

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 777**

51 Int. Cl.:

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2010** **E 10735245 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015** **EP 2453898**

54 Título: **Aminoderivados de dihidro-1,3,5-triazina para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas a una isquemia y/o una reperusión**

30 Prioridad:

17.07.2009 FR 0954977

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.11.2015

73 Titular/es:

POXEL (50.0%)
200 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon, FR y
INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTÉ ET
DE LA RECHERCHE MÉDICALE) (50.0%)

72 Inventor/es:

MESANGEAU, DIDIER;
LEVERVE, XAVIER y
CRAVO, DANIEL

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 551 777 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

Aminoderivados de dihidro-1,3,5-triazina para su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas a una isquemia y/o una reperfusión

Campo de la invención

La invención se refiere a aminoderivados de dihidro-1,3,5-triazina, útiles para el tratamiento y/o la prevención de arritmia cardíaca, infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca que induce insuficiencia cardíaca, o accidente cerebrovascular.

Técnica anterior

Las isquemias de miocardio se definen como un desequilibrio entre las necesidades y los aportes de oxígeno. Este desequilibrio conduce a un desorden de la función cardíaca. Las isquemias de miocardio, en la gran mayoría de los casos, son causadas por una insuficiencia de la circulación sanguínea hacia el tejido muscular cardíaco, privando de este modo a las células del miocardio del aporte de oxígeno a las mismas o disminuyendo drásticamente este aporte. Estas isquemias pueden ser debidas a la obstrucción de un vaso (trombosis), a la reducción del diámetro interno de una arteria (estenosis), o a una disminución del flujo sanguíneo coronario (hipoperfusión) como en los estados de insuficiencia circulatoria unidos a una sepsis severa con choque endotóxico. A este respecto, es necesario señalar que la sepsis severa comporta igualmente una disfunción hemodinámica con una depresión miocárdica directa. En la actualidad, sin embargo, no está claro qué mecanismo predomina en la disminución de la función del miocardio, la hipoperfusión o la depresión miocárdica por las citoquinas circulantes.

Los infartos son una de las principales consecuencias de las isquemias. El término "infarto" define un foco circunscrito de necrosis tisular. Así, el infarto de miocardio conlleva la destrucción de una parte del corazón debido a la muerte de las células del músculo cardíaco. El infarto de miocardio es un suceso muy frecuente. A modo de ejemplo, se estima que en Francia, alrededor de 180.000 a 200.000 personas al año sufren esta enfermedad, predominante en el hombre. Aparece, en primer lugar, en los sujetos que tienen factores de riesgo cardiovascular tales como el consumo de tabaco, la obesidad, una diabetes, una hiperlipidemia o una hipertensión arterial. La extensión del infarto de miocardio es un elemento determinante para la recuperación de la función contráctil del miocardio y el pronóstico a largo plazo de los pacientes.

El infarto agudo de miocardio ("Acute Myocardial Infarction", "AMI") constituye una urgencia cardiológica absoluta que implica la atención inmediata por parte de los servicios médicos y hospitalarios especializados con un tratamiento de la fase aguda que tiene como objetivo reperfundir el músculo cardíaco isquémico y prevenir y/o limitar las complicaciones posibles asociadas al infarto que llevan con frecuencia a la muerte de los pacientes en las primeras horas o los primeros días.

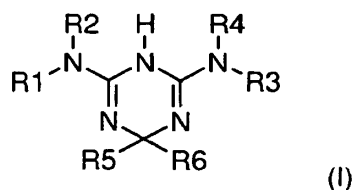
La reperfusión se define como el restablecimiento de una circulación sanguínea adecuada en el seno de un tejido isquémico que permita alcanzar de nuevo el equilibrio entre las necesidades y los aportes de oxígeno. La reperfusión durante una interrupción completa del flujo sanguíneo coronario se efectúa generalmente mediante desobstrucción de la arteria ocluida.

A pesar de que la reperfusión protege indiscutiblemente a las células del miocardio de la muerte celular causada por la persistencia de la isquemia, ésta también viene acompañada de efectos nocivos sobre la función contráctil (sideración miocárdica), el ritmo cardíaco (aparición de arritmias) y la perfusión tisular ("no reflujo"). Datos recientes indican incluso que la reperfusión, paradójicamente, también puede matar una parte de las células reperfundidas (necrosis de reperfusión).

Durante la reperfusión del infarto de miocardio, medicamentos que pertenecen a clases terapéuticas diferentes tales como, por ejemplo, la de los inhibidores de la agregación plaquetaria como el ácido acetilsalicílico, la de los beta-bloqueantes, la de los inhibidores de la enzima de conversión (IEC) o la de las estatinas tienen una contribución beneficiosa sobre el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, ninguno de estos medicamentos, u otros medicamentos disponibles actualmente que se administran durante la reperfusión, son capaces de limitar la dimensión del infarto de miocardio.

Una situación isquémica también puede conllevar una alteración del funcionamiento normal de otros órganos como el riñón (Zhao, Jing; Dong, and al. Guoji Bingli Kexue Yu Linchuang Zazhi (2007), 27(6), 539-544) o el cerebro (Zhu, Xia-Ling, *Neuroscience Letters*, 2009).

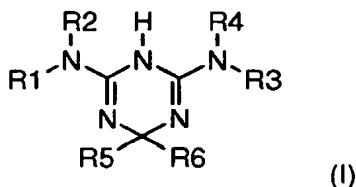
Por otro lado, a partir de la patente europea EP 1250 328 se conocen aminoderivados de dihidro-1,3,5-triazina con la siguiente fórmula general (I)



Se ha podido demostrar que estos compuestos presentaban una actividad antidiabética en un modelo experimental de diabetes no insulino dependiente, inducida por estreptozotocina en ratas.

La presente invención proviene de la inesperada puesta en evidencia por parte de los inventores de que los aminoderivados de dihidro-1,3,5-triazina de fórmula (I) permiten mejorar el tratamiento y/o la prevención de la arritmia cardíaca, el infarto de miocardio, la hipertrofia cardíaca que induce una insuficiencia cardíaca, o los accidentes cerebrovasculares. Más en particular, se ha evidenciado que el compuesto E 008, permite reducir la producción de las ROS por el complejo I de la cadena respiratoria de las células endoteliales, inhibiendo el flujo inverso de electrones. Además, este compuesto permite impedir la pérdida de potencial de la membrana mitocondrial y reducir la apertura del poro de permeabilidad transitoria (PPT) mitocondrial, especialmente durante los eventos de isquemia y/o de reperfusión.

La presente invención, por tanto, tiene por objeto un compuesto de fórmula general (I):



en la que:

- R1, R2, R3, y R4 se eligen de modo independiente de entre los grupos:
 - H,
 - alquilo (C1-C20) no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), cicloalquilo (C3-C8), alquenilo (C2-C20) no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquino (C2-C20) no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5),
 - cicloalquilo (C3-C8) no sustituido o sustituido con alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5),
 - heterocicloalquilo (C3-C8) que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O, S, no sustituido o sustituido con alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5),
 - aril (C6-C14) alquilo (C1-C20) no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
 - arilo (C6-C14) no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
 - heteroarilo (C1-C13) que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O, S, no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,

R1 y R2, por un lado, y R3 y R4, por otro lado, pudiendo formar con el átomo de nitrógeno un ciclo de n miembros en el anillo (n comprendido entre 3 y 8) que comprende o no comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O, S y que puede estar sustituido con uno o más de los grupos siguientes: amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,

- R5 y R6 se eligen de modo independiente de entre los grupos:

- H,
- alquilo (C1-C20) no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- alquenilo (C2-C20) no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,

- alquinilo (C2-C20) no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- cicloalquilo (C3-C8) no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- heterocicloalquilo (C3-C8) que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O, S, no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- arilo (C6-C14) no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- heteroarilo (C1-C13) que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O, S, no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- aril (C6-C14) alquilo (C1-C5) no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,

R5 y R6 pudiendo formar con el átomo de carbono al que están unidos un ciclo de m miembros en el anillo (m comprendido entre 3 y 8) que comprende o no comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O, S y que puede estar sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,

o pudiendo formar con el átomo de carbono un resto policíclico C10-C30 no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,

R5 y R6 pudiendo representar también conjuntamente el grupo =O o =S, pudiendo estar sustituido el átomo de nitrógeno de un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo con un grupo alquilo (C1-C5), cicloalquilo (C3-C8), arilo (C6-C14), aril (C6-C14) alquilo (C1-C5) o acilo (C1-C6), así como las formas tautómeras, enantiómeras, diastereoisómeras y epímeras y las sales farmacéuticamente aceptables,

para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la arritmia cardíaca, el infarto de miocardio, la hipertrofia cardíaca que induce una insuficiencia cardíaca, o los accidentes cerebrovasculares.

Descripción detallada de la invención

Por "ciclo de m miembros en el anillo formado por R5 y R6", se entiende en particular un ciclo saturado tal como un grupo ciclohexilo, piperidinilo o tetrahidropirranilo.

Por "grupo policíclico formado por R5 y R6", se entiende un grupo policíclico carbonado opcionalmente sustituido y, en particular, un resto de esteroide.

Un grupo particular de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que R5 es hidrógeno.

Otro grupo particular de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que R5 y R6 forman con el átomo de carbono al que están unidos un ciclo de m miembros en el anillo, (m comprendido entre 3 y 8) que comprende o no comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O, S y que puede estar sustituido con uno o más de los grupos siguientes:

alquilo (C1-C5), amino, hidroxilo, alquilamino (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), arilo (C6-C14), aril (C6-C14)-alcoxi (C1-C5),

o forman con el átomo de carbono un resto policíclico C10-C30 no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo.

Otro grupo particular de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que R5 y R6 se eligen de modo independiente de entre los grupos:

alquilo (C1-C20) no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo.

La invención se refiere igualmente a las formas tautómeras, a los enantiómeros, diastereoisómeros, epímeros y a las sales orgánicas o inorgánicas de los compuestos de fórmula general (I).

Los compuestos de la invención de fórmula (I) tal y como se han definido anteriormente que poseen una función suficientemente ácida o una función suficientemente básica o ambas, pueden incluir las sales correspondientes de un ácido orgánico o inorgánico o de una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptables.

En particular, los compuestos de fórmula general (I) poseen átomos de nitrógeno básicos que pueden formar monosales o disales con ácidos orgánicos o inorgánicos.

Preferentemente, el compuesto de acuerdo con la invención está en forma de clorhidrato.

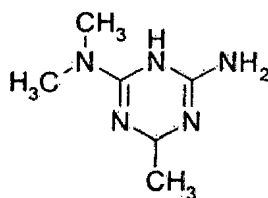
Preferentemente, R6 es un grupo alquilo (C1-C20), especialmente un grupo metilo.

Preferentemente, R1 y/o R2 representa o representan un grupo alquilo (C1-C20), especialmente un grupo metilo.

Preferentemente, R3 y/o R4 representa o representan un átomo de hidrógeno.

Preferentemente, R1 y R2 son un grupo metilo y R3 y R4 representan un hidrógeno.

Entre los compuestos de fórmula (I) preferidos, se puede citar especialmente el compuesto E 008 de fórmula (Ia):



(Ia)

así como sus formas tautómeras, enantiómeras, diastereoisómeras y epímeras y/o sales farmacéuticamente aceptables.

En un modo de realización preferente de la invención, el compuesto de fórmula general (I) es la (+) 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina o el clorhidrato de la misma.

En un modo de realización preferente de la invención, el compuesto de fórmula general (I) es la (-) 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina o el clorhidrato de la misma.

La invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal y como se ha definido anteriormente para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la arritmia cardíaca, el infarto de miocardio, la hipertrofia cardíaca que induce una insuficiencia cardíaca, o los accidentes cerebrovasculares. Como ejemplos de cardiopatías, se pueden citar especialmente la arritmia cardíaca, el infarto de miocardio o la crisis cardíaca.

De acuerdo con la presente invención, los radicales "alquilo" representan radicales hidrocarbonados saturados, de cadena lineal o ramificada, con de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente con de 1 a 5 átomos de carbono. Se puede citar especialmente, cuando son lineales, los radicales metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, hexadecilo, y octadecilo. Se puede citar especialmente, cuando son ramificados o sustituidos con uno o más radicales alquilo, los radicales isopropilo, terc-butilo, 2-etilhexilo, 2-metilbutilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo o 3-metilheptilo.

Los radicales "alcoxi" de acuerdo con la presente invención son radicales de fórmula -O-Alquilo, en los que el alquilo se define como anteriormente.

"Alquilio" designa un grupo alquil-S-, en el que el grupo alquilo se define como anteriormente.

"Alquilamino" designa un grupo alquil-NH-, en el que el grupo alquilo se define como anteriormente.

Entre los átomos de halógeno, se citan más en particular los átomos de flúor, de cloro, de brome y de yodo.

Los radicales "alquenilos" representan radicales hidrocarbonados, de cadena recta o lineal, y comprenden una o más insaturaciones etilénicas. Entre los radicales alquenilos, se pueden citar especialmente el radical alilo o el vinilo.

Los radicales "alquililos" representan radicales hidrocarbonados, de cadena recta o lineal, y comprenden una o más insaturaciones acetilénicas. Entre los radicales alquililos, se puede citar especialmente el radical acetileno.

El radical "cicloalquilo" es un radical hidrocarbonado mono-, bi- o tri-cíclico saturado o parcialmente insaturado, no aromático, con de 3 a 10 átomos de carbono, tal como especialmente el ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo o adamantilo, así como los ciclos correspondientes que contienen una o más insaturaciones.

Los radicales "heterocicloalquilos" designan los sistemas mono- o bicíclicos, saturados o parcialmente insaturados, no aromáticos, con de 3 a 8 átomos de carbono, que comprenden uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S.

"Ariilo" designa un sistema aromático hidrocarbonado, mono o bicíclico con de 6 a 10 átomos de carbono. Entre los radicales ariilo, se pueden citar especialmente el radical fenilo o el naftilo, más en particular sustituido con al menos un átomo de halógeno.

Los radicales "arilalquilo" o "aralquilo" son radicales aril-alquil-, en los que los grupos ariilo y alquilo se definen como anteriormente. Entre los radicales arilalquilo, se pueden citar especialmente el radical bencilo o el fenetilo.

"Ariloxi" designa un grupo aril-O-, en el que el grupo ariilo se define como anteriormente.

"Ariilalcoxi" designa un grupo aril-alcoxi-, en el que los grupos ariilo y alcoxi se definen como anteriormente.

Los radicales "heteroarilo" designan los sistemas aromáticos que comprenden uno o más heteroátomos seleccionados entre el nitrógeno, el oxígeno o el azufre, mono- o bicíclicos, con de 5 a 10 átomos de carbono. Entre los radicales heteroarilo, se pueden citar el pirazinilo, el tienilo, el oxazolilo, el furazanilo, el pirrolilo, el 1,2,4-tiadiazolilo, el naftiridinilo, el piridazinilo, el quinoxalinilo, el ftalazinilo, el imidazo[1,2-a]piridina, el imidazo[2,1-b]tiazolilo, el cinolinilo, el triazinilo, el benzofurazanilo, el azaindolilo, el bencimidazolilo, el benzotienilo, el tienopiridilo, el tienopirimidinilo, el pirrolopiridilo, el imidazopiridilo, el benzoazaindol, el 1,2,4-triazinilo, el benzotiazolilo, el furanilo, el imidazolilo, el indolilo, el triazolilo, el tetrazolilo, el indolizínilo, el isoxazolilo, el isoquinolinilo, el isotiazolilo, el oxadiazolilo, el pirazinilo, el piridazinilo, el pirazolilo, el piridilo, el pirimidinilo, el purinilo, el quinazolinilo, el quinolinilo, el isoquinolilo, el 1,3,4-tiadiazolilo, el tiazolilo, el triazinilo, el isotiazolilo, el carbazolilo, así como los grupos correspondientes resultantes de la fusión entre ellos o con el núcleo de fenilo.

"Carboxialquilo" designa un grupo HOOC-alquil-, en el que el grupo alquilo se define como anteriormente. Como ejemplo de grupos carboxialquilo, se puede citar especialmente el carboximetilo o el carboxietilo.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" hace referencia a las sales de adición de ácido relativamente no tóxicas, inorgánicas y orgánicas, y a las sales de adición de base, de los compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos. En particular, las sales de adición de ácido se pueden preparar haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma purificada con un ácido orgánico o inorgánico y aislando la sal así formada. Entre los ejemplos de sales de adición de ácido se encuentran las sales bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptanato, lactobionato, sulfamato, malonato, salicilato, propionato, metileno-bis-b-hidroxinaftoato, ácido genticónico, isetionato, di-p-toluitartrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenesulfonato, ciclohexil sulfamato y quinatoslaurilsulfonato, y análogos (Véase por ejemplo S.M. Berge y al. "Pharmaceutical Salts" *J. Pharm. Sci.*, 66:p.1-19 (1977)). Las sales de adición de ácido se pueden preparar también haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma ácida con una base orgánica o inorgánica y aislando la sal así formada. Las sales de adición de ácido comprenden las sales aminadas y metálicas. Las sales metálicas adaptadas comprenden las sales de sodio, potasio, calcio, bario, zinc, magnesio y aluminio. Se prefieren las sales de sodio y de potasio. Las sales de adición de base inorgánicas adaptadas se preparan a partir de bases metálicas que comprenden hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de zinc. Las sales de adición de base aminadas adaptadas se preparan a partir de aminas que tienen una alcalinidad suficiente para formar una sal estable, y preferentemente comprenden las aminas que se usan frecuentemente en la química médica debido a su escasa toxicidad y a su aceptabilidad para el uso médico: amoníaco, etilendiamina, N-metilglucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencil-fenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, trietilamina, dibencilamina, efenamina, dehidroabietilamina, N-etilpiperidina, bencilamina, tetra-metilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, aminoácidos básicos, por ejemplo lisina y arginina, y diciclohexilamina, y análogos.

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar mediante la aplicación o la adaptación de cualquier método conocido en sí de y/o al alcance del experto en la materia, especialmente los descritos por Larock en *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Pub., 1989, o mediante la aplicación o la adaptación de los procedimientos descritos en el documento EP 1 250 328.

Los compuestos farmacéuticos de acuerdo con la invención pueden estar presentes en formas destinadas a la administración por vía parenteral, oral, rectal, permucosa o percutánea.

5 Las composiciones farmacéuticas que incluyen estos compuestos de fórmula (I) estarán presentes, por tanto, en forma de soluciones para infusión o de suspensiones inyectables o frascos multidosis, en forma de comprimidos sencillos o recubiertos, de grageas, de cápsulas, de cápsulas de gelatina, de píldoras, de sellos, de polvos, de supositorios o de cápsulas rectales, de soluciones o de suspensiones, para uso percutáneo en un disolvente polar, para uso por vía permucosa.

10 Los excipientes adecuados para tales administraciones son los derivados de la celulosa o de la celulosa microcristalina, los carbonatos alcalinotérreos, el fosfato de magnesio, los almidones, los almidones modificados, la lactosa para las formas sólidas.

15 Para uso rectal, la manteca de cacao o los estearatos de polietilenglicol son los excipientes preferidos.

Para uso parenteral, el agua, las soluciones para infusión acuosas, el suero fisiológico, las soluciones para infusión isotónicas son los vehículos usados más comúnmente.

20 La posología puede variar dentro de amplios límites (0,5 mg a 1000 mg) en función de la indicación terapéutica y de la vía de administración, así como de la edad y del peso del sujeto.

En el contexto de la invención, el término "tratamiento" designa el tratamiento preventivo, terapéutico, paliativo, así como la atención inmediata de los pacientes, la reducción del sufrimiento, la mejora de la duración de la vida, la mejora de la calidad de la vida, o la ralentización de la progresión de la enfermedad.

Figuras

30 La figura 1 representa las células mitocondriales no tratadas (testigo), o tratadas con la metformina o el E 008, incubadas con la sonda fluorescente éster metílico de la tetrametilrodamina (TMRM) y observadas en el microscopio confocal: antes del tratamiento (basal), después de 60 min de isquemia (Isq 60'), después de 90 min de reperusión (Reperf 90') y después de 120 min de reperusión (Reperf 120') (Figura 1).

35 La figura 2 representa la dimensión del infarto relacionada con la dimensión de la zona de riesgo en función del tratamiento administrado a conejos en el modelo de infarto de miocardio.

Los ejemplos que siguen a continuación se proporcionan para ilustrar la invención y no deben ser considerados en ningún caso como una limitación del alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Evaluación del efecto protector del E 008 sobre los daños vasculares inducidos por una isquemia/reperusión

45 El objetivo de este estudio es evaluar el efecto protector del compuesto E 008 sobre los daños vasculares inducidos por una isquemia/reperusión, midiendo el efecto del E 008 sobre la pérdida del potencial de la membrana mitocondrial inducida por una isquemia/reperusión.

Material y métodos

Cultivo celular

Se usó la línea de células endoteliales microvasculares dérmicas humanas inmortalizadas HMEC-1.

Tratamiento

Las células se trataron según el esquema siguiente:

- grupo del testigo: sin tratamiento, seguido de una isquemia de 60 min y una reperusión de 120 min.
- 60 - grupo de la metformina: incubación con la metformina a una concentración de 10 mM durante 30 min, seguida de una isquemia de 60 min y una reperusión de 120 min.
- grupo del E 008: incubación con el compuesto E 008 a una concentración de 10 mM durante 30 min seguida de una isquemia de 60 min y una reperusión de 120 min.

65

Medición del potencial de la membrana mitocondrial

A fin de medir el potencial mitocondrial, se incubaron las células, durante toda la duración del tratamiento anterior, con la sonda fluorescente éster metílico de la tetrametilrodamina (TMRM) a una concentración de 30 nM.

Se analizaron en el microscopio confocal antes del tratamiento, después de 60 min de isquemia, después de 90 min de reperfusión y después de 120 min de reperfusión (Figura 1).

Resultados

En el grupo del testigo, al igual que en los grupos tratados, el periodo de isquemia no modificó el potencial de la membrana mitocondrial.

En cambio, la reperfusión de 90 min generó una pérdida importante del potencial de la membrana mitocondrial en el grupo del testigo. El potencial de la membrana desapareció, incluso, al cabo de 120 min de reperfusión, lo que implica que las células están muertas.

Por el contrario, las células tratadas con la metformina y el E 008 vieron el potencial de su membrana mitocondrial protegido de los daños inducidos por la reperfusión. EL E 008 presenta incluso un mejor efecto protector contra la pérdida de potencial de la membrana que la metformina.

EL E 008 presenta, por tanto, un efecto de protección celular después de una isquemia y una reperfusión. En particular, este compuesto reduce la pérdida del potencial de la membrana mitocondrial inducida por una isquemia. Este efecto observado podría ser debido al efecto inhibidor del E 008 sobre los poros de permeabilidad transitoria mitocondrial (MPPT), que reduce la apertura de los MPPT. Estos resultados muestran que el E 008 podría contribuir a la protección cardíaca y renal después de una fase de isquemia.

Ejemplo 2: Reducción de la dimensión del infarto con el E 008 en un modelo de infarto de miocardio en conejos

Protocolo:Preparación quirúrgica:

El estudio se ajusta a la "Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio" publicada por el Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos (Publicación NIH N° 85-23, revisada en 1996).

Se anestesiaron conejos albinos de Nueva Zelanda machos que pesaban entre 2,2 y 2,5 kg mediante inyección intramuscular de xilacina (5 mg/kg) y quetamina (50 mg/kg). Se mantuvo una perfusión intravenosa de una mezcla de xilacina (de 20 a 50 µg/kg/min) y de quetamina (de 40 a 100 µg/kg/min) a lo largo de todo el experimento. Después de una incisión cervical mediana, se realizó una traqueotomía y los animales estuvieron ventilados al aire ambiente. Se insertó una cánula en la vena yugular interna derecha para la administración de medicamentos y de fluidos y en la arteria carótida izquierda para la medición de la presión sanguínea. Después de una administración en un bolo intravenoso de fentanilo (10 mg/kg), se realizó una toracotomía izquierda al nivel del cuarto espacio intercostal izquierdo. Se abrió el pericardio y se expuso el corazón. Se pasó un hilo de sutura 3.0 unido a una pequeña aguja curvada alrededor de una rama marginal de la arteria coronaria circunfleja izquierda. Se pasaron ambos extremos del hilo a través de un pequeño tubo de vinilo para formar un lazo que podía ser estrechado para ocluir la arteria y aflojado para reperfundirla. La temperatura corporal se monitorizó mediante un termómetro intraperitoneal y se mantuvo constante gracias a un bloque calefactor. La frecuencia cardíaca y la presión arterial se monitorizaron de modo continuo sobre un registrador Gould (Gould Inc., Cleveland, OH).

Tras el procedimiento quirúrgico, se observó un periodo de estabilización de 15 minutos.

Protocolo de tratamiento:

Los conejos se dividen aleatoriamente en 4 grupos. Todos los animales se someten a una oclusión prolongada de 30 minutos de la arteria coronaria, seguida de 4 horas de reperfusión. Cinco minutos antes de la reperfusión, los conejos reciben una inyección intravenosa de uno de los siguientes:

- un vehículo (volumen correspondiente a la dosis 1 o 2 del E 008) (Control, C),
- E 008 a la dosis 1,
- E 008 a la dosis 2,
- de la ciclosporina A (CsA) a 10 mg/kg.

El tamaño de la muestra es de 8 a 10 animales por grupo. En estos grupos, se recogen los corazones al final del periodo de 4 horas de reperfusión para la evaluación posterior de la dimensión del infarto.

Determinación de la zona de riesgo y de la dimensión del infarto

- 5 Al final de las 4 horas de reperfusión, la arteria coronaria se reocluyó brevemente y se inyectaron por vía intravenosa 0,5 mg/kg de pigmento azul Uniparse (Ciba-Geigy®, Hawthorne NY) para delimitar la zona de riesgo *in vivo*. Con esta técnica, el miocardio anteriormente no isquémico aparecía azul, mientras que el miocardio anteriormente isquémico (zona de riesgo) permanecía sin teñir.
- 10 Después, los conejos anestesiados se sacrificaron con una inyección intravenosa de pentobarbital. El corazón se extirpó y se cortó en rodajas transversales de 5 a 6 mm de grosor, paralelas al surco auriculoventricular. Después de haber retirado el tejido del ventrículo derecho, se pesó cada rodaja. La superficie basal de cada rodaja se fotografió para la medición posterior de la zona de riesgo. Después, cada rodaja se incubó durante 15 minutos en una solución
- 15 al 1 % de cloruro de trifeniltetrazolio a 37 °C para diferenciar las zonas miocárdicas infartadas (pálidas) y las viables (rojo ladrillo). Después, las rodajas se volvieron a fotografiar. Se trazaron proyecciones alargadas de estas rodajas para determinar los límites de la zona de riesgo (AR) y de la zona de necrosis (AN). La extensión de estas zonas de riesgo y de necrosis se cuantificó mediante planimetría computerizada y se corrigió con respecto al peso de las rodajas de tejido. Los pesos totales de la zona de riesgo y de la zona de necrosis se calcularon a continuación y se expresaron en gramos y en porcentaje del ventrículo izquierdo total (LV) y del peso de la zona de riesgo,
- 20 respectivamente. Se excluyeron del estudio los corazones para los cuales la región de riesgo no superaba el 10 % del peso del ventrículo izquierdo. La evaluación de la dimensión del infarto se realizó en modo oculto.

Resultados:

- 25 Los resultados se presentan en la tabla siguiente en forma de valor medio sobre todos los animales de un grupo, representando la cifra entre paréntesis la extensión de los valores medidos para los diferentes animales.

AR: zona de riesgo

AN: zona necrosada

LV: ventrículo izquierdo

30

	AR (g)	AN (g)	AR/LV (%)	AN/AR (%)	AN/LV (%)
Control	0,79 (± 0,32)	0,34 (± 0,23)	29,8 (± 12,6)	38,8 (± 18,2)	12,8 (± 8,4)
E 008 1 mg/kg	0,87 (± 0,23)	0,31 (± 0,15)	34,5 (± 7,3)	33,9 (± 12,2)	11,8 (± 5)
E 008 5 mg/kg	0,73 (± 0,17)	0,21 (± 0,09)	28,5 (± 8,5)	29,4 (± 10,3)	8,3 (± 3,7)
CsA	0,76 (± 0,26)	0,22 (± 0,16)	30 (± 7,8)	27,3 (± 11,7)	8,5 (± 5,4)

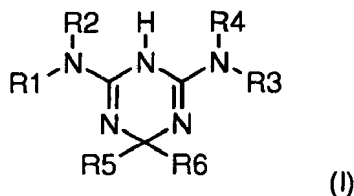
Los resultados se representan también en la figura 2.

- 35 El compuesto E 008 permite una reducción significativa de la dimensión del infarto con respecto al control. La dosis de 5 mg/kg permite incluso una reducción de la dimensión del infarto con relación a la ciclosporina A. Así, una dosis de 5 mg/kg proporciona una protección significativa en este modelo de infarto de miocardio.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):

5



en la que:

10 R1, R2, R3, y R4 se eligen de modo independiente de entre los grupos:

- H,
- alquilo (C1-C20) no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), cicloalquilo (C3-C8), alqueno (C2-C20) no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquino (C2-C20) no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5),
- cicloalquilo (C3-C8) no sustituido o sustituido con alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5),
- heterocicloalquilo (C3-C8) que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O, S, no sustituido o sustituido con alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5),
- aril (C6-C14) alquilo (C1-C20) no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- arilo (C6-C14) no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- heteroarilo (C1-C13) que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O, S, no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,

30 R1 y R2, por un lado, y R3 y R4, por otro lado, pudiendo formar con el átomo de nitrógeno un ciclo de n miembros en el anillo (n comprendido entre 3 y 8) que comprende o no comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O, S y que puede estar sustituido con uno o más de los grupos siguientes: amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,

R5 y R6 se eligen de modo independiente de entre los grupos:

- H,
- alquilo (C1-C20) no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- alqueno (C2-C20) no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- alquino (C2-C20) no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- cicloalquilo (C3-C8) no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), arilo (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- heterocicloalquilo (C3-C8) que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O, S, no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- arilo (C6-C14) no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- heteroarilo (C1-C13) que tiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O, S, no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,

- aril (C6-C14) alquilo (C1-C5) no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,

R5 y R6 pudiendo formar con el átomo de carbono al que están unidos un ciclo de m miembros en el anillo (m comprendido entre 3 y 8) que comprende o no comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O, S y que puede estar sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,

o pudiendo formar con el átomo de carbono un resto policíclico C10-C30 no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,

R5 y R6 pudiendo representar también conjuntamente el grupo =O o =S,

pudiendo estar sustituido el átomo de nitrógeno de un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo con un grupo alquilo (C1-C5), cicloalquilo (C3-C8), arilo (C6-C14), aril (C6-C14) alquilo (C1-C5) o acilo (C1-C6),

o una de sus formas tautómeras, enantiómeras, diastereoisómeras y epímeras y sales farmacéuticamente aceptables,

para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la arritmia cardíaca, el infarto de miocardio, la hipertrofia cardíaca que induce una insuficiencia cardíaca, o los accidentes cerebrovasculares.

2. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R5 es hidrógeno.

3. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R5 y R6:

- forman con el átomo de carbono al que están unidos un ciclo de m miembros en el anillo (m comprendido entre 3 y 8), que comprende o no comprende uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O, S y que puede estar sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,

- o forman con el átomo de carbono un resto policíclico C10-C30 no sustituido o sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo.

4. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R5 es un grupo alquilo (C1-C20) sustituido con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo.

5. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R5 y R6 se seleccionan de entre grupos alquilo (C1-C20) no sustituidos o sustituidos con amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo.

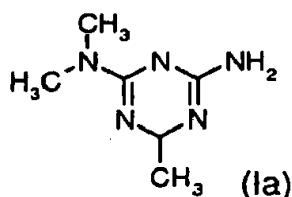
6. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R6 es un grupo alquilo (C1-C20).

7. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R6 es un grupo metilo.

8. Compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R1 y/o R2 representa o representan un grupo alquilo (C1-C20), preferentemente R1 y R2 representan un grupo metilo.

9. Compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R3 y/o R4 representa o representan un átomo de hidrógeno.

10. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) es el compuesto de fórmula (Ia):



así como sus formas tautómeras, enantiómeras y epímeras y/o sales farmacéuticamente aceptables.

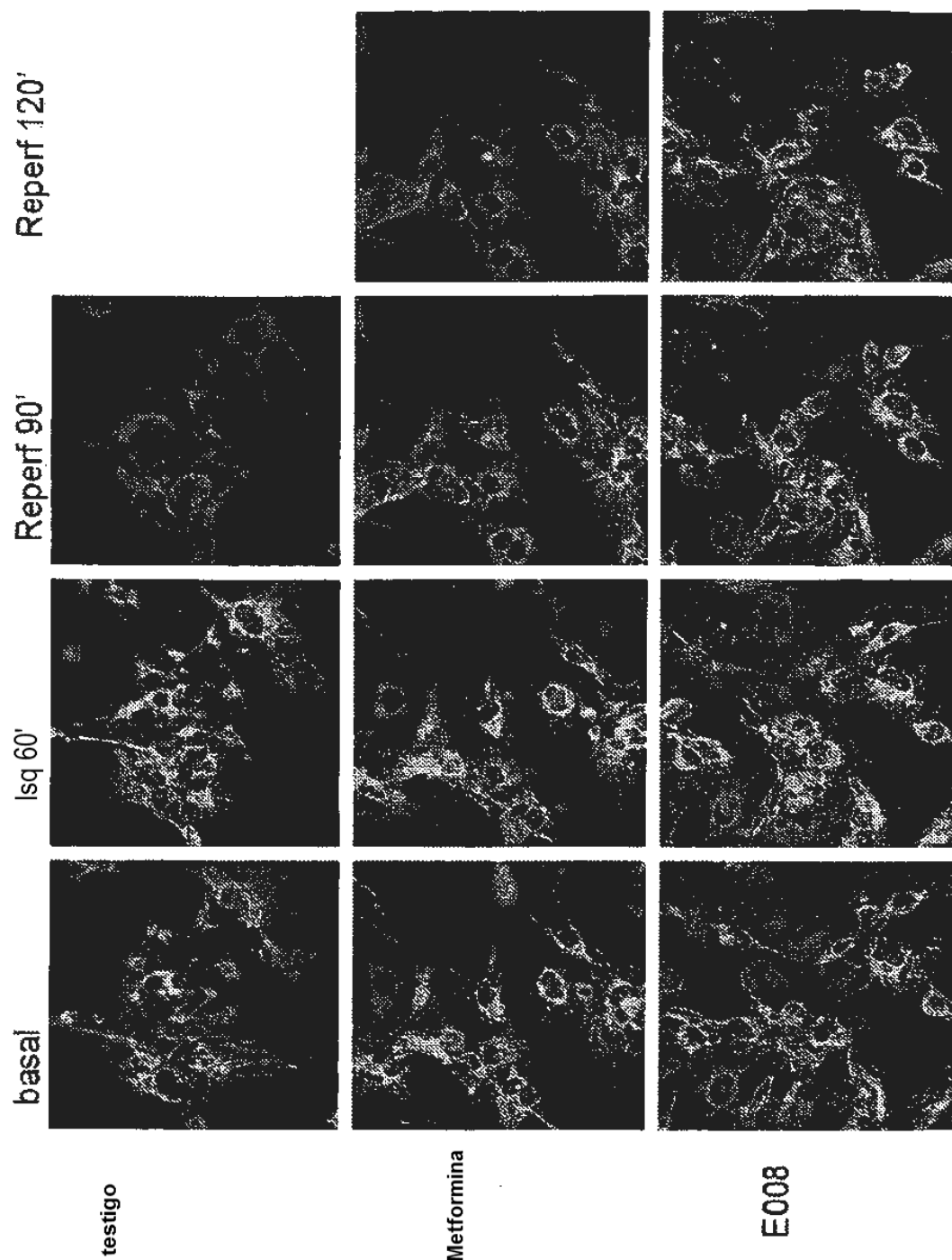


FIG 1

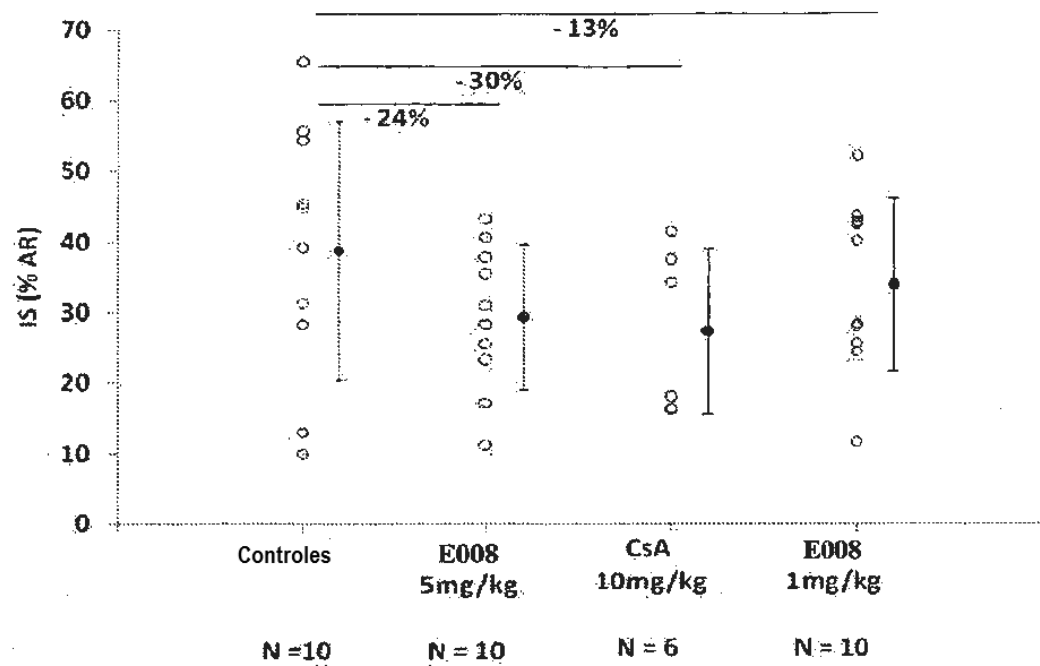


FIG. 2