alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior); donde dicho alquilo inferior es alquilo C₁₋₇ y dicho alcoxialquilo inferior es alquilo C₁₋₇ sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₇.

10

En algunas realizaciones, la enfermedad asociada con un flujo sanguíneo reducido en el músculo esquelético es un fenómeno de Raynaud o claudicación intermitente. En otras realizaciones, la administración incluye administración sublingual, bucal, transdérmica, intranasal, por inhalación o tópica.

15

En un quinto aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que incluye un compuesto que tiene la siguiente estructura:



20

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier enantiómero o diastereómero del mismo, donde:

25 - cada a, b, c, d, e y f es, de forma independiente, -CH₂-, -O-, -S- o un enlace sencillo,

- cada R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ es, de forma independiente: H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alquilo inferior sustituido con flúor o cloro, alcoxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con flúor o cloro o CO₂R₁₀, y

30

- cada R₁₀ es, de forma independiente, alquilo inferior o alcoxialquilo inferior,

- R₁₈ es H, CN o CO₂R₁₀, y

35

- R₁₉ es H, g es un enlace sencillo y R₂₀ es H;

donde al menos uno de R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ y R₁₈ es CO₂R₁₀, alquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), o alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior); donde dicho alquilo inferior es alquilo C₁₋₇ y dicho alcoxialquilo inferior es alquilo C₁₋₇ sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₇.

40

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para el tratamiento de una patología seleccionada del grupo que consiste en:

45

- cardiopatías isquémicas;

- arritmia cardíaca;

50 - crisis de hipertensión en una sala de urgencias;

- hipertensión antes, durante o después de cirugía;

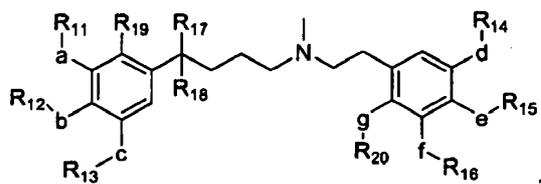
- fenómenos de no reflujo después de reperfusión; y

55

- una enfermedad asociada con un flujo sanguíneo reducido en el músculo esquelético.

En un sexto aspecto, la invención se refiere a un kit que incluye

60 (a) una composición farmacéutica que incluye un compuesto que tiene la siguiente estructura:



5 o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier enantiómero o diastereómero del mismo, donde:

- cada a, b, c, d, e y f es, de forma independiente, -CH₂-, -O-, -S- o un enlace sencillo,

10 - cada R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ es, de forma independiente: H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alquilo inferior sustituido con flúor o cloro, alcoxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con flúor o cloro o CO₂R₁₀, y

- cada R₁₀ es, de forma independiente, alquilo inferior o alcoxialquilo inferior,

15

- R₁₈ es H, CN o CO₂R₁₀, y

- R₁₉ es H, g es un enlace sencillo y R₂₀ es H;

20 donde al menos uno de R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ y R₁₈ es CO₂R₁₀, alquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), o alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior); donde dicho alquilo inferior es alquilo C₁₋₇ y dicho alcoxialquilo inferior es alquilo C₁₋₇ sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₇; y

25 (b) instrucciones para usar la composición farmacéutica de (a) para el tratamiento de una patología seleccionada del grupo que consiste en:

- cardiopatías isquémicas,

30 - arritmia cardíaca,

- crisis de hipertensión en una sala de urgencias,

35 - hipertensión antes, durante o después de cirugía,

- fenómenos de no reflujo después de reperfusión, y

- una enfermedad asociada con un flujo sanguíneo reducido en el músculo esquelético.

40 En cualquiera de los métodos, composiciones o kits de la invención, el compuesto usado en la invención puede ser estereoquímicamente puro o se puede usar como una mezcla de isómeros estereoquímicos. En algunas realizaciones, el compuesto es racémico. En otras realizaciones, el compuesto es un enantiómero único o un diastereómero único. Aun en otras realizaciones, el compuesto es una mezcla de diastereómeros o una mezcla de enantiómeros.

45

En cualquiera de los métodos, composiciones o kits de la invención, algunas realizaciones incluyen un compuesto, donde:

(a) R₁₇ es alquilo inferior;

50

(b) R₁₈ es CN o CO₂R₁₀;

(c) al menos uno de -a-R₁₁, -b-R₁₂, o -c-R₁₃ es, de forma independiente:

55 (i) -O-(alquilo inferior);

(ii) -O-(alquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior));

(iii) -O-(alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior));

60

- (iv) -O-(alquilo inferior sustituido con flúor o cloro);
- (v) -O-(alcoxialquilo inferior);
- 5 (vi) -O-(alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior));
- (vii) -O-(alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior));
- (viii) -O-(alquilo inferior sustituido con flúor o cloro); o
- 10 (ix) -(enlace sencillo)-CO₂R₁₀; y
- (d) al menos uno de -d-R₁₄, -e-R₁₅, o -f-R₁₆ es, de forma independiente:
- 15 (i) -O-(alquilo inferior);
- (ii) -O-(alquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior));
- (iii) -O-(alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior));
- 20 (iv) -O-(alquilo inferior sustituido con flúor o cloro);
- (v) -O-(alcoxialquilo inferior);
- 25 (vi) -O-(alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior));
- (vii) -O-(alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior));
- (viii) -O-(alquilo inferior sustituido con flúor o cloro); o
- 30 (ix) -(enlace sencillo)-CO₂R₁₀;
- donde dicho alquilo inferior es alquilo C₁₋₇ y dicho alcoxialquilo inferior es alquilo C₁₋₇ sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₇.
- 35 En otras realizaciones, al menos uno de R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ o R₁₈ es CO₂R₁₀, alquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), o alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior).
- 40 En cualquiera de los métodos, composiciones o kits de la invención, un alquilo inferior puede ser: metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo, heptilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilmetilo o cicloheptilo. En algunas realizaciones, un alquilo inferior es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *t*-butilo o ciclopropilo.
- 45 En cualquiera de los métodos, composiciones o kits de la invención, un alquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior) puede ser: -CH₂CO₂R₂₁, -CH₂CH₂CO₂R₂₁, -CH(CO₂R₂₁)CH₃, -CH₂CH₂CH₂CO₂R₂₁, -CH(CO₂R₂₁)CH₂CH₃, -CH₂CH(CO₂R₂₁)CH₃, -CH(CH₃)CH₂CO₂R₂₁, -C(CH₃)₂CO₂R₂₁, -CH₂CH₂CHO₂CH₂CO₂R₂₁, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CO₂R₂₁, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CO₂R₂₁, o -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CO₂R₂₁, donde R₂₁ es un alquilo inferior. En algunas realizaciones, R₂₁ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *t*-butilo o ciclopropilo. En otras
- 50 realizaciones, un alquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior) es: -CH₂CO₂CH₃, -CH₂CO₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CO₂CH₃ o -CH₂CH₂CO₂CH₂CH₃.
- En cualquiera de los métodos, composiciones o kits de la invención, un alcoxialquilo inferior puede ser: -CH₂OR₂₂, -CH₂CH₂OR₂₂, -CH(OR₂₂)CH₃, -CH₂CH₂CH₂OR₂₂, -CH(OR₂₂)CH₂CH₃, -CH₂CH(OR₂₂)CH₃, -CH(CH₃)CH₂OR₂₂, -C(CH₃)₂OR₂₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂COR₂₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OR₂₂, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OR₂₂ o -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH(OR₂₂), donde R₂₂ es un alquilo inferior. En algunas realizaciones, R₂₂ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *t*-butilo, o ciclopropilo. En otras realizaciones, un alcoxialquilo inferior es -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂OCH₃ o -CH₂CH₂OCH₂CH₃.
- 60 En cualquiera de los métodos, composiciones o kits de la invención, un alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior) puede ser: -CH₂CO₂R₂₃, -CH₂CH₂CO₂R₂₃, -CH(CO₂R₂₃)CH₃, -CH₂CH₂CH₂CO₂R₂₃, -CH(CO₂R₂₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CO₂R₂₃)CH₃, -CH(CH₃)CH₂CO₂R₂₃, -C(CH₃)₂CO₂R₂₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CO₂R₂₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CO₂R₂₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CO₂R₂₃ o -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂(CO₂R₂₃), donde R₂₃ es un alcoxialquilo inferior. En algunas realizaciones, R₂₃ es CH₂CH₂OCH₃ o CH₂CH₂OCH₂CH₃. En otras
- 65 realizaciones, un alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior) es: -CH₂CO₂(CH₂CH₂OCH₃), -CH₂CO₂(CH₂CH₂OCH₂CH₃), -CH₂CH₂CO₂(CH₂CH₂OCH₃), o -CH₂CH₂CO₂(CH₂CH₂OCH₂CH₃).

En cualquiera de los métodos, composiciones o kits de la invención, un alquilo inferior sustituido con flúor o cloro puede ser: $-\text{CH}_2\text{X}$, $-\text{CHX}_2$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2\text{CX}_3$, $-\text{CX}_2\text{CX}_3$ o $-\text{CH}(\text{CX}_3)_2$, donde X es -F o -Cl. En algunas realizaciones, un alquilo inferior sustituido con flúor o cloro es $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ o $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$.

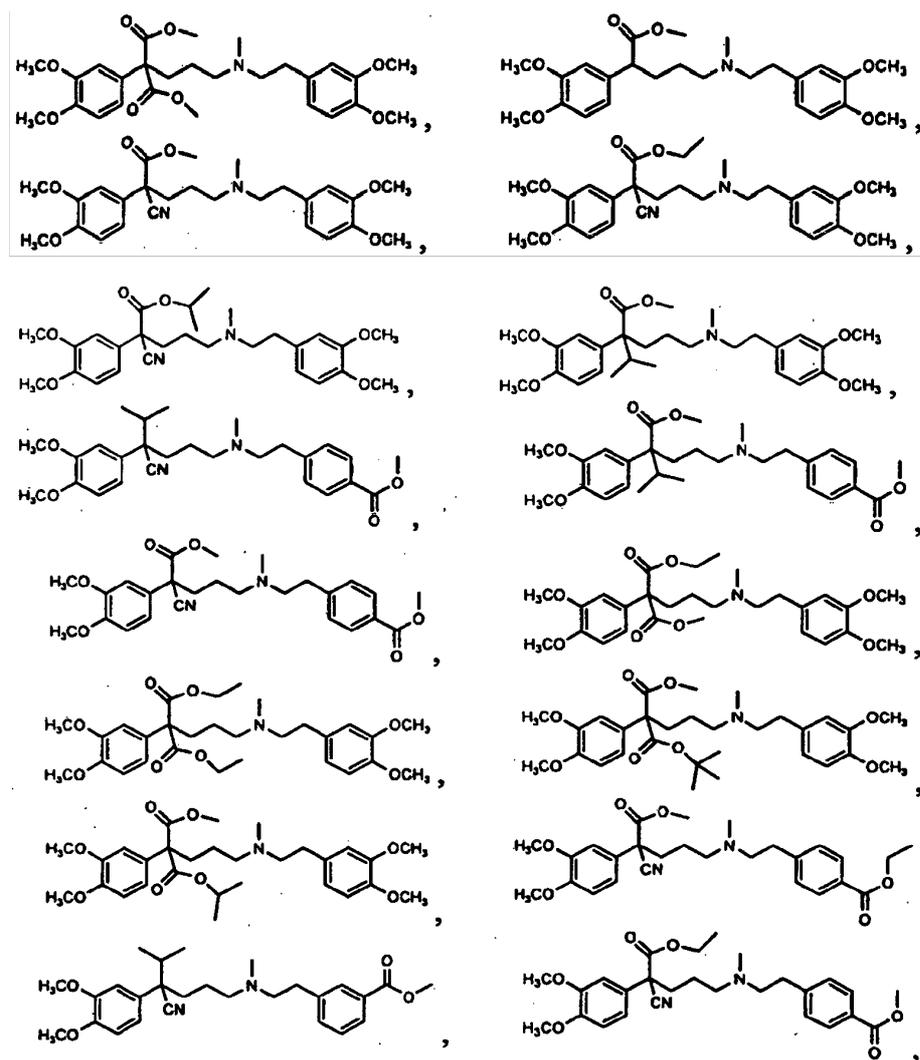
5 En cualquiera de los métodos, composiciones o kits de la invención, a alcoxilalquilo inferior sustituido con $-\text{CO}_2$ (alquilo inferior) puede ser: $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}_{24})\text{OR}_{25}$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}_{24})\text{CH}_2\text{OR}_{25}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R}_{24})$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CO}_2\text{R}_{24})\text{CH}_3$, donde R_{24} y R_{25} son cada uno, de forma independiente, alquilo inferior. En algunas realizaciones, R_{24} es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *t*-butilo o ciclopropilo. En algunas realizaciones, R_{25} es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *t*-butilo o ciclopropilo.

15 En cualquiera de los métodos, composiciones o kits de la invención, a alcoxilalquilo inferior sustituido con $-\text{CO}_2$ (alcoxilalquilo inferior) puede ser: $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}_{26})\text{OR}_{27}$, $-\text{CH}(\text{CO}_2\text{R}_{26})\text{CH}_2\text{OR}_{27}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{R}_{26})$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CO}_2\text{R}_{26})\text{CH}_3$, donde, de forma independiente, R_{26} es un alcoxilalquilo inferior y R_{27} es un alquilo inferior. En algunas realizaciones, R_{26} es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ o $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$. En algunas realizaciones, R_{27} es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *t*-butilo o ciclopropilo.

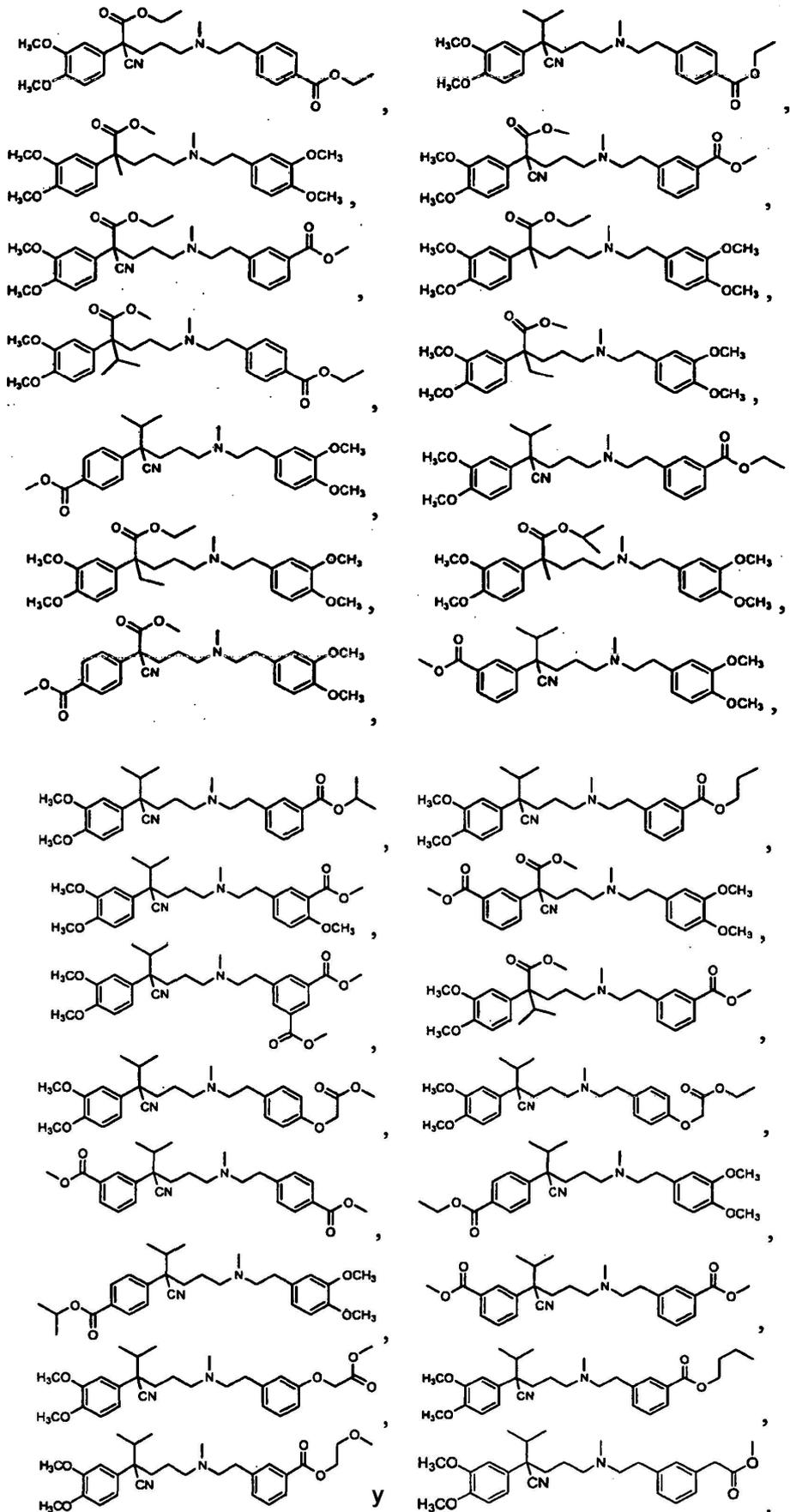
20 En cualquiera de los métodos, composiciones o kits de la invención, a alcoxilalquilo inferior sustituido con flúor o cloro puede ser: $-\text{CX}_2\text{CX}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CX}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCX}_2\text{CX}_3$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CX}_3)_2$, donde X es -F o -Cl.

En cualquiera de los métodos, composiciones o kits de la invención, CO_2R_{10} puede ser: CO_2CH_3 , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ o $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

25 En cualquiera de los métodos, composiciones o kits de la invención, el compuesto usado en la invención es, de forma deseable, cualquiera de los siguientes compuestos:



30



Definiciones

- El término "angina", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sentimiento de malestar en el pecho debido a una enfermedad cardíaca isquémica. La angina puede clasificarse como angina estable, cuya causa subyacente principal es arteriosclerosis, angina vasoespástica (también denominada angina variante o angina de Prinzmetal), cuya causa subyacente se debe a vasoespasmos transitorios de las arterias coronarias, o angina inestable, causada por la coagulación de plaquetas en sitios de placas arterioscleróticas rotas.
- Tal como se usa en el presente documento, el término "administración por vía bucal", significa la absorción de un compuesto o una formulación farmacéuticamente aceptable de un compuesto mediante la administración entre la mejilla y las encías. De forma deseable, el compuesto es un compuesto de fórmula I.
- "Arritmia cardíaca", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una patología caracterizada por un ritmo cardíaco anormal que es irregular, demasiado rápido, demasiado lento o que está conducido a través de una ruta eléctrica anormal a través del corazón. Las arritmias pueden dividirse en arritmias ventriculares que tienen lugar en las cámaras inferiores del corazón (ventrículos) y en arritmias supraventriculares que tienen lugar en las cámaras superiores del corazón (aorta). Las arritmias cardíacas incluyen fibrilación auricular y aleteo auricular, que se caracterizan por patrones de descarga eléctrica anormalmente rápidos que hacen que la aurícula se contraiga muy rápidamente, afectando de este modo al bombeo eficaz de la sangre a los ventrículos. Las arritmias cardíacas también incluyen taquicardia supraventricular paroxística (PSVT), que se caracteriza por una frecuencia cardíaca rápida que se origina en el tejido cardíaco situado por encima de los ventrículos. Otros ejemplos de arritmias cardíacas son despolarización auricular, nodal o ventricular prematura, taquicardia auricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y Torsades de Pointes.
- Una "enfermedad asociada con un flujo sanguíneo reducido en el músculo esquelético", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una patología en la que un estrechamiento de las arterias que perfunden el músculo esquelético tiene como consecuencia una perfusión reducida y un suministro de oxígeno reducido. Dichas afecciones incluyen, pero sin limitación, el fenómeno de Raynaud y claudicación intermitente.
- El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente diferente al compuesto activo (por ejemplo, lo que tienen la fórmula I) descrito en el presente documento. Los excipientes pueden incluir, por ejemplo: antiadherentes, antioxidantes, aglutinantes, recubrimientos, coadyuvantes de la compresión, disgregantes, colorantes (colores), emolientes, emulsionantes, cargas (diluyentes), formadores de película o recubrimientos, sabores, fragancias, deslizantes (mejoradores de la fluidez), lubricantes, conservantes, tintas de impresión, absorbentes, agentes de suspensión o de dispersión, edulcorantes o aguas de hidratación. Los ejemplos de excipientes incluyen, pero sin limitación: hidroxitolueno butilado (BHT), carbonato de calcio, fosfato de calcio (dibásico), estearato de calcio, croscarmelosa, polivinilpirrolidona reticulada, ácido cítrico, crospovidona, cisteína, etilcelulosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearato de magnesio, maltitol, manitol, metionina, metilcelulosa, metilparabeno, celulosa microcristalina, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, povidona, almidón pregelatinizado, propilparabeno, palmitato de retinilo, goma laca, dióxido de silicio, carboximetilcelulosa de sodio, citrato de sodio, almidón-glicolato de sodio, sorbitol, almidón (maíz), ácido esteárico, ácido esteárico, sacarosa, talco, dióxido de titanio, vitamina A, vitamina E, vitamina C y xilitol.
- "Hipertensión antes, durante o después de cirugía", tal como se usa en el presente documento, se refiere a hipertensión perioperativa, es decir, una tensión arterial elevada mantenida (sistólica/diastólica) $\geq 140/90$ mm de Hg en EE.UU. o $\geq 160/95$ mm de Hg en muchos otros países) que aparece inmediatamente antes, durante o después de un procedimiento quirúrgico.
- La expresión "crisis de hipertensión en una sala de urgencias", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un aumento súbito de la tensión arterial sistólica y diastólica que requiere el tratamiento inmediato en un hospital o una sala de urgencias de un hospital. El aumento súbito agudo y grave de la tensión arterial puede o no puede estar asociado con una lesión aguda de órganos terminales (es decir, sistema cardiovascular, renal o nervioso central).
- La "administración por inhalación" o "administración mediante inhalación", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la administración de un fármaco por absorción al organismo en forma de una niebla de aerosol líquida, partículas de aerosol sólidas o una sustancia gaseosa por inhalación a los pulmones. De forma deseable, el compuesto es un compuesto de fórmula I.
- Tal como se usa en el presente documento, la expresión "administración por vía intranasal" o "administración por vía nasal", significa la absorción de un compuesto o una formulación farmacéuticamente aceptable de un compuesto mediante la administración a la nariz o la cavidad nasal. De forma deseable, el compuesto es un compuesto de fórmula I.
- Tal como se usa en el presente documento, la expresión "administración por vía intravenosa" significa la inyección de una formulación farmacéuticamente aceptable de un compuesto directamente a una vena. De forma deseable, el compuesto es un compuesto de fórmula I.

La expresión “cardiopatía isquémica” o “patología cardíaca isquémica”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una patología caracterizada por un estrechamiento de las arterias cardíacas que tiene como consecuencia una restricción del flujo sanguíneo y una reducción del suministro de oxígeno al músculo cardíaco.

5 El término “alcoxilquilo inferior” tal como se usa en el presente documento significa un grupo alquilo inferior que tiene un sustituyente que contiene éter tal como, por ejemplo, etoxietilo, metoxietilo, y metoxipropilo, entre otros, donde el sustituyente que contiene éter puede estar en cualquier posición del alquilo inferior. Un alcoxilquilo inferior puede ser, por ejemplo: $-\text{CH}_2\text{OR}_{22}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}_{22}$, $-\text{CH}(\text{OR}_{22})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}_{22}$, $-\text{CH}(\text{OR}_{22})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}_{22})\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OR}_{22}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OR}_{22}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COR}_{22}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}_{22}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}_{22}$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}_{22})$, donde R_{22} es un alquilo inferior. De forma deseable, R_{22} es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *t*-butilo o ciclopropilo. A título de ejemplo, alcoxilquilos inferior no limitantes incluyen $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$. Un alcoxilquilo inferior puede estar opcionalmente sustituido. Un alcoxilquilo inferior sustituido puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con CO_2R_{10} en cualquiera posición de carbono, bien sobre el grupo alquilo inferior o en cualquier posición de carbono en el sustituyente que contiene éter.

El término “alquilo inferior” tal como se usa en el presente documento significa grupos alquilo de 1 a 7 átomos de carbono que consiste en una configuración lineal, ramificada o cíclica. Alquilos inferiores pueden incluir 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo inferior incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *s*-, *i*- y *t*-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo, heptilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilmetilo y cicloheptilo, entre otros. De forma deseable, un alquilo inferior es metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *t*-butilo o ciclopropilo. Un alquilo inferior puede estar opcionalmente sustituido. Un alquilo inferior sustituido puede estar opcionalmente sustituido con, por ejemplo, CO_2R_{10} en cualquier posición de carbono.

“Fenómeno de no reflujo después de reperusión” tal como se usa en el presente documento, se refiere a la incapacidad del tejido miocárdico para la reperusión después de isquemia prolongada a pesar de la reapertura de la arteria ocluida relacionada con el estado isquémico.

Tal como se usa en el presente documento “administración parenteral” significa la administración de un compuesto o una formulación farmacéuticamente aceptable de un compuesto por una vía que evite el tracto gastrointestinal. De forma deseable, la administración parenteral es administración intravenosa, inyección de una formulación farmacéuticamente aceptable de un compuesto por debajo de la capa cutánea de la piel (subcutánea), en la dermis (intradérmica) o en el músculo (intramuscular). De forma deseable, el compuesto es un compuesto de fórmula I.

Tal como se usa en el presente documento una “sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable” deriva de un compuesto activo básico y un ácido orgánico o un ácido inorgánico. Ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos orgánicos incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, sales acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, butirato, canforato, canfersulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, heptonato, hexanoato, 2-hidroxi-etanosulfonato, isetionato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato (mesilato), 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, tartrato, tiocianato, toluenosulfonato, undecanoato y valerato y similares. Ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos inorgánicos incluyen sales bisulfato, sulfato, borato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, hemisulfato, nitrato, fosfato y similares. De forma deseable, una “sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable” es oxalato, clorhidrato, bromhidrato, metanosulfonato, sulfato, hemisulfato o bisulfato.

Un “vehículo farmacéuticamente aceptable” tal como se usa en el presente documento se refiere a un vehículo capaz de suspender o disolver el compuesto activo y que tiene las propiedades de ser no tóxico y no inflamatorio para el paciente. Además, un vehículo farmacéuticamente aceptable puede incluir un aditivo farmacéuticamente aceptable, tal como un conservante, antioxidante, fragancia, emulsionante, colorante o excipiente conocido o usado en el campo de la formulación de fármacos y que no interfiera de forma significativa con la eficacia terapéutica de la actividad biológica del agente activo, y que no sea tóxico para el paciente.

El término “formulación farmacéuticamente aceptable” tal como se usa en el presente documento se refiere a una composición que incluya un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto activo. De forma deseable, el compuesto activo es un compuesto de fórmula I.

Tal como se usa en el presente documento, el término “parche farmacéutico” se refiere a una almohadilla que contiene un compuesto activo embebido que se colocará sobre la superficie externa de un paciente para la absorción del compuesto activo en el torrente sanguíneo, piel o tejido subyacente. De forma deseable, el parche se coloca sobre la piel y el compuesto se libera de forma gradual desde el parche en el tiempo. Además, de forma deseable, el parche es un parche adhesivo.

Tal como se usa en el presente documento, el término “administración sublingual” significa absorción de un compuesto o una formulación farmacéuticamente aceptable de un compuesto mediante su administración bajo la lengua. De forma deseable, el compuesto es un compuesto de fórmula I.

Tal como se usa en el presente documento, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad del compuesto activo que, cuando se administra a un paciente, reduce, elimina o previene una cardiopatía isquémica, arritmia cardíaca, crisis de hipertensión en una sala de urgencias, hipertensión antes, durante o después de cirugía, fenómenos de no reflujo después de reperfusión, o una enfermedad asociada con un flujo sanguíneo reducido en el músculo esquelético. De forma deseable, una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica contiene un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula I) en un intervalo de concentración de aproximadamente 0,000001 a 10 por ciento peso/volumen (“% p/v”).

“Administración tópica” o “administrado de forma tópica” tal como se usa en el presente documento, se refiere a la aplicación de una formulación farmacéuticamente aceptable de un compuesto sobre la superficie externa de un paciente, tal que el compuesto activo entre en el tejido subyacente. De forma deseable, la superficie externa es la piel y la administración tópica implica, de forma deseable, la aplicación de una formulación farmacéuticamente aceptable sobre la piel intacta, sobre la piel rota, sobre la piel viva o sobre una herida abierta. De forma deseable, el compuesto es un compuesto de fórmula I.

“Administración transdérmica” o “administrado de forma transdérmica” tal como se usa en el presente documento se refiere a la difusión de un agente a través de la barrera cutánea que resulta de la administración tópica u otra aplicación de un compuesto o formulación farmacéuticamente aceptable de un compuesto. De forma deseable, el compuesto es un compuesto de fórmula I.

Cuando un grupo puede estar opcionalmente sustituido, sustituyentes opcionales incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos: halógeno (es decir, -F, -Cl, -Br o -I), -CO₂H, -CO₂(alquilo inferior), -OO₂(alcoxialquilo inferior), -(alquilo inferior), -(alcoxialquilo inferior), -O(alquilo inferior), -O(alcoxialquilo inferior), -NH(alquilo inferior), -NH(alcoxialquilo inferior), -N(alquilo inferior)₂, y -N(alcoxialquilo inferior)₂.

Estas definiciones y otras se presentan en The Merck Manual 16^a edición 1992 (Capítulo 25, páginas 461-498; Capítulo 25, páginas 498-507; y Capítulo 24, páginas 413-429) y Goodman and Gilman's “The Pharmacological Basis of Therapeutics” 11^a edición 2006 (Capítulo 34, páginas 899-908; Capítulo 31, páginas 823-824 y páginas 830-832; y Capítulo 32, páginas 845-846).

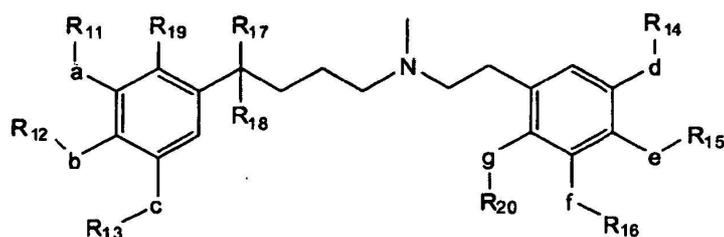
Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente Descripción detallada y de las Reivindicaciones.

Descripción detallada

La presente invención se refiere al uso de una cantidad farmacéutica eficaz de un compuesto bloqueante de los canales de calcio de acción corta para tratar cardiopatías isquémicas, arritmias cardíacas, crisis de hipertensión en una sala de urgencias, hipertensión antes, durante o después de cirugía, fenómenos de no reflujo después de reperfusión, y enfermedades asociadas con un flujo sanguíneo reducido en el músculo esquelético. Los compuestos usados en las composiciones, kits y métodos de la presente invención se hacen de acción corta mediante enlaces covalentes de grupos sensibles a esterasa a moléculas derivadas de la clase de las fenilalquilaminas (por ejemplo, verapamilo) de bloqueantes de los canales de calcio y se pueden formular para las vías de administración sublingual, bucal, transdérmica, intranasal, por inhalación, tópica y parenteral (por ejemplo, intravenosa). Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos dados a conocer en el presente documento se pueden incluir en un kit con instrucciones para la administración de acuerdo con los métodos de la invención.

En el contexto de la presente invención, un compuesto bloqueante de los canales de calcio de acción corta está destinado a indicar un compuesto que produce el efecto deseado y que se activa rápidamente por vía metabólica. Un CCB de acción corta significa que tiene una duración de la acción menor de 1 minuto a menor de 60 minutos. De preferencia, la duración de la acción del compuesto variará de 1 minuto a 30 minutos.

En realizaciones deseables, los compuestos usados en los métodos de la presente invención se definen estructuralmente en la fórmula I



Fórmula I

5 o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier enantiómero o diastereómero del mismo, donde los compuestos representados por la fórmula I se definen con más detalle a continuación:

- cada a, b, c, d, e y f es, de forma independiente, -CH₂-, -O-, -S- o un enlace sencillo,

10 - cada R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ es, de forma independiente: H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alquilo inferior sustituido con flúor o cloro, alcoxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con flúor o cloro o CO₂R₁₀,

15 - cada R₁₀ es, de forma independiente, alquilo inferior o alcoxialquilo inferior,

- R₁₈ es H, CN o CO₂R₁₀, y

- R₁₉ es H, g es un enlace sencillo y R₂₀ es H;

20 donde al menos uno de R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ y R₁₈ es CO₂R₁₀, alquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior) o alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior); donde dicho alquilo inferior es alquilo C₁₋₇ y dicho alcoxialquilo inferior es alquilo C₁₋₇ sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₇.

25 Los compuestos definidos por la fórmula I pueden existir como bases libres o como sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

30 Tal como se ha descrito anteriormente, los bloqueadores de los canales de calcio de acción corta de la invención (por ejemplo, los compuestos definidos por la fórmula I) pueden usarse para tratar trastornos en los que la regulación de calcio tiene un papel en la homeostasia normal. Dichos trastornos incluyen, por ejemplo, hipertensión pulmonar, enfermedad vascular periférica, insuficiencia cardiaca congestiva suave, estenosis subaortica hipertrófica, protección frente a daño isquémico, apoplejía, migrañas, resistencia tumoral a fármacos antineoplásicos, acalasia, espasmos esofágicos, asma bronquial, parto prematuro, dismenorrea y potenciación de sucesos en trasplante renal.

35 Pueden fabricarse agentes farmacéuticos, tales como un compuesto bloqueante de los canales de calcio, con duraciones relativamente cortas de acción terapéutica, que varían desde el intervalo ultracorto al medio, por medios no hepáticos de inactivación. Dichos agentes pueden ser objeto de un metabolismo extenso en la sangre por parte de esterasas presentes en el suero, así como un metabolismo potencial en el hígado. La eliminación rápida o la biotransformación en productos inactivos o menos activos minimiza la acumulación con la administración prolongada o repetida. Un compuesto bloqueante de los canales de calcio que se vuelve sensible a las esterasas presentes en el suero se espera que experimente una degradación rápida a metabolitos inactivos o menos activos en la sangre. Esto puede considerarse análogo a la degradación rápida experimentada por succinilcolina (Stanski, D. R. y Hug, C. C., Jr. *Anesthesiology* 57: 435-438 (1982)) y permite una correlación más predecible de la dosis con la duración del efecto farmacológico.

40 Los fármacos antiangina alivian o previenen isquemia coronaria aumentando el suministro de oxígeno la corazón o reduciendo la demanda de oxígeno miocárdico. Existen tres clases principales de agentes farmacéuticos que se usan para tratar angina (nitratos orgánicos, bloqueadores de los canales de calcio y antagonistas beta-adrenérgicos, también conocidos como bloqueadores beta). Los nitratos orgánicos (por ejemplo trinitrato de glicerilo, nitroglicerina) son agentes generalmente eficaces para tratar angina y causan vasodilatación mediante la liberación de óxido nítrico (NO) a arterias coronarias y al músculo liso coronario. No obstante, la limitación principal en el uso de nitratos orgánicos es el desarrollo de tolerancia a nitratos. Los bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, verapamilo, nifedipina, nifedipina, nifedipina, diltiazem, bepredilo) antagonizan los canales de calcio en el músculo liso de las arteriolas y el músculo cardiaco, lo que tiene como consecuencia vasodilatación y/o contractibilidad cardiaca reducida. Los bloqueadores de los canales de calcio son, en general, bien tolerados, con efectos adversos secundarios que incluyen hipotensión, mareos, edema, náuseas y vómitos, y están contraindicados en pacientes con cardiomiopatías obstructivas hipertróficas.

- La medicación usada para tratar la fibrilación auricular y ralentizar la frecuencia cardiaca anormal y rápida incluye bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, verapamilo, diltiazem), digoxina (por ejemplo, digitalis) y bloqueadores beta (por ejemplo, propranolol, atenolol, esmolol). Estos agentes farmacéuticos ralentizan la frecuencia cardiaca retardando la conducción de las descargas eléctricas a través del nódulo aurículo-ventricular, pero no convierten la fibrilación auricular nuevamente en un ritmo normal. Son necesarios otros fármacos o tratamientos para lograr un ritmo cardiaco normal, pero estos están asociados generalmente con una toxicidad superior.
- Los bloqueadores de los canales de calcio y los bloqueadores beta se prescriben a menudo para un tratamiento farmacológico agudo del aleteo auricular, así como medicaciones antiarrítmicas tradicionales tales como amiodarona.
- Pueden usarse fármacos que contienen nitrato, tales como nitroglicerina o nitroprusiato de sodio para tratar estos trastornos que implican el flujo sanguíneo y la regulación de la presión, pero estos fármacos puede producir un rebote de la taquicardia y otros efectos adversos. Otros agentes hipotensivos tradicionales, tales como el bloqueador de los canales de calcio nicardipina, tienen en general una acción demasiado larga en el tratamiento eficaz de la regulación de la tensión arterial en el entorno de una cirugía. Por el contrario, los compuestos de la invención tienen una acción corta y, de este modo, superan características y efectos no deseables indicados anteriormente en relación con terapias existentes para trastornos cardiovasculares.

Formulaciones farmacéuticas

- Las rutas deseables de administración del compuesto (por ejemplo, el compuesto que tiene la fórmula I) usadas en la presente invención incluyen la administración por vía sublingual, bucal, transdérmica, intranasal, inhalación, tópica y parenteral (por ejemplo, intravenosa). Los compuestos se administran de forma deseable con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos descritos en el presente documento formuladas para el tratamiento de los trastornos descritos en el presente documento son también parte de la presente invención.
- Para un sistema de administración por vía transdérmica, la administración de una dosis terapéutica, por supuesto, será continua mejor que intermitente a lo largo del régimen de dosificación.
- Los dosificaciones para la administración por vía bucal o sublingual son típicamente de 0,1 a 500 mg por monodosis, según se requiera. En la práctica, el médico determina el régimen de dosificación real que es el más adecuado para un paciente individual y la dosificación varía con la edad, peso y respuesta del paciente particular. Los dosificaciones anteriores son ejemplos del caso promedio, pero existen casos individuales en los que están justificadas dosificaciones más elevadas o más reducidas y están dentro del ámbito de la presente invención.
- Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas masticables, etc., formuladas de un modo convencional. Las formulaciones de fármacos líquidas adecuadas para usar con nebulizadores y dispositivos de pulverización de líquidos y dispositivos de aerosol electrodinámicos (EHD) incluirán típicamente un compuesto de la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarbono. Opcionalmente, puede añadirse otro material para modificar las propiedades del aerosol de la solución o suspensión de compuestos de la invención. Preferentemente, este material es un líquido tal como un alcohol, glicol, poliglicol o un ácido graso. Otros métodos de formulación de soluciones o suspensiones de fármacos líquidas adecuadas para usar en dispositivos de aerosol son conocidos por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Biesalski, patente de EE.UU. nº 5.112.598 y Biesalski, patente de EE.UU. nº 5.556.611).
- Los compuestos también pueden formularse para su administración por vía nasal. Para la administración por vía nasal, las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un gotero, pipeta o como pulverización. Las formulaciones pueden proporcionarse en una forma de monodosis o de dosis múltiple. En el caso de un gotero o una pipeta, la dosificación puede realizarse por parte del paciente administrándose un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de una pulverización, esto puede realizarse, por ejemplo, por medio de una bomba de pulverización atomizadora dosificadora.
- Los compuestos pueden formularse también para la administración en aerosol, en particular al aparato respiratorio por inhalación e incluye la administración por vía intranasal. El compuesto tendrá generalmente un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micrómetros o inferior. Dicho tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo por micronización. El ingrediente activo se proporciona en un envase presurizado con un propulsor adecuado tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol puede contener también, de forma conveniente, un tensioactivo tal como lecitina. La dosis del fármaco puede controlarse mediante una válvula dosificadora. Como alternativa, los ingredientes activos pueden

proporcionarse en forma de un polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto en una base de polvo adecuada tal como lactosa, almidón y derivados de almidón tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polinivinilpirrolidina (PVP). El vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de monodosis, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo de gelatina, o en envases alveolados, a partir de los cuales puede administrarse el polvo por medio de un inhalador.

Para uso humano, un compuesto de la invención puede administrarse solo, pero generalmente se administra en mezcla con un vehículo farmacéutico seleccionado con respecto a la vía de administración pretendida y la práctica farmacéutica estándar. Las composiciones farmacéuticas para usar según la presente invención pueden formularse, por lo tanto, de un modo convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y coadyuvantes que facilitan el procesamiento de compuestos de fórmula I en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente.

Estas composiciones farmacéuticas pueden fabricarse de un modo convencional, por ejemplo, mediante métodos convencionales de mezclado, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, inclusión o liofilización. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. La formulación y la preparación de dichas composiciones son bien conocidas por los expertos en la técnica de la formulación farmacéutica.

Para la administración por inhalación, los compuestos de la invención se administran de forma conveniente en forma de una presentación de pulverización en aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador, usando un propulsor adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad dosificada.

La formulación farmacéutica también puede administrarse por vía parenteral (intravenosa, intramuscular, subcutánea o similar) en formas de dosificación o formulaciones que contienen vehículos o coadyuvantes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. En particular, las formulaciones adecuadas para administración por vía parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, compuestos bacteriostáticos y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Por ejemplo, para preparar dicha composición, los compuestos de la invención pueden disolverse o suspenderse en un vehículo líquido aceptable para uso parenteral. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden usarse se encuentran agua, agua ajustada a un pH adecuado por adición de una cantidad apropiada de ácido clorhídrico, hidróxido sodio o un tampón adecuado, 1,3-butanodiol, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. La formulación acuosa también puede contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, etilo o n-propilo.

Las formulaciones para la administración por vía parenteral pueden presentarse en recipientes de monodosis o de dosis múltiple, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en condiciones de secado por congelación (liofilizadas) que requieren solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones de inyección improvisada pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Formulaciones farmacéuticas de uso tópico

Las formulaciones de uso tópico farmacéuticamente aceptables para usar según la presente invención pueden formularse de un modo convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y coadyuvantes que facilitan el procesamiento de compuestos de la invención (por ejemplo un compuesto de fórmula I) en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. A continuación se proporcionan ejemplos de formulaciones no limitantes.

Pueden realizarse formulaciones de uso tópico útiles en la invención objeto en una amplia diversidad de tipos de productos. Estos incluyen, pero sin limitación, lociones, cremas, geles, barras, pulverizaciones, pomadas, pastas, espumas y productos cosméticos. Los tipos de productos pueden incluir varios tipos de sistemas de vehículos que incluyen, pero sin limitación, soluciones, emulsiones, geles, sólidos y liposomas. Las técnicas para la formulación y la administración son estándar en la técnica y pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20th edition" Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA. Eds Gennaro A.R. y col, 2000. La formulación puede seleccionarse para maximizar la administración a un sitio diana deseado del organismo tal como la piel.

Las lociones, que son preparaciones que se van a aplicar a la superficie de la piel sin fricción, son típicamente preparaciones líquidas o semilíquidas. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y, en general, también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes.

- Las cremas que contienen el ingrediente activo para la administración según la presente invención son emulsiones líquidas o semisólidas viscosas, bien de aceite en agua o de agua en aceite. Las bases de crema son lavables con agua y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa, también denominada a veces la fase "interna", contiene generalmente petrolato y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico, la fase
- 5 acosa habitualmente, aunque no necesariamente, excede a la fase oleosa en volumen y, generalmente, contiene un humectante. El emulsionante en una formulación de crema, tal como se describe en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20ª edición" Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA. Eds Gennaro A.R. y col, 2000, es generalmente un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.
- 10 Las formulaciones gel también pueden usarse en relación con la presente invención. Como se aprecia por parte de los que trabajan en el sector de la formulación de fármacos de uso tópico, los geles son sistemas de tipo suspensión semisólidos. Los geles de una única fase contienen macromoléculas orgánicas distribuidas de forma sustancialmente uniforme a lo largo del vehículo líquido, que es típicamente acuoso, pero también, preferentemente, contiene un alcohol y, opcionalmente, un aceite.
- 15 Las pomadas, que son preparaciones semisólidas, están basadas típicamente en petrolato u otros derivados del petróleo. Como se aprecia por parte de los expertos, la base de pomada específica que se va a usar es una que proporciona el suministro óptimo del agente activo elegido para una formulación dada y, preferentemente, proporciona otras características deseables, así como, por ejemplo, emolencia o similares. Como con otros
- 20 vehículos, una base de pomada debería ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante. Como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20ª edición" Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, PA. Eds Gennaro A.R. y col, 2000, en las páginas 845-849, las bases de pomada pueden agruparse en cuatro clases: bases oleaginosas; bases de absorción, bases que pueden eliminarse con agua y bases solubles en agua. Las bases de pomada oleaginosas incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, grasas obtenidas de animales e
- 25 hidrocarburos semisólidos obtenidos de petróleo. Las bases de absorción, también conocidas como bases de pomada emulsionables, contienen poca o nada de agua e incluyen, por ejemplo, sulfato hidroxiestearílico, lanolina anhidra y petrolato hidrófilo. Las bases de absorción son bien emulsiones de agua en aceite (W/O) o bien emulsiones de aceite en agua (O/W) e incluyen, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico. Las bases de pomada solubles en agua preferentes se preparan a partir de polietilenglicoles de
- 30 diferente peso molecular.
- Las formulaciones útiles de la invención también abarcan pulverizaciones. Las pulverizaciones proporcionan generalmente el agente activo en una solución acuosa y/o alcohólica que puede rociarse sobre la piel para su administración. Dichas pulverizaciones incluyen las formuladas para proporcionar la concentración de la solución de
- 35 agente activo en el sitio de administración después de la administración, por ejemplo, la solución en pulverización puede estar compuesta principalmente por alcohol u otros líquido volátil similar en el que pueda disolverse el fármaco o agente activo. Después de la administración a la piel, el vehículo se evapora, dejando el agente activo concentrado en el sitio de administración.
- 40 Una formulación farmacéutica de uso tópico para usar en la presente invención también puede incluir vehículos sólidos o en fase de gel adecuados. Los ejemplos de dichos vehículos incluyen, pero sin limitación, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.
- 45 Además, una formulación farmacéutica de uso tópico puede incluir un emulsionante adecuado, es decir, un agente que potencie o facilite el mezclado y la suspensión de aceite en agua o de agua en aceite. Un agente emulsionante para usar en la invención puede consistir en un único agente emulsionante o puede ser una mezcla de agentes emulsionantes y puede ser un tensioactivo no iónico, aniónico o catiónico o una mezcla de dos o más de dichos
- 50 tensioactivos. Dichos agentes tensioactivos se describen, por ejemplo, en "McCutcheon's Detergent and Emulsifiers," North American Edition, 1980 Annual publicado por McCutcheon Division, MC Publishing Company, 175 Rock Road, Glen Rock, NJ 07452, EE.UU.
- Agentes emulsionantes no iónicos especialmente adecuados para su inclusión en las formulaciones farmacéuticamente aceptables para usar en la presente invención son aquellos con un equilibrio hidrófilo-lipófilo
- 55 (HLB) determinado por el método descrito, por ejemplo, por Paul L. Lindner en "Emulsions and Emulsion", editado por Kenneth Lissant, publicado por Dekker, New York, N.Y., 1974, páginas 188-190. Los ejemplos de dichos emulsionantes no iónicos incluyen, pero sin limitación, "BRIJ 72", denominación comercial de un polioxietilen(2)-esteariléter que tiene un HLB de 4,9; "BRIJ 721", denominación comercial de un polioxietilen(21)esteriléter que tiene un HLB de 15,5.
- 60 Una formulación farmacéutica de uso tópico también puede contener emolientes adecuados. Los emolientes son materiales que pueden usarse para la prevención o alivio de sequedad, así como para la protección de la piel. Los emolientes útiles incluyen, pero sin limitación, alcohol cetílico, miristato de isopropilo, alcohol estearílico y similares. Se conoce en la técnica una amplia diversidad de emolientes adecuados y pueden usarse en las formulaciones
- 65 abarcadas por la invención. Véase, por ejemplo, Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2ª edición, Vol. 1, páginas 32-43 (1972), y la patente de EE.UU. nº 4.919.934, por Deckner y col., publicada el 24 de abril de 1990.

Una formulación farmacéutica de uso tópico para usar en los métodos de la invención también puede incluir antioxidantes adecuados, es decir, sustancias que inhiben la oxidación. Los antioxidantes adecuados para usar según la presente invención incluyen, pero sin limitación, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, ascorbato de sodio, ascorbato de calcio, palmitato ascórbico, hidroxianisol butilado, 2,4,5-trihidroxi-*butirofenona*, 4-hidroximetil-2,6-di-*terc*butilfenol, ácido eritórbico, goma de guayaco, galato de propilo, ácido tiodipropiónico, tiodipropionato de dilaurilo, *terc*-butilhidroquinona y tocoferoles tales como vitamina E y similares, incluidos sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. Preferentemente, el antioxidante es hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilano, galato de propilo, ácido ascórbico, sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos o mezclas de los mismos. Del modo más preferente, el antioxidante es hidroxitolueno butilado.

Además, las formulaciones farmacéuticas de uso tópico para usar en la presente invención pueden incluir también conservantes adecuados. Los conservantes son compuestos añadidos a una formulación farmacéutica para que actúen como agentes antimicrobianos. Entre los conservantes que se sabe en la técnica que son eficaces y aceptables en formulaciones de uso parenteral se encuentran cloruro de benzalconio, bencetonio, clorhexidina, fenol, *m*-cresol, alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, *o*-cresol, *p*-cresol, clorocresol, nitrato fenilmercúrico, timerosal, ácido benzoico y diversas mezclas de los mismos. Véase, por ejemplo, Wallhausser, K.-H., *Develop. Biol. Standard*, 24:9-28 (1974) (S. Krager, Basilea).

Una formulación farmacéutica de uso tópico para usar en la presente invención puede contener adicionalmente agentes quelantes adecuados para formar complejos con cationes metálicos que no cruzan una capa doble de lípidos. Los ejemplos de agentes quelantes adecuados incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido etilenglicol-bis(beta-aminoetiléter)-*N,N,N',N'*-tetraacético (EGTA) y ácido 8-amino-2-[(2-amino-5-metilfenoxi)metil]-6-metoxiquinolina-*N,N,N',N'*-tetraacético, sal de tetrapotasio (QUIN-2).

Las formulaciones farmacéuticas de uso tópico útiles para los métodos de la invención también pueden incluir agentes neutralizantes adecuados que se usan para ajustar el pH de la formulación dentro de un intervalo farmacéuticamente aceptable. Para formulaciones de uso tópico, el intervalo de pH es preferentemente de 4,5-7,1. Del modo más preferente, el intervalo de pH es de 4,5-6,5.

Además, una formulación farmacéutica de uso tópico puede incluir agentes gelantes hidrófilos adecuados. Estos componentes son, por ejemplo, compuestos difundibles capaces de aumentar la viscosidad de una solución que contiene polímeros mediante la interacción del agente con el polímero. También son útiles en el presente documento agentes gelantes hidrófilos tales como copolímeros de ácido acrílico/acrilato de etilo y los polímeros de carboxivinilo comercializados por B. F. Goodrich Company con la denominación comercial de resinas Carbopol®. Estas resinas consisten esencialmente en un polímero reticulado de polialquenioliéter soluble en agua coloidalmente de ácido acrílico reticulado con del 0,75 % al 2,00 % de un agente reticulante tal como polialisacarosa o polialilpentaeritritol. Un agente de aumento de la viscosidad deseable es, por ejemplo, Carbopol® Ultrez 10.

La formulación farmacéutica de uso tópico también puede contener uno o más disolventes adecuados. Los disolventes adecuados incluyen etanol, propilenglicol, glicerina, dipropilenglicol y polietilenglicol. Los fármacos lipófilos presentan típicamente una solubilidad muy baja en disolventes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Además, una formulación farmacéutica de uso tópico para usar en la presente invención puede incluir uno o más potenciadores de la penetración en la piel. Excipientes adecuados que son conocidos en la técnica por ser potenciadores de la penetración en la piel (tal como se describe, por ejemplo, por Osbome D.W. y Henke J.J. en "Skin penetration enhancers cited in the technical literature" *Pharm. Tech.* 21:58-66, 1997). Los ejemplos de potenciadores de la penetración en la piel incluyen agua, etanol, propilenglicol, ácido oleico, alcohol oleico, laurilsulfato de sodio, dimetilsulfóxido, 1-dodecilazacicloheptan-2-ona (denominación comercial Azone®), *N*-metil-2-pirolidinona, 2-pirolidinona, *D*-limoneno, 1,8-cineol, urea y mentol son solo unos pocos de los potenciadores de la penetración conocidos. Dietilenglicolmonoetiléter NF (número CAS 111-90-0, denominación INCI etoxidiglicol, denominación comercial TRANSCUTOL®) (véase, por ejemplo, Watkinson A.C. y col., "Aspects of the transdermal delivery of prostaglandins," *Int. J. Pharm.* 74:229-236, 1991; Rojas J. y col., "Optimization of binary and ternary solvent systems in the percutaneous absorption of morphine base," *STP Pharma Sciences*, 1:70-75, 1991; Watkinson A.C., Ph.D. Thesis, University of Wales, 1991; Ritschel W.A. y col., "Development of an intracutaneous depot for drugs. Binding, drug accumulation and retention studies," *Skin Pharmacol.* 4:235-245, 1991).

El dietilenglicolmonoetiléter NF (DGME) es un disolvente útil para muchos fármacos, especialmente fármacos no lipófilos que tienen una solubilidad en agua muy baja. Los estudios de absorción en la piel *in vitro* han mostrado valores de flujo aumentados para compuestos disueltos en DGME; sin embargo, el DGME no fluidiza los lípidos del estrato córneo (Harrison J.E. y col., "The relative effect of Azone and Transcutol on permeant diffusivity and solubility in human stratum corneum," *Pharm. Res.*, 13:542-546, 1996), ni el DGME reduce el retraso asociado al permeante (Rojas J. y col., "Optimization of binary and ternary solvent systems in the percutaneous absorption of morphine base," *STP Pharma Sciences*, 1:70-75, 1991). Estos compuestos que potencian la penetración adicionales pueden usarse, cuando se desee, en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento en el intervalo convencional de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % y preferentemente de aproximadamente el

1 % a aproximadamente el 5,0 % en peso de la composición de uso tópico.

Las formas líquidas, tales como lociones adecuadas para la administración por vía tópica o adecuadas para la aplicación cosmética, pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso con tampones, agentes de suspensión y de dispersión, espesantes, potenciadores de la penetración y similares. Las formas sólidas tales como cremas o pastas o similares pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los ingredientes siguientes, agua, aceite, alcohol o grasa como sustrato con tensioactivos, polímeros tales como polietilenglicol, espesantes, sólidos y similares. Las formulaciones líquidas o sólidas pueden incluir tecnología de administración mejoradas tales como liposomas, microsomas, microesponjas, parches y similares.

Administración por vía tópica

Los compuestos para usar en la invención (por ejemplo, compuestos de fórmula I) pueden administrarse en una formulación de uso tópico (por ejemplo, transdérmico) farmacéuticamente aceptable. Los regímenes de tratamiento tópico según la práctica de la invención pueden incluir la aplicación de la composición directamente a la piel en el sitio de aplicación, de una a varias veces al día. También están incluidos métodos de administración en forma de parches farmacéuticos.

Estas formulaciones pueden incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable tales como agua, aceites (incluidos aceites vegetales y minerales), bases de cremas, bases de lociones, bases de pomadas y similares. Estas bases incluyen agentes de suspensión, espesantes, potenciadores de la penetración y similares. Las formulaciones de uso tópico y transdérmico son bien conocidas por los expertos en la técnica de cosméticos y productos farmacéuticos de uso tópico y se describen, por ejemplo, en el capítulo 44 de "Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20^a edición" Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. Eds Gennaro A.R. y col., 2000.

Las formulaciones de uso tópico (por ejemplo, transdérmico) también incluyen vehículos farmacéuticamente aceptables. Los aditivos para las formulaciones de uso tópico son bien conocidos en la técnica y pueden añadirse a la composición tópica, siempre que sean farmacéuticamente aceptables y no perjudiciales para las células epiteliales o su función. Además, los aditivos no deberían provocar el deterioro de la estabilidad de la formulación, en particular del compuesto activo. Por ejemplo, cargas inertes, antiirritantes, agentes de adherencia, excipientes, fragancias, opacificantes, antioxidantes, agentes gelificantes, estabilizantes, tensioactivos, emolientes, agentes colorantes, conservantes, agentes tampón, otros potenciadores de la permeación y otros componentes convencionales de dispositivos de administración por vía transdérmica tal como se conocen en la técnica. Los excipientes son, en general, vehículos, diluyentes y/o transportadores que se usan en la formulación de composiciones de fármacos. Los excipientes son estándar en la técnica y pueden hallarse ejemplos de excipientes y su aplicación, por ejemplo, por Katz, M. (Drug Design 4:93-148, 1973).

La penetración o permeación a través de la piel de un compuesto activo puede potenciarse con un agente (por ejemplo, disolventes p20), o una mezcla de agentes, que, solo o en combinación, actúe aumentando la permeabilidad de la piel al fármaco. La permeación potenciada efectuada con el uso de dichos potenciadores puede observarse, por ejemplo, midiendo la velocidad de difusión del fármaco a través de la piel del animal o del ser humano usando un aparato de célula de difusión. Una célula de difusión se describe por Merritt y col. "Diffusion Apparatus for Skin Penetration," J. of Controlled Release, 1:161-162, 1984. La administración por vía tópica de un agente farmacéutico puede tener como consecuencia una distribución limitada del agente a la piel y a los tejidos circundantes o, cuando el agente se elimina del área de tratamiento por el torrente sanguíneo, puede tener como consecuencia la distribución sistémica del agente. No obstante, la administración por vía transdérmica tiene como consecuencia, de forma deseable, la difusión de un agente a través de la barrera de la piel como resultado de la administración por vía tópica u otra administración de una formulación farmacéuticamente aceptable. El estrato córneo actúa como barrera y pocos agentes farmacéuticos son capaces de penetrar la piel intacta. Por el contrario, la epidermis y la dermis son permeables a muchos solutos y la absorción de fármacos tiene lugar, por lo tanto, más fácilmente a través de la piel que se raspa o se despoja de otro modo del estrato córneo para exponer al epidermis. La administración por vía transdérmica incluyen la inyección u otra administración a través de cualquier porción de la piel o de la membrana mucosa y la absorción o permeación a través de la porción restante. La absorción a través de la piel intacta puede potenciarse disponiendo el agente activo en un vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado antes de la aplicación a la piel. La administración por vía tópica pasiva puede consistir en la aplicación del agente activo directamente al sitio de tratamiento en combinación con emolientes o potenciadores de la penetración.

Una formulación farmacéutica administrable por vía tópica (por ejemplo, transdérmica) también puede incluir una cantidad de una forma de ácido hialurónico suficiente para transportar la composición a través de la piel del paciente a la epidermis o la dermis, en las que permanece la composición hasta su descarga a través del sistema linfático. Preferentemente, el compuesto activo es el 1-5 % en peso de la formulación y el ácido hialurónico es el 1-3 % en peso de la formulación. Las formas deseables de ácido hialurónico tienen un peso molecular superior a aproximadamente 150.000 daltons e inferior a 750.000 daltons. Las sales de ácido hialurónico también son deseables para usar en los métodos abarcados por la presente invención.

Muchos de los compuestos de la presente invención pueden proporcionarse como sales de adición de ácidos

farmacéuticamente aceptables. Dichas sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables son las sales que mantienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres.

5 La sensibilidad de los análogos de CCB a la hidrólisis por enzimas esterases puede inferirse midiendo su estabilidad en plasma humano. Esta medida proporciona un método cualitativo *in vitro* de clasificación de compuestos por su estabilidad relativa y proporciona una comparación útil a CCB con semividas más largas (es decir, diltiazem, verapamilo y nifedipina). Dichos ensayos están disponibles a partir de proveedores de servicios comerciales tales como MDS Pharma Services. El ensayo se realiza del modo siguiente:

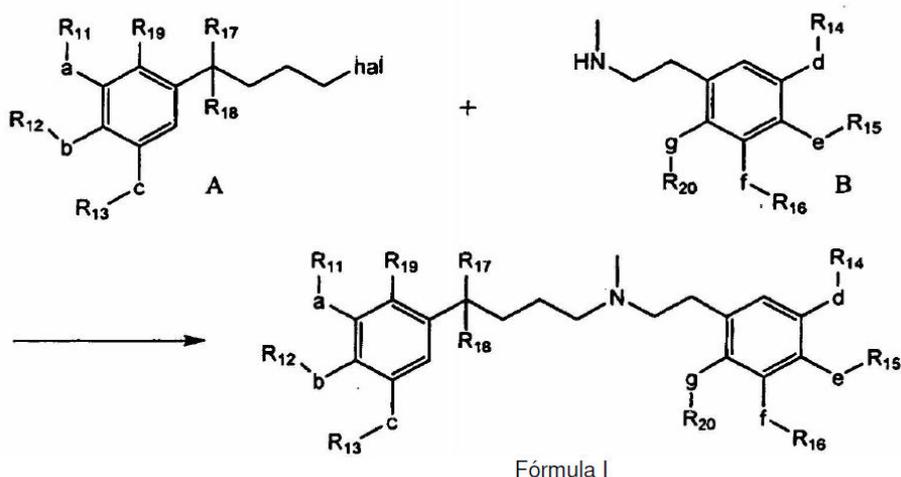
- 10
- la matriz de ensayo es plasma humano reunido;
 - la concentración del análogo que se analiza es 10 μM ;
- 15
- la mezcla se incuba por duplicado a 37 $^{\circ}\text{C}$;
 - la incubación se detiene a 0, 0,5, 1, 2 y 30 min añadiendo un volumen igual de acetonitrilo; y
 - las muestras extraídas se analizan por CL/EM ESI (+) o bien ESI (-) usando un método genérico preestablecido;
- 20
- los datos se expresan como % de las muestras a tiempo cero.

Metodología general de síntesis

25 Los compuestos de la invención se pueden preparar como se describe en el presente documento. En particular, el método representado en el Esquema 1 se puede usar para la síntesis de compuestos que tienen la fórmula I. Los compuestos se pueden preparar calentando un compuesto sustituido con halógeno de estructura general A con una amina de estructura general B. La reacción se puede llevar a cabo calentando los reaccionantes juntos puros o en presencia de un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano. Se puede añadir o no un catalizador tal como yoduro de sodio.

30

Esquema 1



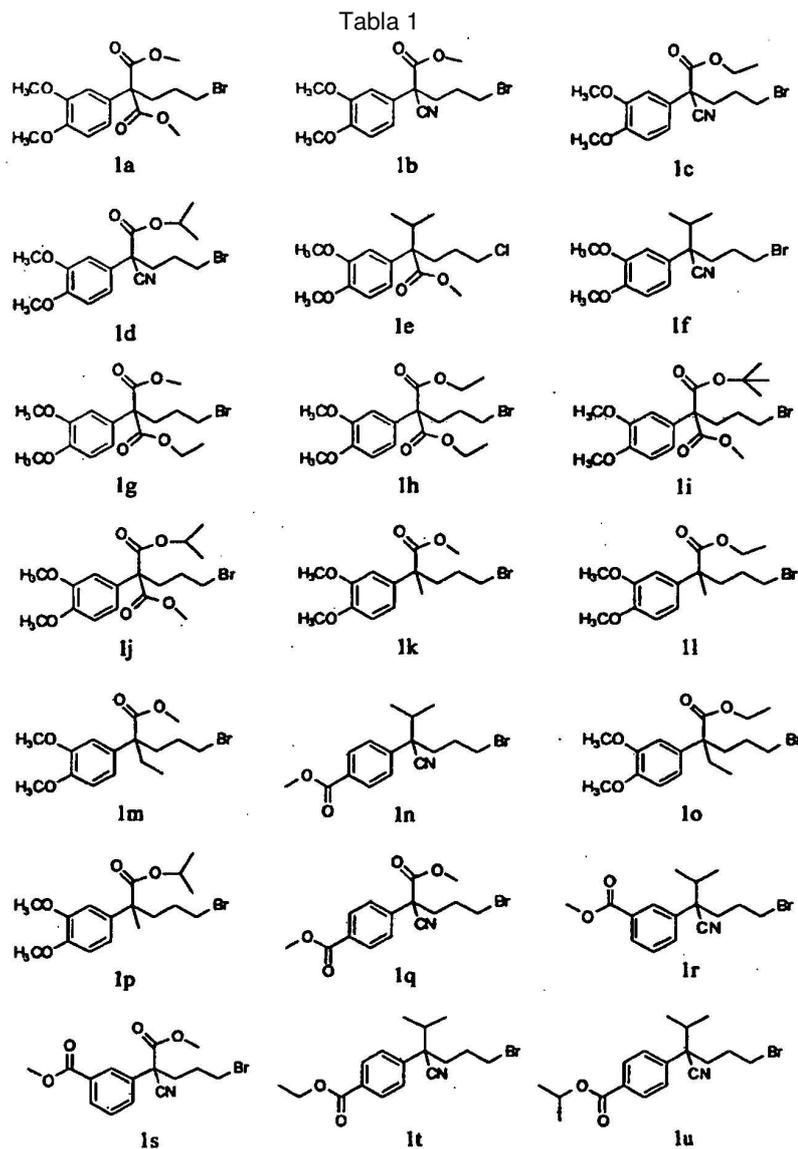
Los compuestos de fórmula I se describen con más detalle a continuación:

- 35
- cada a, b, c, d, e y f es, de forma independiente, -CH₂-, -O-, -S- o un enlace sencillo,
 - cada R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ es, de forma independiente: H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoialquilo inferior), alquilo inferior sustituido con flúor o cloro, alcoialquilo inferior, alcoialquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alcoialquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoialquilo inferior), alcoialquilo inferior sustituido con flúor o cloro o CO₂R₁₀,
- 40
- cada R₁₀ es, de forma independiente, alquilo inferior o alcoialquilo inferior,
 - R₁₈ es H, CN o CO₂R₁₀, y
- 45
- R₁₉ es H, g es un enlace sencillo y R₂₀ es H;

5 donde al menos uno de R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ y R₁₈ es CO₂R₁₀, alquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior) o alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior); donde dicho alquilo inferior es alquilo C₁₋₇ y dicho alcoxialquilo inferior es alquilo C₁₋₇ sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₇.

Materiales de partida y compuestos intermedios

10 Los compuestos sustituidos con halógeno de estructura general A usados para preparar los compuestos de fórmula I ejemplificados en la presente invención se representan en la tabla 1.



15 Los compuestos de la tabla 1 se pueden describir, de forma alternativa, usando la siguiente nomenclatura:

1a: 2-(3-bromopropil)-2-(3,4-dimetoxifenil)malonato de dimetilo;

1b: 5-bromo-2-ciano-2-(3,4-dimetoxifenil)pentanoato de metilo;

20

1c: 5-bromo-2-ciano-2-(3,4-dimetoxifenil)pentanoato de etilo;

1d: 5-bromo-2-ciano-2-(3,4-dimetoxifenil)pentanoato de isopropilo ;

25

1e: 5-cloro-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-isopropilpentanoato de metilo;

1f: 5-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-isopropilpentanonitrilo;

1g: 3-metil-2-(3-bromopropil)-2-(3,4-dimetoxifenil)malonato de 1-etilo;

5 1h: 2-(3-bromopropil)-2-(3,4-dimetoxifenil)malonato de dietilo;

1i: 3-metil-2-(3-bromopropil)-2-(3,4-dimetoxifenil)malonato de 1-terc-butilo;

1j: 3-metil-2-(3-bromopropil)-2-(3,4-dimetoxifenil)malonato de 1-isopropilo;

10

1k: 5-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metilpentanoato de metilo;

1l: 5-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metilpentanoato de etilo;

15 1m: 5-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-etilpentanoato de metilo;

1n: 4-(6-bromo-3-ciano-2-metilhexan-3-il)benzoato de metilo;

1o: 5-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-etilpentanoato de etilo;

20

1p: 5-bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metilpentanoato de isopropilo;

1q: 4-(5-bromo-2-ciano-1-metoxi-1-oxopentan-2-il)benzoato de metilo;

25 1r: 3-(6-bromo-3-ciano-2-metilhexan-3-il)benzoato de metilo;

1s: 3-(5-bromo-2-ciano-1-metoxi-1-oxopentan-2-il)benzoato de metilo;

1t: 4-(6-bromo-3-ciano-2-metilhexan-3-il)benzoato de etilo; y

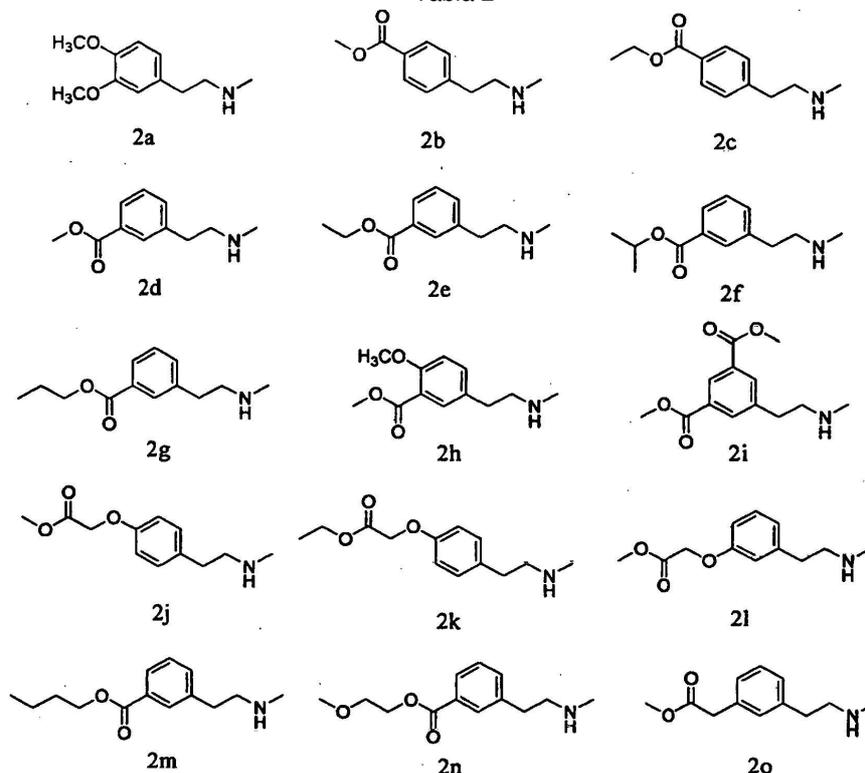
30

1u: 4-(6-bromo-3-ciano-2-metilhexan-3-il)benzoato de isopropilo.

Los compuestos de amina de estructura general B usados para preparar compuestos de fórmula I ejemplificados en la presente invención se representan en la tabla 2.

35

Tabla 2



Los compuestos de la tabla 2 se pueden describir, de forma alternativa, usando la siguiente nomenclatura:

2a: 2-(3,4-dimetoxifenil)-N-metiletanamina;

5 2b: 4-(2-(metilamino)etil)benzoato de metilo;

2c: 4-(2-(metilamino)etil)benzoato de etilo;

2d: 3-(2-(metilamino)etil)benzoato de metilo;

10 2e: 3-(2-(metilamino)etil)benzoato de etilo;

2f: 3-(2-(metilamino)etil)benzoato de isopropilo;

15 2g: 3-(2-(metilamino)etil)benzoato de propilo;

2h: 2-metoxi-5-(2-(metilamino)etil)benzoato de metilo;

2i: 5-(2-(metilamino)etil) isoftalato de dimetilo;

20 2j: 2-(4-(2-(metilamino)etil)fenoxi)acetato de metilo;

2k: 2-(4-(2-(metilamino)etil)fenoxi)acetato de etilo;

25 2l: 2-(3-(2-(metilamino)etil)fenoxi)acetato de metilo;

2m: 3-(2-(metilamino)etil)benzoato de butilo;

2n: 3-(2-(metilamino)etil)benzoato de 2-metoxietilo; y

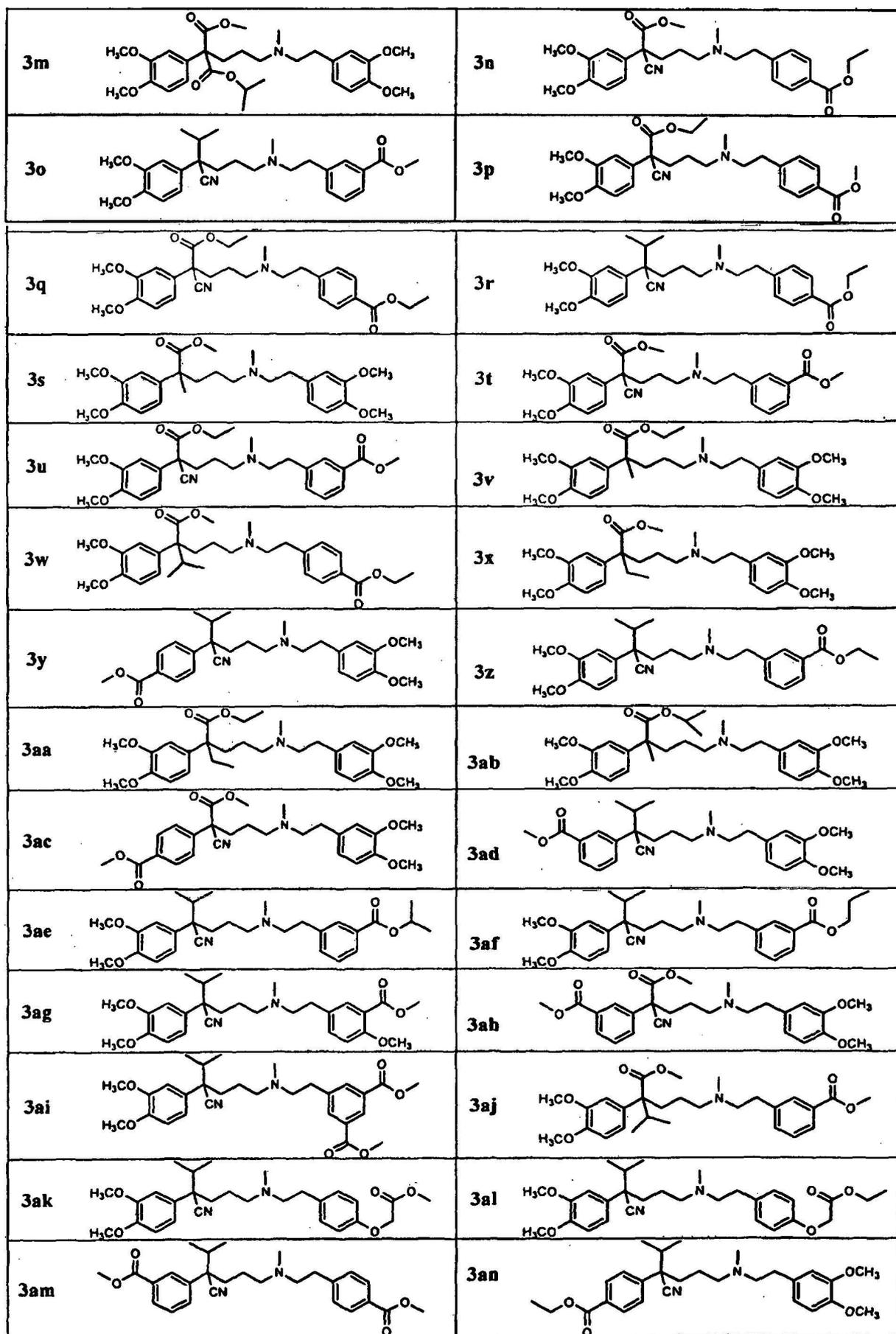
30 2o: 2-(3-(2-(metilamino)etil)fenil)acetato de metilo;

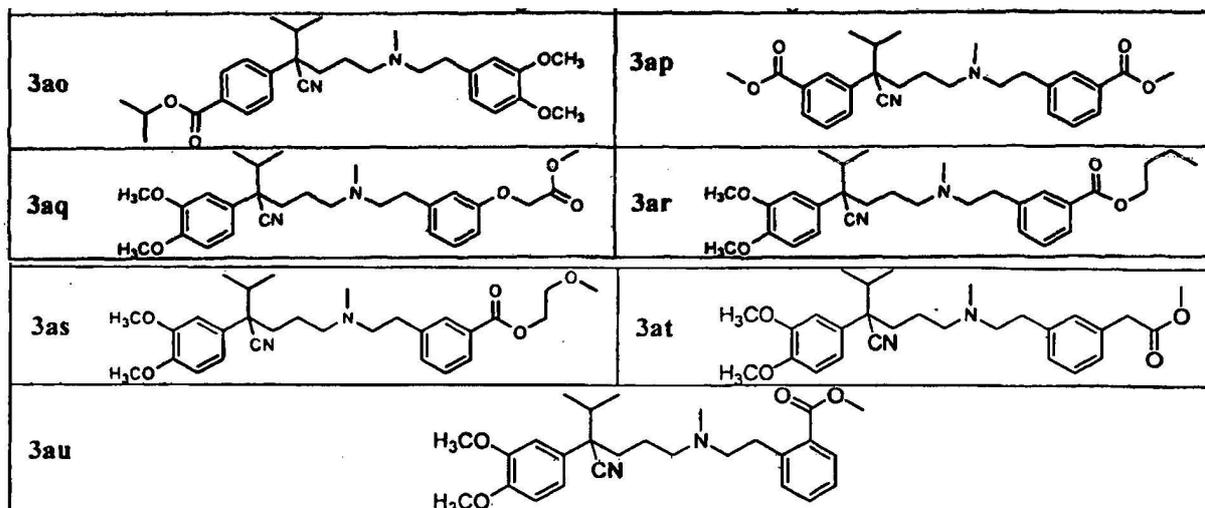
Compuestos de Fórmula 1 ejemplificados en la presente invención

35 Los compuestos de fórmula I ejemplificados en la presente invención se representan en la tabla 3.

Tabla 3

3a		3b	
3c		3d	
3e		3f	
3g		3h	
3i		3j	
3k		3l	





Los compuestos de la tabla 3 se pueden describir, de forma alternativa, usando la siguiente nomenclatura:

5

3a: 2-(3-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)propil)-2-(3,4-dimetoxifenil)malonato de dimetilo;

3b: 5-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)-2-(3,4-dimetoxifenil)pentanoato de metilo;

10

3c: 2-ciano-5-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)-2-(3,4-dimetoxifenil)pentanoato de metilo;

3d: 2-ciano-5-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)-2-(3,4-dimetoxifenil)pentanoato de etilo;

3e: 2-ciano-5-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)-2-(3,4-dimetoxifenil)pentanoato de isopropilo;

15

3f: 5-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-isopropilpentanoato de metilo;

3g: 4-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de metilo;

20

3h: 4-(2-((4-(3,4-dimetoxifenil)-4-(metoxicarbonil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de metilo;

3i: 4-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metoxi-5-oxopentil)(metil)amino)etil)benzoato de metilo;

25

3j: 3-metil-2-(3-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)propil)-2-(3,4-dimetoxifenil)malonato de 1-etilo;

3k: 2-(3-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)propil)-2-(3,4-dimetoxifenil)malonato de dietilo;

3l: 3-metil-2-(3-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)propil)-2-(3,4-dimetoxifenil)malonato de 1-terc-butilo;

30

3m: 3-metil-2-(3-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)propil)-2-(3,4-dimetoxifenil)malonato de 1-isopropilo;

3n: 4-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metoxi-5-oxopentil)(metil)amino)etil)benzoato de etilo;

3o: 3-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de metilo;

35

3p: 4-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-etoxi-5-oxopentil)(metil)amino)etil)benzoato de metilo;

3q: 4-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-etoxi-5-oxopentil)(metil)amino)etil)benzoato de etilo;

40

3r: 4-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de etilo;

3s: 5-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metilpentanoato de metilo;

3t: 3-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metoxi-5-oxopentil)(metil)amino)etil)benzoato de metilo;

45

3u: 3-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-etoxi-5-oxopentil)(metil)amino)etil)benzoato de metilo;

3v: 5-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metilpentanoato de etilo;

- 3w: 4-(2-((4-(3,4-dimetoxifenil)-4-(metoxicarbonil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de etilo;
- 3x: 5-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-etilpentanoato de metilo;
- 5 3y: 4-(3-ciano-6-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)-2-metilhexan-3-il)benzoato de metilo;
- 3z: 3-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de etilo;
- 10 3aa: 5-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-etilpentanoato de etilo;
- 3ab: 5-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metilpentanoato de isopropilo;
- 3ac: 4-(2-ciano-5-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)-1-metoxi-1-oxopentan-2-il)benzoato de metilo;
- 15 3ad: 3-(3-ciano-6-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)-2-metilhexan-3-il)benzoato de metilo;
- 3ae: 3-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de isopropilo;
- 3af: 3-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de propilo;
- 20 3ag: 5-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)-2-metoxibenzoato de metilo;
- 3ah: 3-(2-ciano-5-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)-1-metoxi-1-oxopentan-2-il)benzoato de metilo;
- 25 3ai: 5-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)isofalato de dimetilo;
- 3aj: 3-(2-((4-(3,4-dimetoxifenil)-4-(metoxicarbonil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de metilo;
- 3ak: 2-(4-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)fenoxi)acetato de metilo;
- 30 3al: 2-(4-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)fenoxi)acetato de etilo;
- 3am: 3-(3-ciano-6-((4-(metoxicarbonil)fenil)(metil)amino)-2-metilhexan-3-il)benzoato de metilo;
- 35 3an: 4-(3-ciano-6-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)-2-metilhexan-3-il)benzoato de etilo;
- 3ao: 4-(3-ciano-6-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)-2-metilhexan-3-il)benzoato de isopropilo;
- 3ap: 3-(2-((4-ciano-4-(3-(metoxicarbonil)fenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de metilo;
- 40 3aq: 2-(3-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)fenoxi)acetato de metilo;
- 3ar: 3-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de butilo;
- 45 3as: 3-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de 2-metoxietilo;
- 3at: 2-(3-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)fenil)acetato de metilo; y
- 50 3au: 2-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de metilo.

Con el fin de que la invención se comprenda con más detalle, se presentan los siguientes ejemplos de preparación. Estos ejemplos tienen únicamente fines ilustrativos y no se considerarán imitantes del ámbito de la invención en modo alguno.

55 Ejemplos

Los compuestos necesarios como materiales de partida de síntesis que no estaban disponibles de suministradores comerciales se sintetizaron. Si no se indica de otro modo, todas las evaporaciones se llevaron a cabo a presión reducida, de preferencia, de 2000 a 13330 Pa (15 mm Hg a 100 mm Hg). La estructura de los productos finales, intermedios y materiales de partida se confirmó por métodos convencionales de análisis tales como análisis elemental, RMN y EM.

La preparación de materiales de partida y compuestos intermedios usados para preparar los compuestos de fórmula I ejemplificados en la presente invención se describe en los siguientes ejemplos.

65

PARA LOS COMPUESTOS LISTADOS EN LA TABLA 1:

Ejemplo 1. 5-Bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-isopropilpentanonitrilo (1f)

5 *Método A Etapa 1:* A una solución de 9,99 g (56,4 mmol) de (3,4-dimetoxifenil)acetonitrilo en 141 ml de tetrahidrofurano (THF) a -30 °C, se añadieron lentamente 56,4 ml (56,4 mmol) de bis(trimetilsilil)amida de sodio (NaHMDS, 1,0 M en THF). La mezcla se agitó a -30 °C durante 10 minutos y se añadieron 10,6 ml (113,0 mmol) de 2-bromopropano. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 horas (h) y luego se dejó a 22 °C durante aproximadamente 16 h. Se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por
10 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo primero con hexano y luego aumentando de forma gradual hasta acetato de etilo al 15 %/hexano dando 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-metilbutanonitrilo como un aceite.

15 *Método A Etapa 2:* A una solución de 11,21 g (51,1 mmol) de 2-(3,4-dimetoxifenil)-3-metilbutanonitrilo en 126 ml de tetrahidrofurano (THF) a -30 °C, se añadieron lentamente 46,0 ml (46,0 mmol) de bis(trimetilsilil)amida de sodio (NaHMDS, 1,0 M en THF). La mezcla se agitó a -30 °C durante 10 minutos y se añadieron, gota a gota, 9,40 ml (256 mmol) de 1,3-dibromopropano. La mezcla se calentó hasta 22 °C y se agitó durante aproximadamente 16 h. Se añadió entonces una solución acuosa saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo primero con hexano y luego aumentando de forma gradual hasta acetato de
20 etilo al 15 %/hexano dando 5-promo-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-isopropilpentanonitrilo como un aceite.

A no ser que se indique de otro modo, los siguientes compuestos se prepararon por procedimientos análogos a los descritos en el Método A:

25 Ejemplo 2.

1a: 2-(3-Bromopropil)-2-(3,4-dimetoxifenil)malonato de dimetilo; Para la Etapa 1, se sustituyó (3,4-dimetoxifenil)acetonitrilo por éster metílico del ácido (3,4-dimetoxi-fenil)-acético, se sustituyó 2-bromopropano por carbonato de dimetilo y se sustituyó NaHMDS por hidruro de sodio. Para la Etapa 2, se sustituyó NaHMDS por
30 hidruro de sodio.

Ejemplo 3.

1b: 5-Bromo-2-ciano-2-(3,4-dimetoxifenil)pentanoato de metilo; Para la Etapa 1, se sustituyó 2-bromopropano por carbonato de dimetilo y se sustituyó NaHMDS por hidruro de sodio.
35

Ejemplo 4.

1c: 5-Bromo-2-ciano-2-(3,4-dimetoxifenil)pentanoato de etilo; Para la Etapa 1, se sustituyó 2-bromopropano por carbonato de dietilo y se sustituyó NaHMDS por hidruro de sodio.
40

Ejemplo 5.

1d: 5-Bromo-2-ciano-2-(3,4-dimetoxifenil)pentanoato de isopropilo; Para la Etapa 1, se sustituyó 2-bromopropano por carbonato de isopropilo.
45

Ejemplo 6.

1e: 5-Cloro-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-isopropilpentanoato de metilo; Para la Etapa 1, se sustituyó (3,4-dimetoxifenil)acetonitrilo por éster metílico del ácido (3,4-dimetoxi-fenil)-acético, se sustituyó 2-bromopropano por 2-yodopropano y se sustituyó NaHMDS por KHMDS. Para la Etapa 2, se sustituyó 1,3-dibromopropano por 1-bromo-3-cloropropano.
50

Ejemplo 7.

1g: 3-Metil-2-(3-bromopropil)-2-(3,4-dimetoxifenil)malonato de 1-etilo; Para la Etapa 1, se sustituyó (3,4-dimetoxifenil)acetonitrilo por éster metílico del ácido (3,4-dimetoxi-fenil)-acético, se sustituyó 2-bromopropano por cloroformiato de etilo y se sustituyó NaHMDS por diisopropilamida de litio (LDA). Para la Etapa 2, se sustituyó NaHMDS por hidruro de sodio.
55

Ejemplo 8.

1h: 2-(3-Bromopropil)-2-(3,4-dimetoxifenil)malonato de dietilo; Para la Etapa 1, se sustituyó (3,4-dimetoxifenil)acetonitrilo por éster etílico del ácido (3,4-dimetoxi-fenil)-acético, se sustituyó 2-bromopropano por cloroformiato de etilo y se sustituyó NaHMDS por diisopropilamida de litio (LDA). Para la Etapa 2, se sustituyó NaHMDS por hidruro de sodio.
60
65

Ejemplo 9.

5 1i: 3-Metil-2-(3-bromopropil)-2-(3,4-dimetoxifenil)malonato de 1-terc-butilo; Para la Etapa 1, se sustituyó (3,4-dimetoxifenil)acetónitrilo por éster metílico del ácido (3,4-dimetoxi-fenil)-acético, se sustituyó 2-bromopropano por dicarbonato de di-terc-butilo y se sustituyó NaHMDS por LDA. Para la Etapa 2, se sustituyó NaHMDS por hidruro de sodio.

Ejemplo 10.

10 1j: 3-Metil 2-(3-bromopropil)-2-(3,4-dimetoxifenil)malonato de 1-isopropilo; Para la Etapa 1, se sustituyó (3,4-dimetoxifenil)acetónitrilo por éster metílico del ácido (3,4-dimetoxi-fenil)-acético, se sustituyó 2-bromopropano por carbonato de isopropilo y se sustituyó NaHMDS por LDA. Para la Etapa 2, se sustituyó NaHMDS por hidruro de sodio.

15

Ejemplo 11.

20 1k: 5-Bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metilpentanoato de metilo; Para la Etapa 1, se sustituyó (3,4-dimetoxifenil)acetónitrilo por éster metílico del ácido (3,4-dimetoxi-fenil)-acético y se sustituyó 2-bromopropano por sulfato de dimetilo.

Ejemplo 12.

25 1l: 5-Bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metilpentanoato de etilo; Para la Etapa 1, se sustituyó (3,4-dimetoxifenil)acetónitrilo por éster etílico del ácido (3,4-dimetoxi-fenil)-acético y se sustituyó 2-bromopropano por sulfato de dimetilo:

Ejemplo 13.

30 1m: 5-Bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-etilpentanoato de metilo; Para la Etapa 1, se sustituyó (3,4-dimetoxifenil)acetónitrilo por éster metílico del ácido (3,4-dimetoxi-fenil)-acético y se sustituyó 2-bromopropano por sulfato de dietilo.

Ejemplo 14.

35 1n: 4-(6-Bromo-3-ciano-2-metilhexan-3-il)benzoato de metilo; Para la Etapa 1, se sustituyó (3,4-dimetoxifenil)acetónitrilo por 4-(cianometil)benzoato de metilo. Para la Etapa 2, se sustituyó NaHMDS por hidruro de sodio.

Ejemplo 15.

40 1o: 5-Bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-etilpentanoato de etilo; Para la Etapa 1, se sustituyó (3,4-dimetoxifenil)acetónitrilo por éster etílico del ácido (3,4-dimetoxi-fenil)-acético y se sustituyó 2-bromopropano por sulfato de dietilo.

45

Ejemplo 16.

50 1p: 5-Bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metilpentanoato de isopropilo; Para la Etapa 1, se sustituyó (3,4-dimetoxifenil)acetónitrilo por éster isopropílico del ácido (3,4-dimetoxi-fenil)acético y se sustituyó 2-bromopropano por sulfato de dimetilo.

Ejemplo 17.

55 1q: 4-(5-Bromo-2-ciano-1-metoxi-1-oxopentan-2-il)benzoato de metilo; Para la Etapa 1, se sustituyó (3,4-dimetoxifenil)acetónitrilo por 4-(cianometil)benzoato de metilo y se sustituyó 2-bromopropano por carbonato de dimetilo. Para la Etapa 2, se sustituyó NaHMDS por hidruro de sodio.

Ejemplo 18.

60 1r: 3-(6-Bromo-3-ciano-2-metilhexan-3-il)benzoato de metilo; Para la Etapa 1, se sustituyó (3,4-dimetoxifenil)acetónitrilo por 3-(cianometil)benzoato de metilo y se sustituyó NaHMDS por hidruro de sodio. Para la Etapa 2, se sustituyó NaHMDS por hidruro de sodio.

Ejemplo 19.

65 1s: 3-(5-Bromo-2-ciano-1-metoxi-1-oxopentan-2-il)benzoato de metilo; Para la Etapa 1, se sustituyó (3,4-

dimetoxifenil)acetonitrilo por 3-(cianometil)benzoato de metilo y se sustituyó 2-bromopropano por carbonato de dimetilo.

Ejemplo 20.

It: 4-(6-Bromo-3-ciano-2-metilhexan-3-il)benzoato de etilo; Se obtuvo 4-(1-ciano-2-metilpropil)benzoato de etilo por hidrólisis con NaOH de 4-(1-ciano-2-metilpropil)benzoato de (obtenido como intermedio en las transformaciones descritas en el Ejemplo 14) y posterior esterificación calentando en etanol y H₂SO₄ catalítico. El éster etílico se sometió seguidamente al procedimiento del Método A, Etapa 2.

Ejemplo 21.

1u: 4-(6-Bromo-3-ciano-2-metilhexan-3-il)benzoato de isopropilo; Se obtuvo 4-(1-ciano-2-metilpropil)benzoato de isopropilo por hidrólisis con NaOH de 4-(1-ciano-2-metilpropil)benzoato de metilo (obtenido como intermedio en las transformaciones descritas en el Ejemplo 14) y posterior esterificación calentando en 2-propanol y H₂SO₄ catalítico. El éster isopropílico se sometió seguidamente al procedimiento del Método A, Etapa 2.

PARA LOS COMPUESTOS LISTADOS EN LA TABLA 2:

Ejemplo 22. 4-(2-(Metilamino)etil)benzoato de metilo (2b)

A una solución de 2,02 g (10,0 mmol) de clorhidrato del ácido 4-(2-aminoetil)benzoico en 25 ml de metanol se añadieron 1,5 ml de H₂SO₄. La mezcla se calentó hasta reflujo y se convirtió en una solución homogénea después de 1 hora. La solución se llevó a reflujo durante aproximadamente 16 h, se enfrió hasta 22 °C y se concentró hasta aproximadamente 10 ml por evaporación. La solución se diluyó con 100 ml de agua, se basificó con NaOH 1 N y se extrajo con 100 ml de diclorometano (DCM). La fase acuosa se volvió a extraer con DCM (4 x 100 ml). Los extractos reunidos se secaron (Na₂SO₄) y se evaporó dando 4-(2-aminoetil)benzoato de metilo como un aceite incoloro. El material se usó directamente en la siguiente transformación.

A una solución de 4-(2-aminoetil)benzoato de metilo en 30 ml de DCM a 0 °C se añadieron 1,10 ml (6,31 mmol) de diisopropiletilamina (DIEA) seguido de 0,850 ml (6,11 mmol) de anhídrido trifluoroacético. Se dejó calentar la reacción hasta 22 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se lavó con 30 ml de NaHCO₃ saturado. La solución acuosa se volvió a extraer con 30 ml de DCM y los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄) y se evaporó dando 4-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)etil)benzoato de metilo como un sólido. El material se purificó seguidamente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo primero con hexano y luego aumentando de forma gradual hasta acetato de etilo al 20 %/hexano.

A una solución de 1,53 g (5,54 mmol) de 4-(2-(2,2,2-trifluoroacetamido)etil)benzoato de metilo en 30 ml de dimetilformamida (DMF) a 0 °C se añadieron 1,91 g (13,9 mmol) de carbonato de potasio y 1,75 ml (27,7 mmol) de yodometano. La reacción se calentó hasta 22 °C y se dejó agitando durante aproximadamente 16 h. Se originó un precipitado blanco que se recogió. El sólido se lavó bien con 100 ml de agua para disolver las sales de potasio, se recogió y se lavó de nuevo con 50 ml de hexano. El 4-(2-(2,2,2-trifluoro-N-metilacetamido)etil)benzoato de metilo bruto resultante se usó directamente en la etapa siguiente.

Se preparó una solución de 0,80 g (5,5 mmol) de hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60 %) disuelta en 20 ml de metanol y se añadió a una solución separada de 1,05 g (3,64 mmol) de 4-(2-(2,2,2-trifluoro-N-metilacetamido)etil)benzoato de metilo disuelto en 12 ml de THF a 0 °C. La solución se calentó hasta 22 °C y se agitó durante aproximadamente 36 h. Se añadió agua (100 ml) y la solución se acidificó hasta pH 1 con HCl 1 N. La mezcla se lavó con DCM (2 x 100 ml) y luego se basificó con NaOH 1 N hasta pH 8-9. La solución acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml) y se secaron los extractos orgánicos (Na₂SO₄) y se evaporó dando 2b como un sólido blanco que se usó sin purificación posterior en la siguiente transformación.

Ejemplo 23.

2c: 4-(2-(Metilamino)etil)benzoato de etilo; A una solución de 2,72 g (13,5 mmol) de clorhidrato del ácido 4-(2-aminoetil)benzoico en 67,5 ml, de NaOH 1 N y 30 ml de dioxano se añadieron 3,24 g (14,9 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo (BOC₂O) en 10 ml de dioxano a 22 °C. La solución se agitó durante 2 h a 22 °C y se añadieron otros 1,66 g (7,61 mmol) de BOC₂O. Después de agitar otros 30 min la reacción se vertió en 250 ml de hielo-agua y la mezcla se acidificó con HCl 1 N hasta aproximadamente pH 2, se extrajo con 250 ml de acetato de etilo, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó dando un sólido blanco. El sólido se recristalizó en 50 ml de acetato de etilo para eliminar el exceso de BOC₂O y proporcionar ácido 4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)benzoico como un sólido blanco.

A una solución de 1,96 g (7,39 mmol) de ácido 4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)benzoico en 25 ml de DMF se añadieron 4,43 g (32,1 mmol) de carbonato de potasio y 3,00 ml (37,2 mmol) de yodoetano a 0 °C. La mezcla se calentó hasta 22 °C y se agitó durante aproximadamente 16 h. La reacción se diluyó seguidamente con 20 ml de agua y 100 ml de NaHCO₃ saturado. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 200 ml) y los orgánicos reunidos se lavaron

con 100 ml de agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó dando 4-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)benzoato de etilo como un sólido blanquecino pegajoso.

Método B Etapa 1: A una solución de 1,25 g (4,26 mmol) de 4-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)benzoato de etilo en 40 ml de THF seco bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron gota a gota, 4,7 ml (4,7 mmol) de NaHMDS (1,0 M en THF) a 0 °C. Después de agitar durante 10 min, se añadieron 0,50 ml (5,3 mmol) de sulfato de dimetilo y la reacción se calentó hasta 22 °C y se agitó durante aproximadamente 16 h. La reacción se inactivó añadiendo 25 ml de NaHCO₃ saturado y la mezcla se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄) y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo primero con hexano y luego aumentando de forma gradual hasta acetato de etilo al 10%/hexano dando 4-(2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino)etil)benzoato de etilo como un aceite incoloro.

Método B Etapa 2: A una solución de 0,907 g (2,95 mmol) de 4-(2-(*tert*-butoxicarbonil(metil)amino) etil)benzoato de etilo en 10 ml de DCM a 0 °C se añadieron 2,0 ml (26 mmol) de ácido trifluoroacético (TFA). La reacción se calentó hasta 22 °C, se agitó durante 3 h y, a continuación, se evaporaron los disolventes. El residuo se repartió entre 100 ml de acetato de etilo y 100 ml de NaOH 1 N que se había saturado con NaCl. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (6 x 50 ml) y los orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄) y se evaporó dando 2c como un aceite incoloro.

Ejemplo 24.

2d: 3-(2-(Metilamino)etil)benzoato de metilo; A una solución de 5,71 g (24,9 mmol) de 3-bromometilbenzoato de metilo en 36 ml de metanol se añadieron 2,11 g (32,4 mmol) de cianuro de potasio. La mezcla se llevó a reflujo durante aproximadamente 16 h, se enfrió hasta 22 °C y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo primero con hexano y luego aumentando de forma gradual hasta acetato de etilo al 15%/hexano dando 3-(cianometil)benzoato de metilo.

A una solución de 1,31 g (7,48 mmol) de 3-(cianometil)benzoato de metilo en 31 ml de THF agitado a -10°C se añadieron lentamente 710 mg (18,7 mmol) de borohidruro de sodio seguido de 1,44 ml (18,7 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla se calentó hasta 22 °C y se agitó durante aproximadamente 16 h. Se añadieron cuidadosamente aproximadamente 100 ml de agua a la mezcla (generación de gas). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó dando 3-(2-aminoetil)benzoato de metilo que se usó en la etapa siguiente sin purificación. Método C: A 5,12 g (28,6 mmol) de 3-(2-aminoetil)benzoato de metilo en 71 ml de tetrahidrofurano (THF) se añadieron 7,48 g (34,3 mmol) de BOC₂O. La mezcla se agitó durante aproximadamente 16 h a 22 °C y se añadieron 100 ml de agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo primero con hexano y luego aumentando de forma gradual hasta acetato de etilo al 20%/hexano dando 3-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)benzoato de metilo que se convirtió seguidamente en 2d de una forma análoga al Método B.

Ejemplo 25.

2e: 3-(2-(Metilamino)etil)benzoato de etilo; A una solución de 1,90 g (10,6 mmol) de 3-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)benzoato de metilo en 106 ml de NaOH 1 N y 50 ml de dioxano se añadieron 3,47 g (15,9 mmol) de BOC₂O en 10 ml de dioxano a 22 °C. La solución se agitó durante 2 h a 22 °C y luego se acidificó hasta pH 2 mediante adición de HCl 1 N. La mezcla acuosa/orgánica se saturó agitando con NaCl sólido y luego se extrajo con DCM (5 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄) y se evaporó dando ácido 3-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)benzoico como un sólido blanco espumoso que se usó seguidamente sin purificación.

La transformación de ácido 3-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)benzoico en 3-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)benzoato de etilo con yodoetano y carbonato de potasio se llevó a cabo de una forma análoga a la descrita en el Ejemplo 23.

La transformación de 3-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)benzoato de etilo en 2e se llevó a cabo de una forma análoga a la descrita en el Método B.

Ejemplo 26.

2f: 3-(2-(Metilamino)etil)benzoato de isopropilo; La transformación de 3-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)benzoico ácido en 3-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)benzoato de isopropilo se llevó a cabo con 2-yodopropano y carbonato de potasio de una forma análoga a la descrita en el Ejemplo 23.

La transformación de 3-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)benzoato de isopropilo en 2f se llevó a cabo de una forma análoga a la descrita en el Método B.

Ejemplo 27.

2g: 3-(2-(Metilamino)etil)benzoato de propilo; A una solución de 0,580 g (1,98 mmol) de 3-(2-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)etil)benzoato de metilo en 5 ml de dioxano se añadieron 10 ml de NaOH 1 N. La mezcla se agitó a 22 °C durante 2 h y luego se acidificó hasta aproximadamente pH 1 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo a continuación con DCM (4 x 25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó dando ácido 3-(2-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)etil)benzoico como un sólido blanco espumoso que se usó a continuación sin purificación.

La transformación de ácido 3-(2-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)etil)benzoico en 3-(2-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)etil)benzoato de propilo se llevó a cabo con 1-yodopropano y carbonato de potasio de una forma análoga a la descrita en el Ejemplo 23.

La transformación de 3-(2-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)etil)benzoato de propilo en 2g se llevó a cabo de una forma análoga a la descrita en el Método B Etapa 2.

Ejemplo 28.

2h: 2-Metoxi-5-(2-(metilamino)etil)benzoato de metilo; A una solución de 1,01 g (6,09 mmol) de ácido 5-formil-2-hidroxibenzoico en 25 ml de acetona se añadieron 4,25 g (30,5 mmol) de carbonato de potasio y 1,15 ml (18,3 mmol) de yodometano. La mezcla se calentó hasta reflujo durante aproximadamente 16 h, se enfrió hasta 22 °C y se filtró. El sólido recogido se lavó con acetona. Los filtrados se reunieron, se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano y acetato de etilo dando 5-formil-2-metoxibenzoato de metilo como un sólido blanquecino.

A una solución de 0,609 g (3,66 mmol) de 5-formil-2-metoxibenzoato en 10 ml de ácido acético a 22 °C se añadieron 2,2 ml (22 mmol) de *n*-butilamina seguido de 0,337 ml (5,50 mmol) de nitrometano. La mezcla se calentó hasta reflujo durante 3 h, se enfrió hasta 22 °C y se vertió en 250 ml de agua. Se originó un precipitado amarillo que se disolvió cuando se extrajo la mezcla con 200 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano y acetato de etilo dando 2-metoxi-5-(2-nitrovinil)benzoato de metilo.

A una solución de 0,429 g (1,81 mmol) de 2-metoxi-5-(2-nitrovinil)benzoato en 18 ml de metanol se añadieron 0,75 ml de HCl 12 N seguido de 50 mg de paladio al 10 % sobre carbón. La mezcla se agitó durante 3 h bajo una atmósfera de globo de hidrógeno y luego se desgasificó con nitrógeno y se filtró. La evaporación dio clorhidrato de 5-(2-aminoetil)-2-metoxibenzoato de metilo como un aceite pegajoso.

La transformación de 5-(2-aminoetil)-2-metoxibenzoato de metilo en 2h se llevó a cabo de una forma análoga a la descrita en el Método C y Método B.

Ejemplo 29.

2i: 5-(2-(Metilamino)etil)isofalato de dimetilo;

A una solución de 3,15 g (14,1 mmol) de 5-(hidroximetil)isofalato de dimetilo (preparado como se describe en Dimick et al., J. Am. Chem. Soc. (1999) 121, N.º 44, 10286-10296) en 60 ml de DCM se añadieron 7,34 g (84,4 mmol) de MnO₂. La mezcla se agitó a reflujo durante aproximadamente 16 h y se añadieron otros 3,5 g de MnO₂. El reflujo continuó durante otras 6 h y se enfrió la mezcla, se filtró a través de Celite y se evaporó dando 5-formilisofalato de dimetilo como un sólido blanco que se usó seguidamente sin purificación.

A una solución de 2,45 g (11,0 mmol) de 5-formilisofalato de dimetilo en 30 ml de metanol se añadieron 1,48 ml (27,6 mmol) de nitrometano y 1,53 ml (11,0 mmol) de trietilamina (TEA). La solución se agitó a 22 °C durante aproximadamente 16 h, se evaporó y luego se evaporó junto con xilenos. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo primero con acetato de etilo al 5 %/hexano y luego aumentando de forma gradual hasta acetato de etilo al 20 %/hexano que dio 5-(1-hidroxi-2-nitroetil)isofalato de dimetilo como un sólido.

A una solución de 2,29 g (8,09 mmol) de 5-(1-hidroxi-2-nitroetil)isofalato de dimetilo en 50 ml de DCM y 10 ml de anhídrido acético a 22 °C se añadieron 100 mg de 4-dimetilaminopyridine. La solución se agitó a 22 °C durante 1,5 h, se evaporó y luego se evaporó junto con xilenos (el material oscureció ligeramente). El residuo se repartió entre 100 ml de DCM y 50 ml de HCl 1 N. La fase orgánica se lavó con agua (50 ml), NaHCO₃ saturado, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con DCM dando 5-(2-nitrovinil)isofalato de dimetilo como un sólido amarillo claro.

A una solución de 365 mg (1,38 mmol) de 5-(2-nitrovinil)isofalato de dimetilo en 15 ml de metanol y 0,46 ml de 12 N HCl, se añadieron 80 mg de paladio al 10 % sobre carbón. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de balón de hidrógeno durante 7 horas y luego se filtró a través de Celite y se evaporó dando clorhidrato de 5-(2-aminoetil)isofalato de dimetilo como un sólido blanco que se usó como tal inmediatamente en la etapa siguiente.

La transformación de clorhidrato de 5-(2-aminoetil)isofталato de dimetilo en 2i se llevó a cabo de una forma análoga al Método C (usando DMF en lugar de THF y añadiendo TEA) seguido de Método B.

Ejemplo 30.

5 2j: 2-(4-(2-(Metilamino)etil)fenoxi)acetato de metilo;

10 Método D: A una solución de 1,00 g (5,75 mmol) de 4-(2-aminoetil)fenol en 5 ml de dioxano a 22 °C se añadieron 2 ml de NaOH 1 N seguido de 1,88 g (8,62 mmol) de BOC₂O disuelto en 2 ml de dioxano. La mezcla se agitó a 22 °C durante 2 h y luego se neutralizó añadiendo 25 ml de NaHCO₃ saturado que dio lugar a un pH de aproximadamente 7,5-8. La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los orgánicos se reunieron, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con a mixture de hexano y acetato de etilo dando 4-hidroxifenilcarbamato de terc-butilo como un aceite incoloro.

15 Método E: A una solución de 1,11 g (4,70 mmol) de 4-hidroxifenilcarbamato de terc-butilo en 20 ml de DMF a 22 °C se añadieron 1,3 g (9,4 mmol) de carbonato de potasio y 0,700 ml (5,87 mmol) de bromuro de bencilo. La mezcla se agitó durante aproximadamente 16 h a 22 °C, se diluyó con 100 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se lavó con 10,0 ml de HCl 1 N, se secó (Na₂SO₄), y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con a mixture de hexano y acetato de etilo dando 4-(benciloxi)fenilcarbamato de terc-butilo como un aceite que luego solidificó a vacío. La transformación de 4-(benciloxi)fenilcarbamato de terc-butilo en 4-(benciloxi)fenil(metil)carbamato de terc-butilo se llevó a cabo de una forma análoga al Método B Etapa 1.

25 A una solución de 1,13 g (3,32 mmol) de 4-(benciloxi)fenil(metil)carbamato de terc-butilo en 15 ml de metanol se añadieron 35 mg de paladio al 10 % sobre carbón. La reacción se agitó bajo una atmósfera de balón de hidrógeno durante 6 h, se filtró a través de Celite y se evaporó dando 4-hidroxifenil(metil)carbamato de terc-butilo como un aceite incoloro que se usó a continuación sin purificación.

30 La transformación de 4-hidroxifenil(metil)carbamato de terc-butilo en 2j se llevó a cabo de una forma análoga al Método E (usando 2-bromoacetato de metilo en lugar de bromuro de bencilo y acetona en lugar de DMF) seguido de Método B Etapa 2.

Ejemplo 31.

35 2k: 2-(4-(2-(Metilamino)etil)fenoxi)acetato de etilo; La transformación de 4-hidroxifenil(metil)carbamato de terc-butilo en 2k se llevó a cabo de una forma análoga al Método E (usando 2-bromoacetato de etilo en lugar de bromuro de bencilo y acetona en lugar de DMF) seguido de Método B Etapa 2.

Ejemplo 32.

40 21: 2-(3-(2-(Metilamino)etil)fenoxi)acetato de metilo; La transformación de 2-(3-metoxifenil)etanamina a 3-metoxifenil(metil)carbamato de terc-butilo se llevó a cabo de una forma análoga al Método D seguido de Método B Etapa 1.

45 Se preparó una solución de 3,16 g (11,9 mmol) de 3-metoxifenil(metil)carbamato de terc-butilo en 10 ml de HBr acuoso al 48 % y se calentó hasta 110 °C durante aproximadamente 16 h. La solución se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó cuidadosamente hasta pH ligeramente básico con NaOH 10 N. A la mezcla enfriada se añadieron 3,90 g (17,8 mmol) de BOC₂O en 10 ml de dioxano. La reacción se calentó hasta 22 °C, se agitó durante 2 h y se añadió cuidadosamente HCl 1 N para ajustar hasta aproximadamente pH 7. La mezcla se repartió entre 100 ml de NaHCO₃ saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano y acetato de etilo dando 3-hidroxifenil(metil)carbamato de terc-butilo.

55 La transformación de 3-hidroxifenil(metil)carbamato de terc-butilo en 21 se llevó a cabo de una forma análoga al Método E (usando 2-bromoacetato de metilo en lugar de bromuro de bencilo y acetona en lugar de DMF) seguido de Método B Etapa 2.

Ejemplo 33.

60 2m: 3-(2-(Metilamino)etil)benzoato de butilo; La transformación de ácido 3-(2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)etil)benzoico en 3-(2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)etil)benzoato de butilo se llevó a cabo con 1-yodobutano y carbonato de potasio de una forma análoga a la descrita en el Ejemplo 23. La transformación de 3-(2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)etil)benzoato de butilo en 2m se llevó a cabo de una forma análoga a la descrita en el Método B Etapa 2.

65 Ejemplo 34.

2n: 3-(2-(Metilamino)etil)benzoato de 2-metoxietilo; La transformación de ácido 3-(2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)etil)benzoico en 3-(2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)etil)benzoato de 2-metoxietilo se llevó a cabo con 1-bromo-2-metoxietano y carbonato de potasio de una forma análoga a la descrita en el Ejemplo 23.

La transformación de 3-(2-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)etil)benzoato de 2-metoxietilo en 2n se llevó a cabo de una forma análoga a la descrita en el Método B Etapa 2.

10 Ejemplo 35

2o: 2-(3-(2-(Metilamino)etil)fenil)acetato de metilo

La conversión de 2-(3-bromofenil)etanamina en 3-bromofenetil(metil)carbamato de terc-butilo se llevó a cabo de una forma análoga al Método C seguido de Método B, Etapa 1.

A una solución de 200 mg (1,51 mmol) de malonato de dimetilo en 4 ml de dioxano a 22 °C se añadieron 61,0 mg (1,53 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral). Después se agitó la mezcla durante 10 minutos, se añadieron secuencialmente 61 µl (0,06 mmol) de tri-*terc*-butilfosfina (1 M en tolueno), 17,4 mg (0,030 mmol) de bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) y 333 mg (1,06 mmol) de 3-bromofenetil(metil)carbamato de terc-butilo y la mezcla se calentó hasta reflujo durante aproximadamente 16 h bajo nitrógeno. Después de enfriar hasta 22 °C, el disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre NH₄Cl saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó dando 2-(3-(2-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)etil)fenil)malonato de dimetilo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación posterior.

A 429 µl (10,6 mmol) de metanol se añadieron lentamente 85 mg (2,1 mmol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral). Esta mezcla se añadió seguidamente a una solución separada de 387 mg (1,06 mmol) de 2-(3-(2-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)etil)fenil)malonato de dimetilo en 5 ml de tetrahidrofurano. La solución resultante se llevó a reflujo durante 2 h y luego se enfrió hasta 22 °C. Se añadieron otros 85 mg de NaH en 429 ml de metanol y la solución se calentó de nuevo hasta reflujo durante aproximadamente 16 h. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre NH₄Cl saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo primero con hexano y luego aumentando de forma gradual hasta acetato de etilo al 15 %/hexano dando 2-(3-(2-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)etil)fenil)acetato de metilo.

La conversión de 2-(3-(2-(*terc*-butoxicarbonil(metil)amino)etil)fenil)acetato de metilo en 2o se llevó a cabo de una forma análoga al Método B, Etapa 2.

40 Preparación de compuestos de Formula 1 ejemplificados en la presente invención:

La preparación de compuestos de Formula 1 ejemplificados en la presente invención se llevó a cabo por el procedimiento general del Método F. Las condiciones del Método F son adecuadas para la síntesis de los compuestos descritos en los siguientes Ejemplos. En algunos casos, la reacción se llevó a cabo sin evaporación de THF o se usaron en su lugar otros disolventes orgánicos no reactivos adecuados. En algunos casos se añadieron unos pocos cristales de yoduro de sodio para acelerar la reacción o una base tal como DIEA. Estas variaciones no alteran de forma significativa el resultado del procedimiento general.

50 Ejemplo 36.

4-(2-((4-Ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de etilo (3r)

Método F: Se reunieron una solución de 0,326 g (0,961 mmol) de 1f en 1 ml de THF y una solución separada de 0,292 g (1,41 mmol) de 2c en 1 ml de THF. La solución resultante se calentó en un baño de aceite a 90 °C y el THF se evaporó bajo una corriente de nitrógeno lenta. La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno a 85 °C durante 18 h, se enfrió hasta 22 °C y se repartió entre NaHCO₃ saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo primero con DCM y luego aumentando de forma gradual hasta metanol al 2 %/DCM dando 3r como un aceite incoloro; EM encontrado M+H = 467. La sal oxalato de 3r se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 111-112 °C.

A no ser que se indique de otro modo, los siguientes Ejemplos se prepararon por procedimientos análogos al Método F:

65 Ejemplo 37.

3a: 2-(3-((3,4-Dimetoxifenetil)(metil)amino)propil)-2-(3,4-dimetoxifenil)malonato de dimetilo; La reacción de 1a con 2a

produjo 3a. EM encontrado M+H = 504. La sal oxalato de 3a se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 165-166 °C.

Ejemplo 38.

- 5 3b: 5-((3,4-Dimetoxifenetil)(metil)amino)-2-(3,4-dimetoxifenil)pentanoato de metilo; A una solución de 0,349 g (0,694 mmol) de 3a en 20 ml de THF a 22 °C se añadieron 0,281 ml (6,94 mmol) de metanol seguido de 56 mg (1,39 mmol) de NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral). La reacción se llevó a reflujo durante 1 h, se enfrió hasta 22 °C y se diluyó con 100 ml de DCM. La mezcla se lavó con 50 ml de NaHCO₃ saturado, 50 ml de agua, se secó, y se evaporó dando un aceite. El aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo primero con metanol al 2 %/DCM y luego aumentando de forma gradual hasta metanol al 4 %/DCM dando 3b como un aceite incoloro; EM encontrado M+H = 446. La sal oxalato de 3r se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 112-113,5 °C.

Ejemplo 39.

- 15 3c: 2-Ciano-5-((3,4-dimetoxifenetil)(metil)amino)-2-(3,4-dimetoxifenil)pentanoato de metilo; La reacción de 1b con 2a produjo 3c. EM encontrado M+H = 471. La sal oxalato de 3c se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 129-130 °C.

Ejemplo 40.

- 20 3d: 2-Ciano-5-((3,4-dimetoxifenetil)(metil)amino)-2-(3,4-dimetoxifenil)pentanoato de etilo; La reacción de 1c con 2a produjo 3d. EM encontrado M+H = 485. La sal oxalato de 3d se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 77-78 °C.

Ejemplo 41.

- 25 3e: 2-Ciano-5-((3,4-dimetoxifenetil)(metil)amino)-2-(3,4-dimetoxifenil)pentanoato de isopropilo; La reacción de 1d con 2a produjo 3e. EM encontrado M+H = 499. La sal oxalato de 3e se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 66-67 °C.

Ejemplo 42.

- 30 3f: 5-((3,4-Dimetoxifenetil)(metil)amino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-isopropilpentanoato de metilo; La reacción de 1e con 2a produjo 3f. EM encontrado M+H = 488. La sal oxalato de 3f se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 158-159 °C.

Ejemplo 43.

- 35 3g: 4-(2-((4-Ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de metilo; La reacción de 1f con 2b produjo 3g. EM encontrado M+H = 453. La sal oxalato de 3g se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 130-131 °C.

Ejemplo 44.

- 40 3h: 4-(2-((4-(3,4-Dimetoxifenil)-4-(metoxicarbonil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de metilo; La reacción de 1e con 2b produjo 3h. EM encontrado M+H = 486. La sal oxalato de 3h se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 129-131 °C.

Ejemplo 45.

- 45 3i: 4-(2-((4-Ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metoxi-5-oxopentil)(metil)amino)etil)benzoato de metilo; La reacción de 1b con 2b produjo 3i. EM encontrado M+H = 469. La sal oxalato de 3i se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 80-83 °C.

Ejemplo 46.

- 50 3j: 3-Metil 2-(3-((3,4-dimetoxifenetil)(metil)amino)propil)-2-(3,4-dimetoxifenil)malonato de 1-etilo; La reacción de 1g con 2a produjo 3j. EM encontrado M+H = 518. La sal oxalato de 3j se recristalizó en isopropanol/éter; p.f. 146-149 °C.

- 55 Ejemplo 47.

3k: 2-(3-((3,4-Dimetoxifenetil)(metil)amino)propil)-2-(3,4-dimetoxifenil)malonato de dietilo; La reacción de 1h con 2a produjo 3k. EM encontrado M+H = 532. La sal oxalato de 3k se recristalizó en acetato de etilo/éter; p.f. 101-104 °C.

- 60 Ejemplo 48.

3l: 3-Metil 2-(3-((3,4-dimetoxifenetil)(metil)amino)propil)-2-(3,4-dimetoxifenil)malonato de 1-terc-butilo; La reacción de 1i con 2a produjo 3l. EM encontrado M+H = 546. La sal oxalato de 3l se recristalizó en acetato de etilo/hexano; p.f. 161-163 °C.

- 65 Ejemplo 49.

3m: 3-Metil 2-(3-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)propil)-2-(3,4-dimetoxifenil)malonato de 1-isopropilo; La reacción de 1j con 2a produjo 3m. EM encontrado M+H = 532. La sal oxalato de 3m se recristalizó en metanol/éter; p.f. 157-159 °C.

5

Ejemplo 50.

3n: 4-(2-((4-Ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metoxi-5-oxopentil)(metil)amino)etil)benzoato de etilo; La reacción de 1b con 2c produjo 3n. EM encontrado M+H = 483. La sal oxalato de 3n se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 88-89 °C.

10

Ejemplo 51.

3o: 3-(2-((4-Ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de metilo; La reacción de 1f con 2d produjo 3o. EM encontrado M+H = 453. La sal oxalato de 3o se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 135-136 °C.

15

Ejemplo 52.

3p: 4-(2-((4-Ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-etoxi-5-oxopentil)(metil)amino)etil)benzoato de metilo; La reacción de 1c con 2b produjo 3p. EM encontrado M+H = 483. La sal oxalato de 3p se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 75-77 °C.

20

Ejemplo 53.

3q: 4-(2-((4-Ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-etoxi-5-oxopentil)(metil)amino)etil)benzoato de etilo; La reacción de 1c con 2c produjo 3q. EM encontrado M+H = 497. La sal oxalato de 3q se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 83-84 °C.

25

Ejemplo 54.

3r: 4-(2-((4-Ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de etilo; La reacción de 1f con 2c produjo 3r. EM encontrado M+H = 467. La sal oxalato de 3r se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 111-112 °C.

30

Ejemplo 55.

3s: 5-((3,4-Dimetoxifenil)(metil)amino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metilpentanoato de metilo; La reacción de 1k con 2a produjo 3s. EM encontrado M+H = 460. La sal oxalato de 3s se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 88-89 °C.

35

Ejemplo 56.

3t: 3-(2-((4-Ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metoxi-5-oxopentil)(metil)amino)etil)benzoato de metilo; La reacción de 1b con 2d produjo 3t. EM encontrado M+H = 469. La sal oxalato de 3t se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 94-95 °C.

40

Ejemplo 57.

3u: 3-(2-((4-Ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-etoxi-5-oxopentil)(metil)amino)etil)benzoato de metilo; La reacción de 1c con 2d produjo 3u. EM encontrado M+H = 483. La sal oxalato de 3u se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 89-91 °C.

45

Ejemplo 58.

3v: 5-((3,4-Dimetoxifenil)(metil)amino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metilpentanoato de etilo; La reacción de 1l con 2a produjo 3v. EM encontrado M+H = 474. La sal oxalato de 3v se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 118-121 °C.

50

Ejemplo 59.

3w: 4-(2-((4-(3,4-Dimetoxifenil)-4-(metoxicarbonil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de metilo; La reacción de 1e con 2c produjo 3w. EM encontrado M+H = 500. La sal oxalato de 3w se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 121-123 °C.

55

Ejemplo 60.

3x: S-((3,4-Dimetoxifenil)(metil)amino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-etilpentanoato de metilo; La reacción de 1m con 2a produjo 3x. EM encontrado M+H = 474. La sal oxalato de 3x se recristalizó en metanol/acetato de etilo; p.f. 148-150 °C.

60

Ejemplo 61.

3y: 4-(3-Ciano-6-((3,4-dimetoxifenil)(metil)amino)-2-metilhexan-3-il)benzoato de metilo; La reacción de 1n con 2a produjo 3y. EM encontrado M+H = 453. La sal oxalato de 3y se recristalizó en metanol/éter; p.f. 179-182 °C.

65

Ejemplo 62.

5 3z: 3-(2-((4-Ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de etilo; La reacción de 1f con 2e produjo 3z. EM encontrado M+H = 467. La sal oxalato de 3z se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 128-129 °C.

Ejemplo 63.

10 3aa: 5-((3,4-Dimetoxifenetil)(metil)amino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-etilpentanoato de etilo; La reacción de 1o con 2a produjo 3aa. EM encontrado M+H = 488. La sal oxalato de 3aa se recristalizó en metanol/acetato de etilo; p.f. 122-124 °C.

Ejemplo 64.

15 3ab: 5-((3,4-Dimetoxifenetil)(metil)amino)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metilpentanoato de isopropilo; La reacción de 1p con 2a produjo 3ab. EM encontrado M+H = 488. La sal oxalato de 3ab se recristalizó en metanol/acetato de etilo; p.f. 85-87 °C.

Ejemplo 65.

20 3ac: 4-(2-Ciano-5-((3,4-dimetoxifenetil)(metil)amino)-1-metoxi-1-oxopentan-2-il)benzoato de metilo; La reacción de 1q con 2a produjo 3ac. EM encontrado M+H = 469. La sal oxalato de 3ac se recristalizó en metanol/éter; p.f. 133-136 °C.

Ejemplo 66.

25 3ad: 3-(3-Ciano-6-((3,4-dimetoxifenetil)(metil)amino)-2-metilhexan-3-il)benzoato de metilo; La reacción de 1r con 2a produjo 3ad. EM encontrado M+H = 453. La sal oxalato de 3ad se recristalizó en metanol/éter; p.f. 158-159 °C.

Ejemplo 67.

30 3ae: 3-(2-((4-Ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de isopropilo; La reacción de 1f con 2f produjo 3ae. EM encontrado M+H = 481. La sal oxalato de 3ae se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 130-132 °C.

Ejemplo 68.

35 3af: 3-(2-((4-Ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de propilo; La reacción de 1f con 2g produjo 3af. EM encontrado M+H = 481. La sal oxalato de 3af se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 110-114 °C.

Ejemplo 69.

40 3ag: 5-(2-((4-Ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)-2-metoxibenzoato de metilo; La reacción de 1f con 2h produjo 3ag. EM encontrado M+H = 483. La sal oxalato de 3ag se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 76-81 °C.

45

Ejemplo 70.

50 3ah: 3-(2-Ciano-5-((3,4-dimetoxifenetil)(metil)amino)-1-metoxi-1-oxopentan-2-il)benzoato de metilo; La reacción de 1s con 2a produjo 3ah. EM encontrado M+H = 469. La sal oxalato de 3ah se recristalizó en metanol/éter; p.f. 132-139 °C.

Ejemplo 71.

55 3ai: 5-(2-((4-Ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)isofalato de dimetilo; La reacción de 1f con 2i produjo 3ai. EM encontrado M+H = 511. La sal oxalato de 3ai se recristalizó en hexano/acetato de etilo; p.f. 100-103 °C.

Ejemplo 72.

60 3aj: 3-(2-((4-(3,4-Dimetoxifenil)-4-(metoxicarbonil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de metilo; La reacción de 1e con 2d produjo 3aj. EM encontrado M+H = 486. La sal oxalato de 3aj se recristalizó en acetato de etilo; p.f. 87-90 °C.

Ejemplo 73.

65 3ak: 2-(4-(2-((4-Ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)fenoxi)acetato de metilo; La reacción de 1f

con 2j produjo 3ak. EM encontrado M+H = 483. La sal oxalato de 3ak se recrystalizó en acetato de metilo.

Ejemplo 74.

- 5 3al: 2-(4-(2-((4-Ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)fenoxi)acetato de etilo; La reacción de 1f con 2k produjo 3al. EM encontrado M+H = 497. La sal oxalato de 3al se recrystalizó en acetato de etilo.

Ejemplo 75.

- 10 3am: 3-(3-Ciano-6-((4-(metoxicarbonil)fenetil)(metil)amino)-2-metilhexan-3-il)benzoato de metilo; La reacción de 1r con 2b produjo 3am. EM encontrado M+H = 451. La sal oxalato de 3am se recrystalizó en metanol/éter; p.f. 108-112 °C.

Ejemplo 76.

- 15 3an: 4-(3-Ciano-6-((3,4-dimetoxifenetil)(metil)amino)-2-metilhexan-3-il)benzoato de etilo; La reacción de 1t con 2a produjo 3an. EM encontrado M+H = 467. La sal oxalato de 3an se recrystalizó en metanol/éter; p.f. 159-163 °C.

Ejemplo 77.

- 20 3ao: 4-(3-Ciano-6-((3,4-dimetoxifenetil)(metil)amino)-2-metilhexan-3-il)benzoato de isopropilo; La reacción de 1u con 2a produjo 3ao. EM encontrado M+H = 481. La sal oxalato de 3ao se recrystalizó en metanol/éter; p.f. 165-167 °C.

Ejemplo 78.

- 25 3ap: 3-(2-((4-Ciano-4-(3-(metoxicarbonil)fenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de metilo; La reacción de 1r con 2d produjo 3ap. EM encontrado M+H = 451. La sal oxalato de 3ap se recrystalizó en metanol/éter; p.f. 129-136 °C.

30 Ejemplo 79.

3aq: 2-(3-(2-((4-Ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)fenoxi)acetato de metilo; La reacción de 1f con 21 produjo 3aq. EM encontrado M+H = 483. La sal oxalato de 3aq se recrystalizó en metanol/éter; p.f. 96-100 °C.

35 Ejemplo 80.

3ar: 3-(2-((4-Ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de butilo; La reacción de 1f con 2m produjo 3ar. EM encontrado M+H = 495. La sal oxalato de 3ar se recrystalizó en metanol/éter; p.f. 97-103 °C.

40 Ejemplo 81.

3as: 3-(2-((4-Ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de 2-metoxietilo; La reacción de 1f con 2n produjo 3as. EM encontrado M+H = 497. La sal oxalato de 3ar se recrystalizó en metanol/éter.

45 Ejemplo 82.

3at: 2-(3-(2-((4-Ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)fenil)acetato de metilo; La reacción de 1f con 2o produjo 3at. EM encontrado M+H = 467. La sal oxalato de 3at se recrystalizó en acetato de etilo; p.f. 77-82 °C.

50 Ejemplo 83

3au: 2-(2-((4-Ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoato de metilo; La reacción de 1f con *N*-metil-2-feniletanamina produjo 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-isopropil-5-(metil(fenil)amino)pentanonitrilo que se hizo reaccionar seguidamente de una forma análoga al procedimiento descrito en Liang, C.D. et al., Tetrahedron Lett., (1986) 27, 1971-1974.

- 60 A 331 mg (0,839 mmol) de 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-isopropil-5-(metil(fenil)amino)pentanonitrilo en 8,3 ml de benceno se añadieron 226 mg (1,01 mmol) de acetato de paladio(II) y la mezcla se agitó durante 72 h a 22 °C bajo nitrógeno. La solución se transfirió a un recipiente e presión, se añadieron 10 ml de metanol y la mezcla se trató con monóxido de carbono a 275,8 kPa (40 psi) durante 24 h. Después de la adición de 175 µl (1,26 mmol) de trietilamina, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se evaporó dando una mezcla bruta de 3au y 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-isopropil-5-(metil(fenil)amino)pentanonitrilo. Con el objeto de purificar, se disolvió una solución de 57 mg del producto bruto en 1 ml de metanol y se trató con 63 µl de NaOH 10 N. Después de agitar durante 1 h a 22 °C, se añadieron otros 126 µl de NaOH 10 N y 2 ml de metanol. La solución se calentó hasta 50 °C, luego se enfrió hasta 22 °C, se evaporó y se repartió entre éter y NaOH 0,5 N. La fase acuosa se acidificó hasta aproximadamente pH 6 con HCl 12 N y luego se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄) y se
- 65

evaporó dando ácido 2-(2-((4-ciano-4-(3,4-dimetoxifenil)-5-metilhexil)(metil)amino)etil)benzoico. El ácido carboxílico se esterificó tratando con 44 mg (0,24 mmol) de carbonildiimidazol en 1 ml de THF durante 3 h a 22 °C seguido de adición de 8 ml de metanol y se continuó agitando durante aproximadamente 16 horas a 22 °C. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo primero con diclorometano y luego aumentando de forma gradual hasta metanol al 3%/diclorometano dando 3au. EM encontrado M+H = 453. La sustitución del grupo éster en la posición *orto* indicada del anillo fenilo se confirmó por análisis de RMN de ¹H.

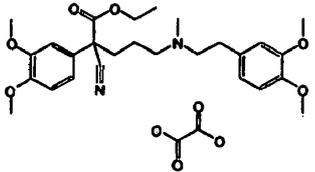
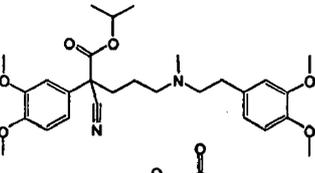
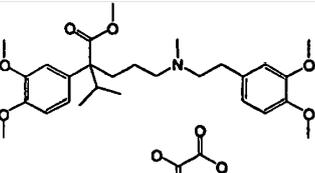
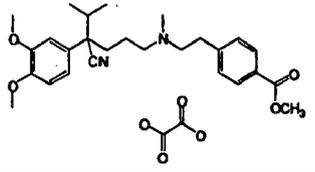
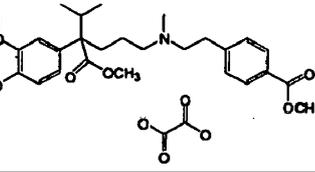
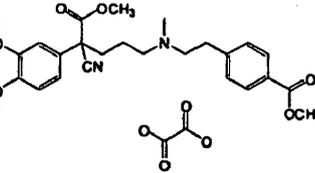
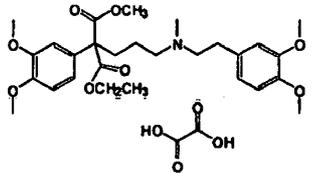
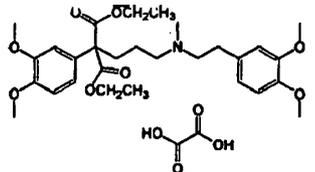
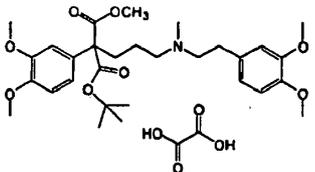
Ejemplo 84: Datos de unión a los canales de calcio

Se determinaron las constantes de inhibición de la unión a los canales de calcio (K_i) como sigue.

Se prepararon membranas de cerebro completo de ratas derivadas de Wistar con un peso de 175 ± 25 g en tampón HEPES pH 7,4. Se incubó una alícuota de 10 mg con, por ejemplo, 0,4 nM de [³H](-)-desmetoxiverapamilo (D-888) (Amersham, TRK-834) durante 60 minutos a 25 °C. Se determinó la unión o específica en presencia de D-600 10 μM (Sigma, M-115). Se filtraron las membranas y se lavaron, seguidamente se realizó el recuento de los filtros para determinar el [³H](-)-desmetoxiverapamilo (D-888) unido de forma específica: Todas las determinaciones se realizaron por duplicado. Se determinó la unión específica como la diferencia de la unión total y la no específica. Se calcularon los valores de K_i usando la ecuación de Cheng y Prusoff (Cheng, Y. et al. Biochem. Pharmacol. (1973) 22, 3099-3018) usando la CI_{50} observada del compuesto probado, la concentración de radioligando empleado en el ensayo y los valores históricos para la K_d del ligando (obtenidos de forma experimental en MDS Pharma Services).

Se usó el mismo método para determinar las K_i para los compuestos listados en la tabla 4.

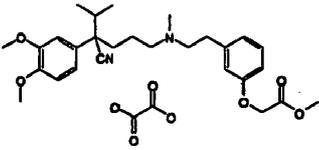
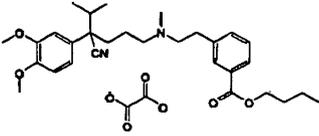
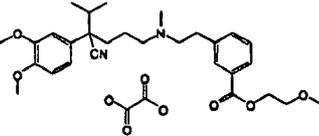
Tabla 4		
Compuesto n°	Estructura	K_i (μM) canal de Ca
3a-oxalato		++
3b-oxalato		--
verapamilo-oxalato		++++
verapamilo-HCl		++++
3c-oxalato		+++

3d-oxalato		+++
3e-oxalato		+++
3f-oxalato		+++
3g-oxalato		+++
3h-oxalato		+++
3i-oxalato		++
3j-oxalato		++
3k-oxalato		+
3l-oxalato		+++

3m-TFA		+++
3m-oxalato		+++
3n-oxalato		+++
3o-oxalato*		++++
3p-oxalato		+++
3q-oxalato		+++
3r-oxalato		++++
3s-oxalato		+
3t-oxalato		+++
3u-oxalato		++++

3v-oxalato		++
3w-oxalato		+++
3x-oxalato		+
3y-oxalato		+++
3z-oxalato		++++
3aa-oxalato		+++
3ab-oxalato		++
3ac-oxalato		++
3ad-oxalato		++++
3ae-oxalato		++++

3af-oxalato		++++
3ag-oxalato		+++
3ah-oxalato		++
3ai-oxalato		++++
3aj-oxalato		++++
3ak-oxalato		+++
3al-oxalato		+++
3am-oxalato		+++
3an-oxalato		++++
3ao-oxalato		++++
3ap-oxalato		++++

3aq-oxalato		+
3ar-oxalato		++++
3as-oxalato		++++

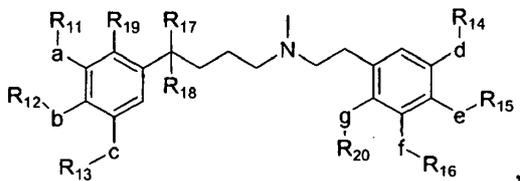
Leyenda de la tabla:

- = datos no disponibles
- + = K_i es mayor que $1,0 \mu\text{M}$
- ++ = K_i es $0,5-1,0 \mu\text{M}$
- +++ = K_i es $0,1-0,5 \mu\text{M}$
- ++++ = K_i es menor que $0,1 \mu\text{M}$

* Las sales HCl correspondientes de (+/-)-3o, (-)-3o, y (+)-3o se ensayaron y proporcionaron resultados comparables a los obtenidos con 3o-oxalato.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula:



5

o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier enantiómero o diastereómero del mismo, en la que:

10 - cada a, b, c, d, e y f es, de forma independiente, -CH₂-, -O-, -S- o un enlace sencillo,

- cada R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ es, de forma independiente: H, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alquilo inferior sustituido con flúor o cloro, alcoxialquilo inferior, alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con flúor o cloro o CO₂R₁₀,

15

- cada R₁₀ es, de forma independiente, alquilo inferior o alcoxialquilo inferior,

- R₁₈ es H, CN o CO₂R₁₀, y

20

- R₁₉ es H, g es un enlace sencillo y R₂₀ es H;

en la que al menos uno de R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ y R₁₈ es CO₂R₁₀, alquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior), alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior), o alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior); donde dicho alquilo inferior es alquilo C₁₋₇ y dicho alcoxialquilo inferior es alquilo C₁₋₇ sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₇.

25

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que:

30 (a) R₁₇ es alquilo inferior;

(b) R₁₈ es CN o CO₂R₁₀;

35

(c) al menos uno de -a-R₁₁, -b-R₁₂, o -c-R₁₃ es, de forma independiente:

(i) -O-(alquilo inferior);

(ii) -O-(alquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior));

40

(iii) -O-(alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior));

(iv) -O-(alquilo inferior sustituido con flúor o cloro);

(v) -O-(alcoxialquilo inferior);

45

(vi) -O-(alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior));

(vii) -O-(alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior));

50

(viii) -O-(alquilo inferior sustituido con flúor o cloro); o

(ix) -(enlace sencillo)-CO₂R₁₀; y

55

(d) al menos uno de -d-R₁₄, -e-R₁₅, -f-R₁₆ o -g-R₂₀ es, de forma independiente:

(i) -O-(alquilo inferior);

(ii) -O-(alquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior));

(iii) -O-(alquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior));

(iv) -O-(alquilo inferior sustituido con flúor o cloro);

5 (v) -O-(alcoxialquilo inferior);

(vi) -O-(alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alquilo inferior));

(vii) -O-(alcoxialquilo inferior sustituido con -CO₂(alcoxialquilo inferior));

10

(viii) -O-(alquilo inferior sustituido con flúor o cloro); o

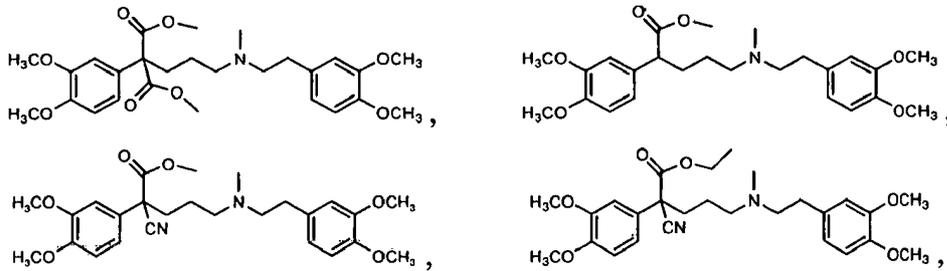
(ix) -(enlace sencillo)-CO₂R₁₀;

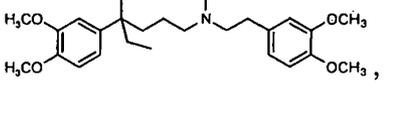
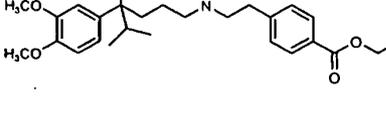
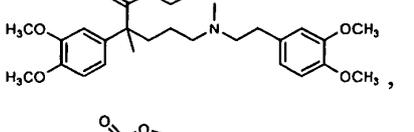
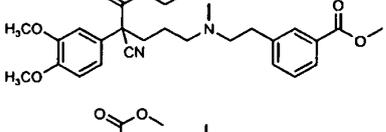
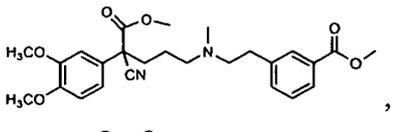
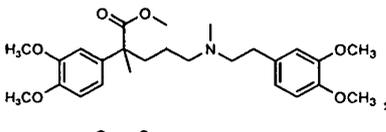
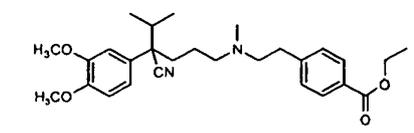
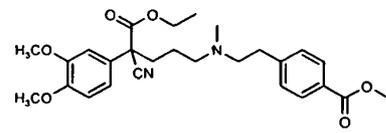
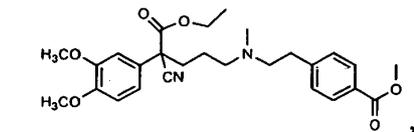
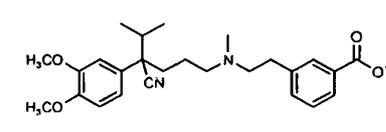
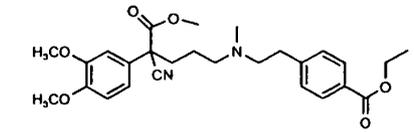
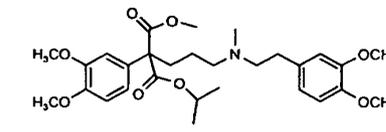
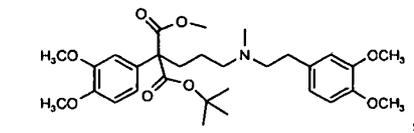
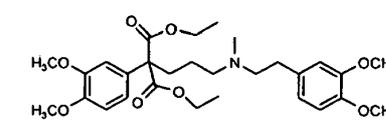
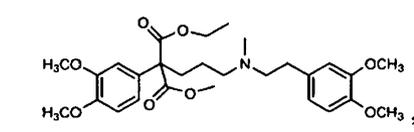
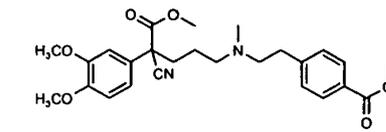
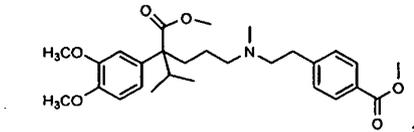
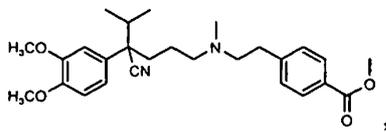
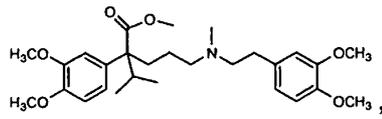
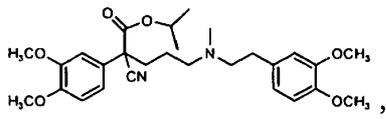
15

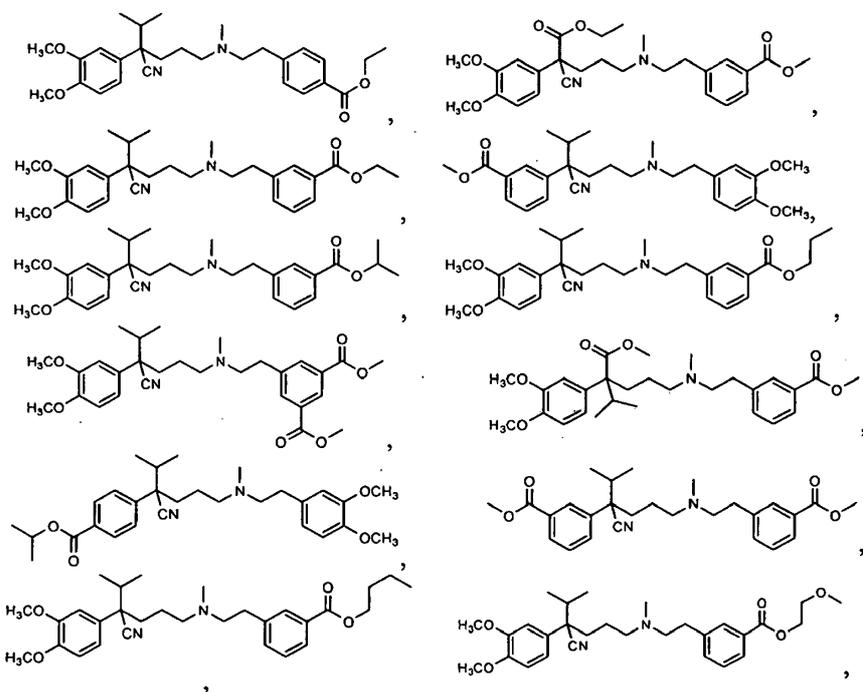
donde dicho alquilo inferior es alquilo C₁₋₇ y dicho alcoxialquilo inferior es alquilo C₁₋₇ sustituido con un grupo alcoxi C₁₋₇.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que dicho compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

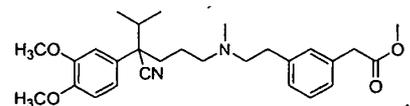
20







y



5

6. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que dicha composición farmacéutica tiene una duración de la acción de menos de 1 minuto a menos de 60 minutos.

10 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que dicha composición farmacéutica tiene una duración de la acción de menos de 1 minuto a menos de 30 minutos.

8. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que dicha composición farmacéutica está formulada para el tratamiento de una patología seleccionada del grupo que consiste en:

15

- cardiopatías isquémicas;

- arritmia cardíaca;

20

- crisis de hipertensión en una sala de urgencias;

- hipertensión antes, durante o después de cirugía;

25

- fenómenos de no reflujo después de reperfusión; y

- una enfermedad asociada con flujo sanguíneo reducido en el músculo esquelético.

9. Un kit que comprende

30

(a) la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-7; y

(b) instrucciones de uso de la composición farmacéutica de (a) para el tratamiento de una patología seleccionada del grupo que consiste en:

35

- cardiopatías isquémicas,

- arritmia cardíaca,

- crisis de hipertensión en una sala de urgencias,
 - hipertensión antes, durante o después de cirugía,
- 5 - fenómenos de no reflujo después de reperusión, y
- una enfermedad asociada con flujo sanguíneo reducido en el músculo esquelético.
10. Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal de adición farmacéuticamente aceptable del mismo, o cualquier enantiómero o diastereómero del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento de un paciente que lo necesite de:
- (a) una cardiopatía isquémica, preferentemente angina estable, angina inestable o angina vasospástica,
- 15 (b) arritmia cardíaca, preferentemente fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia supraventricular paroxística (PSVT), despolarizaciones auriculares, nodales o ventriculares prematuras, taquicardia auricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o taquicardia ventricular en entorchado,
- (c) una crisis de hipertensión en una sala de urgencias,
- 20 (d) hipertensión antes, durante o después de cirugía,
- (e) fenómenos de no reflujo después de reperusión,
- 25 (f) una enfermedad asociada con flujo sanguíneo reducido en el músculo esquelético, preferentemente un fenómeno de Raynaud o claudicación intermitente;
- en la que dicho tratamiento comprende administrar el compuesto a dicho paciente.
- 30 11. El kit de la reivindicación 9, en el que:
- cuando dicha patología es una cardiopatía isquémica o arritmia cardíaca, dicha administración comprende la administración sublingual, bucal, transdérmica, intranasal o por inhalación, o
- 35 cuando dicha patología es una crisis de hipertensión en una sala de urgencias, dicha administración comprende la administración sublingual, bucal, intranasal, por inhalación o parenteral, preferentemente dicha administración parenteral es administración intravenosa, o
- 40 cuando dicha patología es hipertensión antes, durante o después de cirugía, o fenómenos de no reflujo después de reperusión, dicha administración comprende la administración parenteral, preferentemente administración intravenosa, o
- cuando dicha patología es una enfermedad asociada con flujo sanguíneo reducido en el músculo esquelético, dicha administración comprende la administración sublingual, bucal, transdérmica, intranasal, por inhalación tópica.