

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 898**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74	(2006.01) C07D 487/08	(2006.01)
C07D 233/88	(2006.01) C07C 281/06	(2006.01)
C07D 239/42	(2006.01) A61K 31/175	(2006.01)
C07D 241/20	(2006.01) A61P 29/00	(2006.01)
C07D 241/24	(2006.01)	
C07D 265/36	(2006.01)	
C07D 333/36	(2006.01)	
C07D 401/04	(2006.01)	
C07D 409/06	(2006.01)	
C07D 417/04	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.05.2009 E 09754868 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2300430**

54 Título: **Derivado de benceno o tiofeno y su uso como inhibidor de la enzima VAP-1**

30 Prioridad:

30.05.2008 JP 2008143197

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

24.11.2015

73 Titular/es:

**R-TECH UENO, LTD. (100.0%)
1-7, Uchisaiwai-cho, 1-chome
Chiyoda-ku, Tokyo 100-0011, JP**

72 Inventor/es:

**MATSUKAWA, TATSUYA;
MASUZAKI, KAZUHIRO;
KAWASAKI, AKIKO;
AKASAKA, AKIKO y
KAWAI, YOSUKE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 551 898 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

Derivado de benceno o tiofeno y su uso como inhibidor de la enzima VAP-1

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a 2-(4-{2-[5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridina-2-il]etil}fenil)acetohidrazida (de aquí en adelante también denominado compuesto (I)) y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de aquí en adelante algunas veces colectivamente denominados como el compuesto de la presente invención). Además, la presente invención se refiere a un inhibidor de la proteína 1 de adhesión vascular, un agente farmacéutico para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad asociada con la proteína 1 de adhesión vascular, y similares, los cuales comprenden el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo.

Antecedentes de la invención

La proteína 1 de adhesión vascular (de aquí en adelante abreviada como VAP-1) es una amino-oxidasas (amino-oxidasas sensible a la semicarbazida, SSAO) que existe abundantemente en el plasma de ser humano, la cual muestra una expresión notablemente incrementada en el endotelio vascular y el músculo liso vascular en la lesión inflamatoria. Aunque el papel fisiológico de la enzima VAP-1 no ha sido elucidado hasta recientemente, el gen de la enzima VAP-1 fue clonado en 1998, y se informó que la enzima VAP-1 era una proteína de la membrana la cual, como una molécula de adhesión, controla el movimiento y la migración de los linfocitos y las células NK bajo el control de expresión de las citoquinas inflamatorias. Aunque la amina que es el sustrato es desconocida, se considera que es la metilamina producida en cualquier parte del cuerpo vivo. También se sabe que el peróxido de hidrógeno y un aldehído producidos debido a la actividad intramolecular de la amino-oxidasas son factores importantes para la actividad de adhesión.

Informes recientes han demostrado que la actividad de la enzima VAP-1 en el plasma aumenta tanto en pacientes diabéticos del tipo I como del tipo II, y el aumento es particularmente notable en pacientes diabéticos afectados con complicaciones de retinopatía (véanse los documentos no patentes 1 y 2).

Además, se ha informado que la enzima VAP-1 está relacionada con las siguientes enfermedades (1) - (6): (1) cirrosis, hipertensión esencial estabilizada, diabetes, arteriosclerosis (véanse el documento de patente 1 y el documento de patente 2); (2) lesión endotelial (en diabetes, arteriosclerosis e hipertensión), enfermedad cardiovascular relacionada con la diabetes o la uremia, dolor relacionado con gota y artritis, retinopatía (en pacientes diabéticos) (véase el documento de patente 3); (3) enfermedad o síntoma inflamatorio (de tejido de enlace) (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y osteoartritis o enfermedad degenerativa de las articulaciones, síndrome de Reiter, síndrome de Sjogren, síndrome de Behcet, policondritis recidivante, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, esclerosis sistémica, fascitis eosinófila, polimiositis, dermatomiositis, polimialgia reumática, vasculitis, artritis temporal, poliarteritis nudosa, granulomatosis de Wegener, enfermedades mixtas del tejido conjuntivo y artritis reumatoide juvenil); enfermedad o síntoma inflamatorio del tracto gastrointestinal [enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable (colon espástico), fibrosis del hígado, inflamación (estomatitis) de la membrana de la mucosa oral y estomatitis aftosa recurrente]; enfermedad o síntoma inflamatorio del sistema nervioso central (esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, y lesión por isquemia reperusión relacionada con ictus isquémico); enfermedad pulmonar o síntoma inflamatorio (asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedades pulmonares crónicas obliterantes); enfermedad (crónica) o síntoma inflamatorio de la piel (psoriasis, lesión alérgica, liquen plano, pitiriasis rosada, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, pitiriasis rubra pilaris); enfermedad relacionada con el metabolismo de los carbohidratos (diabetes y complicaciones derivadas de la diabetes) que incluye la enfermedad de los microvasos sanguíneos y de los vasos sanguíneos grandes (arteriosclerosis, retinopatía vascular, retinopatía, nefropatía, síndrome nefrótico y neuropatía (neuropatía múltiple, mononeuropatía y mononeuropatía autónoma), úlcera de los pies, problema articular y aumento del riesgo de infección); enfermedad relacionada con la anomalía en la diferenciación o la función de los adipocitos o la función de las células del músculo liso (arteriosclerosis y obesidad); enfermedad vascular [aterosclerosis, enfermedad no aterosclerótica, enfermedades cardíacas isquémicas, incluyendo infarto de miocardio y obstrucción arterial periférica, enfermedad de Raynaud y fenómeno de Raynaud, tromboangiitis obliterante (enfermedad de Buerger)]; artritis crónica; enfermedad inflamatoria de los intestinos; enfermedad de la piel (véanse el documento de patente 4, el documento de patente 5 y el documento de patente 6); (4) diabetes (véanse el documento de patente 7); (5) complicaciones mediadas por SSAO [diabetes (diabetes dependiente de la insulina (IDDM) y diabetes no dependiente de la insulina (NIDDM)) y complicaciones vasculares (ataque cardíaco, angina de pecho, apoplejía, amputación, ceguera y fallo renal)] (véase el documento de patente 8); (6) enfermedad vascular hiperpermeable [degeneración macular por la edad, degeneración macular disciforme por la edad, edema macular cistoide, edema palpebral, edema de la retina, retinopatía diabética, coriorretinopatía, maculopatía neovascular, glaucoma neovascular, uveítis, iritis, vasculitis retinal, endoftalmítis, panoftalmítis, oftalmía metastásica, coroiditis, epitelitis pigmentaria retiniana, conjuntivitis, ciclitis, escleritis, episcleritis, neuritis óptica, neuritis óptica retrobulbar, queratitis, blefaritis, desprendimiento de retina exudativo, úlcera de córnea, úlcera de conjuntiva, queratitis numular crónica, queratitis de Thygeson, úlcera progresiva de Mooren, enfermedad inflamatoria ocular causada por una infección vírica o bacteriana, y por operación oftálmica, enfermedad inflamatoria ocular causada por una lesión física al ojo, síntomas causados por una enfermedad inflamatoria ocular que incluye picazón, destellos, edema y

úlceras, eritema, eritema exudativo multiforme, eritema nudoso, eritema nudoso anular, escleredema, dermatitis, edema angioneurótico, edema laríngeo, edema glótico, laringitis subglótica, bronquitis, rinitis, faringitis, sinusitis y laringitis u otitis media] (véase el documento de patente 9); y similares.

5 El documento de patente 9, el documento de patente 10, el documento de patente 11 y el documento de patente 12 describen derivados de tiazol que tienen estructuras específicas y que pueden usarse para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad asociada con la enzima VAP-1 tal como edema macular, enfermedad vascular hiperpermeable y similares.

10 El documento de patente 9, el documento de patente 10 y el documento de patente 12 describen un derivado de tiazol que conceptualmente contiene un grupo hidrazino o un grupo hidrazinocarbonilo en el extremo molecular. Sin embargo, no describen el nuevo compuesto especificado mediante la presente invención.

Lista de citas

Documentos de patente

Documento de patente 1: JP-A-61-239891

Documento de patente 2: Patente de E.UU. No. 4.888.283

15 Documento de patente 3: WO 1993/23023

Documento de patente 4: WO 2002/02090

Documento de patente 5: WO 2002/02541

Documento de patente 6: Patente de E.UU. 2002/0173521 A

Documento de patente 7: WO 2002/38152

20 Documento de patente 8: WO 2002/38153

Documento de patente 9: WO 2004/087138

Documento de patente 10: WO 2004/067521

Documento de patente 11: WO 2006/011631

Documento de patente 12: WO 2006/028269

25 Documentos no patentes

Documento no patente 1: Diabetologia, 42 (1999) 233-237

Documento no patente 2: Diabetes Medicine, 16 (1999) 514-521

Sumario de la invención

Problemas a ser resueltos por la invención

30 La presente invención pretende proporcionar un nuevo derivado de benceno o tiofeno útil como un agente inhibidor de la enzima VAP-1, un agente farmacéutico para la profilaxis o tratamiento de enfermedades asociadas con la enzima VAP-1, y similares.

35 Como resultado de amplios estudios, los presentes inventores han encontrado que un derivado de benceno o tiofeno que tenga un grupo funcional específico (grupo hidrazinocarbonilo) en el extremo molecular tiene un efecto inhibidor de la enzima VAP-1 superior, tiene una selectividad enzimática superior y puede eliminar los efectos secundarios implicados, y realizaron más estudios, los cuales dieron lugar a la finalización de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención es como sigue.

(1) Un compuesto el cual es 2-(4-{2-[5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil}fenil)acetohidrazida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 (2) El compuesto del apartado (1) anteriormente mencionado, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso como un agente farmacéutico.

(3) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto del apartado (1) anteriormente mencionado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo.

(4) Un agente farmacéutico para usar en la profilaxis o tratamiento de una enfermedad asociada con la enzima VAP-1, el cual comprende el compuesto del apartado (1) anteriormente mencionado o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo, donde la enfermedad asociada con la enzima VAP-1 anteriormente mencionada es edema macular (edema macular diabético y no diabético), degeneración macular por la edad, degeneración macular disciforme por la edad, edema macular cistoide, edema palpebral, edema de la retina, retinopatía diabética, coriorretinopatía, maculopatía neovascular, glaucoma neovascular, uveitis, iritis, vasculitis retinal, endoftalmítis, panoftalmítis, oftalmia metastásica, coroiditis, epitelitis pigmentaria retiniana, conjuntivitis, ciclitis, escleritis, episcleritis, neuritis óptica, neuritis óptica retrobular, queratitis, blefaritis, desprendimiento de retina exudativo, úlcera de córnea, úlcera de conjuntiva, queratitis numular crónica, queratitis de Thygeson, úlcera progresiva de Mooren, enfermedad inflamatoria ocular causada por infección bacteriana o vírica, y por operación oftálmica, enfermedad inflamatoria ocular causada por una lesión física al ojo, síntomas causados por enfermedad inflamatoria ocular que incluye picazón, destellos, edema y úlcera, eritema, eritema exudativo multiforme, eritema nudoso, eritema nudoso anular, escleredema, dermatitis (psoriasis, lesión alérgica, liquen plano, pitiriasis rosada, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, pitiriasis rubra pilaris), edema angioneurótico, edema laríngeo, edema glótico, laringitis subglótica, bronquitis, rinitis, faringitis, sinusitis y laringitis u otitis media, cirrosis, hipertensión esencial estabilizada, diabetes, arteriosclerosis, lesión endotelial (en diabetes, arteriosclerosis e hipertensión), enfermedad cardiovascular relacionada con la diabetes o la uremia, dolor relacionado con gota y artritis, enfermedad o síntoma inflamatorio de tejido de enlace (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y osteoartritis o enfermedad degenerativa de las articulaciones, Síndrome de Reiter, síndrome de Sjogren, síndrome de Behcet, policondritis recidivante, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, escleritis sistémica, fascitis eosinófila, polimiositis, dermatomiositis, polimialgia reumática, vasculitis, artritis temporal, poliarteritis nudosa, granulomatosis de Wegener, enfermedades mixtas del tejido conjuntivo y artritis reumatoide juvenil), enfermedad o síntoma inflamatorio del tracto gastrointestinal [enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable (colon espástico), fibrosis del hígado, inflamación de la membrana de la mucosa oral (estomatitis y estomatitis aftosa recurrente)], enfermedad o síntoma inflamatorio del sistema nervioso central (escleritis múltiple, enfermedad de Alzheimer, y lesión por isquemia reperusión relacionada con ictus isquémico), enfermedad pulmonar o síntoma inflamatorio (asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedades pulmonares crónicas obliterantes), enfermedad relacionada con el metabolismo de los carbohidratos (diabetes y complicaciones derivadas de la diabetes) que incluye la enfermedad de los microvasos sanguíneos y de los vasos sanguíneos grandes (arteriosclerosis, retinopatía, nefropatía, síndrome nefrótico y neuropatía (neuropatía múltiple, mononeuropatía y mononeuropatía autónoma), úlcera de los pies, problema articular y aumento del riesgo de infección), enfermedad relacionada con la anomalía en la diferenciación o la función de los adipocitos o la función de las células del músculo liso (arteriosclerosis y obesidad), enfermedad vascular [aterosclerosis por ateroma, enfermedad aterosclerótica no debida a ateroma, enfermedades cardíacas isquémicas, incluyendo infarto de miocardio y obstrucción arterial periférica, enfermedad de Raynaud y fenómeno de Raynaud, tromboangiitis obliterante (enfermedad de Buerger)], artritis crónica, enfermedad inflamatoria de los intestinos, o complicaciones mediadas por SSAO [diabetes (diabetes dependiente de la insulina (IDDM) y diabetes no dependiente de la insulina (NIDDM)) y complicaciones vasculares (ataque cardíaco, angina de pecho, apoplejía, amputación, ceguera y fallo renal)], enfermedad oftálmica asociada con hipoxia o isquemia [retinopatía del prematuro, vasculopatía coroidea polipoidal, proliferación angiomas retinal, oclusión de la arteria retinal, oclusión de la vena retinal, enfermedad de Coats, vitreoretinopatía exudativa familiar, enfermedad sin pulsos (enfermedad de Takayasu), enfermedad de Eales, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, retinopatía leucémica, síndrome de hiperviscosidad sanguínea, macroglobulinemia, retinopatía asociada a interferón, retinopatía hipertensiva, retinopatía por radiaciones, deficiencia de células madre del epitelio corneal], angiogenesis o cataratas.

(5) Uso del compuesto del apartado (1) anteriormente mencionado, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la producción de un agente farmacéutico para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad asociada con la enzima VAP-1, donde la enfermedad asociada con la enzima VAP-1 anteriormente mencionada es edema macular (edema macular diabético y no diabético), degeneración macular por la edad, degeneración macular disciforme por la edad, edema macular cistoide, edema palpebral, edema de la retina, retinopatía diabética, coriorretinopatía, maculopatía neovascular, glaucoma neovascular, uveitis, iritis, vasculitis retinal, endoftalmítis, panoftalmítis, oftalmia metastásica, coroiditis, epitelitis pigmentaria retiniana, conjuntivitis, ciclitis, escleritis, episcleritis, neuritis óptica, neuritis óptica retrobular, queratitis, blefaritis, desprendimiento de retina exudativo, úlcera de córnea, úlcera de conjuntiva, queratitis numular crónica, queratitis de Thygeson, úlcera progresiva de Mooren, enfermedad inflamatoria ocular causada por una infección vírica o bacteriana, y por operación oftálmica, enfermedad inflamatoria ocular causada por una lesión física al ojo, síntomas causados por una enfermedad inflamatoria ocular que incluye picazón, destellos, edema y úlcera, eritema, eritema exudativo multiforme, eritema nudoso, eritema nudoso anular, escleredema, dermatitis (psoriasis, lesión alérgica, liquen plano, pitiriasis rosada, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, pitiriasis rubra pilaris), edema angioneurótico, edema laríngeo, edema glótico, laringitis subglótica, bronquitis, rinitis, faringitis, sinusitis y laringitis u otitis media, cirrosis, hipertensión esencial estabilizada, diabetes, arteriosclerosis, lesión endotelial (en diabetes, arteriosclerosis e hipertensión), enfermedad cardiovascular relacionada con la diabetes o la uremia, dolor relacionado con gota y artritis, enfermedad o síntoma inflamatorio de tejido de enlace (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y osteoartritis o enfermedad degenerativa de las articulaciones, Síndrome de Reiter, síndrome de Sjogren, síndrome de Behcet, policondritis recidivante, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, escleritis sistémica, fascitis eosinófila, polimiositis, dermatomiositis, polimialgia reumática, vasculitis, artritis temporal, poliarteritis nudosa, granulomatosis

de Wegener, enfermedades mixtas del tejido conjuntivo y artritis reumatoide juvenil), enfermedad o síntoma inflamatorio del tracto gastrointestinal [enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable (colon espástico), fibrosis del hígado, inflamación de la membrana de la mucosa oral (estomatitis y estomatitis aftosa recurrente)], enfermedad o síntoma inflamatorio del sistema nervioso central (esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, y lesión por isquemia reperusión relacionada con ictus isquémico), enfermedad pulmonar o síntoma inflamatorio (asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedades pulmonares crónicas obliterantes), enfermedad relacionada con el metabolismo de los carbohidratos (diabetes y complicaciones derivadas de la diabetes) que incluye la enfermedad de los microvasos sanguíneos y de los vasos sanguíneos grandes (arteriosclerosis, retinopatía, nefropatía, síndrome nefrótico y neuropatía (neuropatía múltiple, mononeuropatía y neuropatía autónoma), úlcera de los pies, problema articular y aumento del riesgo de infección), enfermedad relacionada con la anomalía en la diferenciación o la función de los adipocitos o la función de las células del músculo liso (arteriosclerosis y obesidad), enfermedad vascular [aterosclerosis por ateroma, enfermedad aterosclerótica no debida a ateroma, enfermedades cardíacas isquémicas, incluyendo infarto de miocardio y obstrucción arterial periférica, enfermedad de Raynaud y fenómeno de Raynaud, tromboangiitis obliterante, (enfermedad de Buerger)], artritis crónica, enfermedad inflamatoria de los intestinos, o complicaciones mediadas por SSAO [diabetes (diabetes dependiente de la insulina (IDDM) y diabetes no dependiente de la insulina (NIDDM)) y complicaciones vasculares (ataque cardíaco, angina de pecho, apoplejía, amputación, ceguera y fallo renal)], enfermedad oftálmica asociada con hipoxia o isquemia [retinopatía del prematuro, vasculopatía coroidea polipoidal, proliferación angiomas retinal, oclusión de la arteria retinal, oclusión de la vena retinal, enfermedad de Coats, vitreoretinopatía exudativa familiar, enfermedad sin pulsos (enfermedad de Takayasu), enfermedad de Eales, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, retinopatía leucémica, síndrome de hiperviscosidad sanguínea, macroglobulinemia, retinopatía asociada a interferón, retinopatía hipertensiva, retinopatía por radiaciones, deficiencia de células madre del epitelio corneal], angiogenesis, o cataratas.

Efecto de la invención

El compuesto de la presente invención tiene una actividad inhibidora de la enzima VAP-1 superior y una selectividad enzimática superior, y por lo tanto, puede eliminar los efectos secundarios y similares los cuales son indeseables como producto farmacéutico. Por lo tanto, el compuesto es útil como un agente inhibidor de la enzima VAP-1, un agente farmacéutico para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad asociada con la enzima VAP-1 y similar.

Realización de la invención

El compuesto (I) también puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable. En la presente invención, la sal farmacéuticamente aceptable no está particularmente limitada en tanto y cuanto sea una sal farmacéuticamente aceptable en general no tóxica y pueden mencionarse una sal con una base inorgánica u orgánica, una sal de adición de ácidos y similares. Ejemplos de la sal con una base inorgánica u orgánica incluyen una sal de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio y similares), una sal de metal alcalino-térreo (por ejemplo, una sal de calcio, una sal de magnesio y similares), una sal de amonio, y una sal de amina (por ejemplo, una sal de trietilamina, una sal de N-bencil-N-metilamina y similares) y similares. Ejemplos de la sal de adición de ácidos incluyen sales derivadas de ácidos minerales (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido nítrico y ácido sulfúrico), y sales derivadas de ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido tartárico, ácido acético, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido succínico y ácido arilsulfónico (por ejemplo, ácido p-(toluenosulfónico)) y similares.

El compuesto de la presente invención puede usarse como un ingrediente activo de un agente farmacéutico para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad asociada con la enzima VAP-1, y similar.

La "enfermedad asociada con la proteína 1 de adhesión vascular (VAP-1)" es una enfermedad en la que la enzima VAP-1 está relacionada con la expresión y/o progreso de la enfermedad, y una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad vascular hiperpermeable [por ejemplo, edema macular (por ejemplo, edema macular diabético y no diabético), degeneración macular por la edad, degeneración macular disciforme por la edad, edema macular cistoide, edema palpebral, edema de la retina, retinopatía diabética, coriorretinopatía, maculopatía neovascular, glaucoma neovascular, uveitis, iritis, vasculitis retinal, endoftalmitis, panoftalmitis, oftalmia metastásica, coroiditis, epitelitis pigmentaria retinal, conjuntivitis, ciclitis, escleritis, episcleritis, neuritis óptica, neuritis óptica retrobulbar, queratitis, blefaritis, desprendimiento de retina exudativo, úlcera de córnea, úlcera de conjuntiva, queratitis numular crónica, queratitis de Thygeson, úlcera progresiva de Mooren, enfermedad inflamatoria ocular causada por infección bacteriana o vírica, y por operación oftálmica, enfermedad inflamatoria ocular causada por una lesión física al ojo, síntomas causados por una enfermedad inflamatoria ocular que incluye picazón, destellos, edema y úlcera, eritema, eritema exudativo multiforme, eritema nudoso, eritema nudoso anular, escleredema, dermatitis (por ejemplo, psoriasis, lesión alérgica, liquen plano, pitiriasis rosada, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, pitiriasis rubra pilaris), edema angioneurótico, edema laríngeo, edema glótico, laringitis subglótica, bronquitis, rinitis, faringitis, sinusitis y laringitis u otitis media], cirrosis, hipertensión esencial estabilizada, diabetes, arteriosclerosis, lesión endotelial (en, por ejemplo, diabetes, arteriosclerosis e hipertensión), enfermedad cardiovascular relacionada con la diabetes o la uremia, dolor relacionado con gota y artritis, enfermedad inflamatoria o síntomas del tejido de enlace (por ejemplo, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y osteoartritis o enfermedad

degenerativa de las articulaciones, síndrome de Reiter, síndrome de Sjogren, síndrome de Behcet, policondritis recidivante, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, esclerosis sistémica, fascitis eosinófila, polimiositis, dermatomiositis, polimialgia reumática, vasculitis, artritis temporal, poliarteritis nudosa, granulomatosis de Wegener, enfermedades mixtas del tejido conjuntivo y artritis reumatoide juvenil), enfermedad o síntoma inflamatorio del tracto gastrointestinal [por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable (por ejemplo, colon espástico), fibrosis del hígado, inflamación de la membrana de la mucosa oral (por ejemplo, estomatitis y estomatitis aftosa recurrente)], enfermedad o síntoma inflamatorio del sistema nervioso central (por ejemplo, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, y lesión por isquemia reperusión relacionada con ictus isquémico), enfermedad pulmonar o síntoma inflamatorio (por ejemplo, asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedades pulmonares crónicas obliterantes), enfermedad relacionada con el metabolismo de los carbohidratos (por ejemplo, diabetes y complicaciones derivadas de la diabetes) que incluye la enfermedad de los microvasos sanguíneos y de los vasos sanguíneos grandes (por ejemplo, arteriosclerosis, retinopatía, nefropatía, síndrome nefrótico y neuropatía (por ejemplo, neuropatía múltiple, mononeuropatía y mononeuropatía autónoma), úlcera de los pies, problema articular y aumento del riesgo de infección), enfermedad relacionada con la anomalía en la diferenciación o la función de los adipocitos o la función de las células del músculo liso (por ejemplo, arteriosclerosis y obesidad), enfermedad vascular [por ejemplo, aterosclerosis por ateroma, enfermedad aterosclerótica no debida a ateroma, enfermedades cardíacas isquémicas, incluyendo infarto de miocardio y obstrucción arterial periférica, enfermedad de Raynaud y fenómeno de Raynaud, tromboangiitis obliterante (enfermedad de Buerger)], artritis crónica, enfermedad inflamatoria de los intestinos, complicaciones mediadas por SSAO [por ejemplo, diabetes (por ejemplo, diabetes dependiente de la insulina (IDDM) y diabetes no dependiente de la insulina (NIDDM)) y complicaciones vasculares (por ejemplo, ataque cardíaco, angina de pecho, apoplejía, amputación, ceguera y fallo renal)], enfermedad oftálmica asociada con hipoxia o isquemia [por ejemplo, retinopatía del prematuro, vasculopatía coroidea polipoidal, proliferación angiomasosa retinal, oclusión de la arteria retinal, oclusión de la vena retinal, enfermedad de Coats, vitreoretinopatía exudativa familiar, enfermedad sin pulsos (enfermedad de Takayasu), enfermedad de Eales, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, retinopatía leucémica, síndrome de hiperviscosidad sanguínea, macroglobulinemia, retinopatía asociada a interferón, retinopatía hipertensiva, retinopatía por radiaciones, deficiencia de células madre del epitelio corneal], angiogenesis y cataratas, y similares.

La "profilaxis o tratamiento de una enfermedad asociada con la proteína 1 de adhesión vascular (VAP-1)" quiere decir la administración del compuesto de la presente invención que tenga una acción inhibidora de VAP-1 (es decir, agente inhibidor de la enzima VAP-1) a un sujeto de administración con el fin del tratamiento (que incluye profilaxis, mejora de los síntomas, reducción de los síntomas, prevención del progreso y cura) de las enfermedades asociadas con la enzima VAP-1 anteriormente mencionadas.

Los sujetos de la administración del agente farmacéutico, la composición farmacéutica, el agente inhibidor de la enzima VAP-1, el agente farmacéutico para la profilaxis o tratamiento de enfermedades asociadas con la enzima VAP-1 en la presente invención (de aquí en adelante también denominados colectivamente como el agente farmacéutico de la presente invención) son varios animales (por ejemplo, mamíferos tales como ser humano, ratón, rata, cerdo, perro, gato, caballo, bovino y similares, particularmente ser humano) y similares.

El agente farmacéutico de la presente invención puede administrarse por cualquier ruta. La ruta de administración en la presente invención incluye administración sistémica (por ejemplo, administración oral o administración por inyección), administración tópica, administración periocular (por ejemplo, administración debajo de la cápsula de Tenon), administración conjuntiva, administración intraocular, administración subretinal, administración supracoroidal y administración retrobulbar y similares. El modo de administración del agente farmacéutico de la presente invención puede determinarse apropiadamente según si la aplicación a una enfermedad asociada con la enzima VAP-1 es profiláctica o terapéutica, y similares.

Preferiblemente, el agente farmacéutico de la presente invención se administra rápidamente después de que a un sujeto de administración tal como un mamífero, particularmente un ser humano, se le diagnostica que tiene un riesgo de padecer una enfermedad asociada con la enzima VAP-1 (tratamiento profiláctico), o administrarse rápidamente después de que el sujeto de administración muestre el inicio de una enfermedad asociada con la enzima VAP-1 (tratamiento terapéutico). El plan de tratamiento puede determinarse apropiadamente según la clase del ingrediente activo a usar, la dosis, la ruta de administración, la causa y, cuando sea necesario, el grado de conciencia de la enfermedad asociada con la enzima VAP-1, y similares.

Como un método de administración del agente farmacéutico de la presente invención, puede usarse un método per se conocido para agentes farmacéuticos en general. La ruta de administración puede ser una apropiadamente efectiva y pueden usarse una o más rutas. Por consiguiente, las rutas de administración anteriormente mencionadas son meras ejemplificaciones exentas de cualquier limitación.

La dosis del agente farmacéutico de la presente invención para un sujeto de administración tal como un animal, incluyendo un ser humano, particularmente un ser humano, es una cantidad suficiente para proporcionar una respuesta deseada en el sujeto de administración durante un período de tiempo razonable. La dosis es apropiadamente determinada según varios factores que incluyen la resistencia del ingrediente activo a usar, la edad, la clase, los síntomas, el estado de la enfermedad, el peso corporal y la gravedad de la enfermedad del sujeto de

administración, la ruta, el tiempo y la frecuencia de la administración y similares. La dosis también puede controlarse apropiadamente según la ruta, el tiempo y la frecuencia de la administración y similares. Dependiendo de los síntomas o del estado de la enfermedad puede ser necesario un tratamiento a largo plazo que implique varios tiempos de administración.

La dosis y el programa de administración pueden determinarse mediante una técnica dentro del intervalo conocido por los expertos en la técnica. En general, la profilaxis o el tratamiento se inician desde una dosis más baja que la dosis óptima del compuesto. Seguidamente, la dosis se aumenta gradualmente hasta que se obtiene el efecto óptimo en las circunstancias. El agente farmacéutico de la presente invención (agente inhibidor de la enzima VAP-1 y similares) puede en general administrarse en una dosis de aproximadamente 0,03 ng/kg de peso corporal/día - aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal/día, preferiblemente aproximadamente 0,003 µg/kg de peso corporal/día - aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal/día, mediante una única administración ó 2 - 4 porciones por día o de una manera sostenida.

La composición farmacéutica de la presente invención contiene preferiblemente un "vehículo farmacéuticamente aceptable" y, como un ingrediente activo, el compuesto de la presente invención (agente inhibidor de la enzima VAP-1) en una cantidad suficiente para el tratamiento profiláctico o terapéutico de una enfermedad asociada con la enzima VAP-1. El vehículo puede ser cualquiera que en general se use como un agente farmacéutico y no está particularmente limitado excepto cuando esté limitado por asuntos fisicoquímicos (por ejemplo, solubilidad, y falta de reactividad con el compuesto) y la ruta de administración.

Aunque la cantidad del compuesto de la presente invención en el agente farmacéutico de la presente invención varía dependiendo de la formulación de la composición, es en general 0,00001 - 10,0% en peso, preferiblemente 0,001 - 5% en peso, más preferiblemente 0,001 - 1% en peso.

La forma de administración del agente farmacéutico de la presente invención no está particularmente limitada, y puede administrarse en varias formas para conseguir la acción inhibidora de la enzima VAP-1 deseada. El agente farmacéutico de la presente invención se formula usando el compuesto de la presente invención solo o en combinación con un vehículo o un aditivo farmacéuticamente aceptables tal como un diluyente y similares, y se administra oral o parenteralmente. Las características y la propiedad de la preparación se determinan mediante la solubilidad y la propiedad química del ingrediente activo a usar, la ruta de administración seleccionada y la práctica farmacéutica estándar. La preparación a usar para la administración oral puede ser una forma de dosificación sólida (por ejemplo, una cápsula, un comprimido, polvo) o una forma líquida (por ejemplo, una disolución o una suspensión) y similares. La preparación a usar para la administración parenteral puede ser una inyección, infusión por goteo, y similares, las cuales están en la forma de una disolución o una suspensión asépticas. La preparación oral sólida puede contener un excipiente general, y similares. La preparación oral líquida puede contener varios agentes aromáticos, colorantes, conservantes, estabilizantes, solubilizantes y de suspensión, y similares. La preparación parenteral es, por ejemplo, una disolución o una suspensión aséptica acuosa o no acuosa, y puede contener varios agentes particulares conservantes, estabilizantes, agentes amortiguadores del pH, solubilizantes y de suspensión, y similares. Cuando sea necesario pueden añadirse varios agentes isotónicos.

El agente farmacéutico de la presente invención puede contener otro compuesto farmacéuticamente activo en tanto y cuanto no inhiba el efecto de la invención.

El agente farmacéutico de la presente invención puede administrarse simultáneamente con otro compuesto farmacéuticamente activo en tanto y cuanto no inhiba el efecto de la invención. La "administración simultánea" quiere decir administración de otro compuesto farmacéuticamente activo antes o simultáneamente (por ejemplo, en la misma o diferente preparación) o después de la administración del agente farmacéutico de la presente invención. Por ejemplo, puede administrarse simultáneamente un compuesto anti-inflamatorio corticosteroide, prednisona, metil prednisona, dexametasona o triamcinolona acetónido o no corticosteroide (por ejemplo, ibuprofeno o flurbiprofeno). Similarmente, pueden administrarse simultáneamente vitaminas y minerales (por ejemplo, zinc, un antioxidante (por ejemplo, un carotenoide (por ejemplo, luteína o zeaxantina similares a los carotenoides xantófilos))) y micronutrientes y similares.

El compuesto de la presente invención es útil para la producción de un agente farmacéutico tal como un agente inhibidor de la enzima VAP-1 y un agente farmacéutico para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad asociada con la enzima VAP-1.

Ejemplos

La presente invención se explica con más detalle en lo que sigue con referencia a los Ejemplos (Ejemplos de Producción y Ejemplos Experimentales), que no se deben interpretar como limitantes. Las fórmulas estructurales, los datos de las propiedades y de la estructura química del compuesto del Ejemplo de Producción se muestran colectivamente en la tabla 1.

Aunque en los siguientes Ejemplos de Producción "temperatura ambiente" quiere en general decir aproximadamente 10°C - aproximadamente 30°C, no está particularmente estrictamente limitada. La relación de mezclado de líquido es en volumen. A menos que se especifique otra cosa, "%" quiere decir porcentaje en peso. Para la cromatografía

en columna de gel de sílice, se usó gel de sílice para cromatografía (Art. 7734 etc.) fabricado por Merck & Co. Inc. o gel de sílice para cromatografía (BW-300SP, FL-60D, DM-2035 etc.) fabricado por FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD.; sin embargo, el gel de sílice no está particularmente limitado y pueden usarse productos de otros fabricantes. Los espectros de masas (MS) se midieron por el método de ionización química a presión atmosférica (APCI) o el método de ionización por electropulverización (ESI). El espectro de ^1H -RMN se midió con tetrametilsilano (0 ppm) o d_6 -dimetil sulfóxido (2,49 ppm) como patrón interno, y todos los valores se muestran en ppm. Para indicar los resultados de las medidas se usaron las siguientes abreviaturas.

s: singlete, d: doblete, dd: doblete-doblete, dt: doblete-triplete, t: triplete, tt: triplete-triplete, q: cuarteto, tq: triplete-cuarteto, m: multiplete, brs: singlete ancho, brt: triplete ancho, J: constante de acoplamiento, Hz: Hercio.

Además, las abreviaturas en los Ejemplos de Producción significan lo siguiente.

Boc: tert-butoxicarbonilo

EDC: hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

HOBt: 1-hidroxibenzotriazol monohidrato

TMS: trimetilsililo

DMF: N,N-dimetilformamida

TBAF: fluoruro de tetra-n-butilamonio

THF: tetrahidrofurano

Xantfós: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Pd_2bda_3 : aducto tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)-cloroformo

Ac: acetilo

BINOL: 1,1'-bi-2-naftol

TFA: ácido trifluoroacético

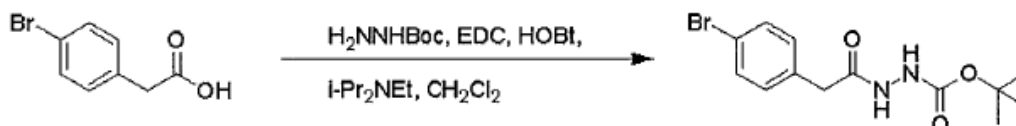
NBS: N-bromosuccinimida

Los compuestos de partida usados en los siguientes Ejemplos de Producción pueden obtenerse como productos comercialmente disponibles o pueden producirse a partir de compuestos comercialmente disponibles mediante una o varias etapas de reacciones orgánicas generales como se muestra en los siguientes Ejemplos de Producción, o según un método conocido per se descrito en el documento W02004/067521 y similares.

Ejemplo de producción 1 (Referencia)

Hidrocloreuro de N-{4-[2-(4-hidrazinocarbonilmetilfenil)etil]fenil}acetamida

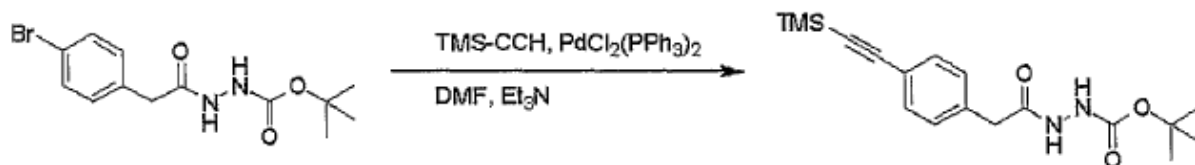
Etapas 1



Se disolvieron en diclorometano ácido 2-(4-bromofenil)acético (20 g, 93 mmol), carbazato de terc-butilo (14,7 g, 111 mmol), hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (21,4 g, 112 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (17,1 g, 112 mmol) (400 mL), y se añadió N,N-diisopropiletilamina (80 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico 1M y disolución acuosa de hidrógeno-carbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo de concentración se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 99:1 → 90:10) para dar 2-[(4-bromofenil)acetil]hidrazinacarboxilato de terc-butilo (27 g, rendimiento 88%) como un sólido blanco.

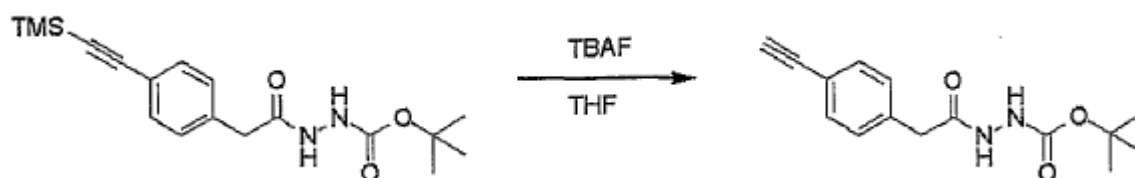
^1H -RMN (DMSO-d_6) δ (ppm): 9,79 (brs, 1H), 8,75 (brs, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,40 (s, 2H), 1,45-1,20 (brs, 9H).

Etapa 2



Se añadió etiniltrimetilsilano (6,3 mL, 45,5 mmol) a una disolución de 2-[(4-bromofenil)acetil]hidrazinacarboxilato de terc-butilo (10 g, 30,4 mmol), yoduro de cobre (I) (579 mg, 3,04 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,13 g, 3,03 mmol) y trietilamina (8,5 mL, 61,0 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (50 mL). Después de agitar toda la noche a 50°C, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 30:70 → 35:65) para dar 2-[(4-[(trimetilsilil)etinil]fenil)acetil]hidrazinacarboxilato de terc-butilo (7,1 g, rendimiento 68%) como un sólido marrón verdoso.

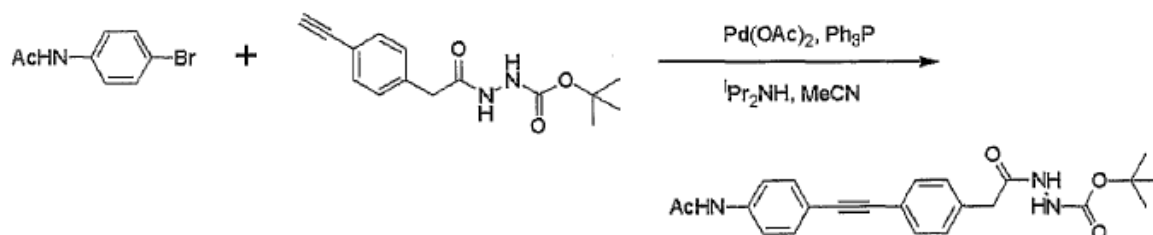
Etapa 3



A una disolución de 2-[(4-[(trimetilsilil)etinil]fenil)acetil]hidrazinacarboxilato de terc-butilo (10,1 g, 29,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (150 mL) se añadió a 0°C fluoruro de tetra-n-butilamonio (disolución 1M en tetrahidrofurano, 29,4 mL, 29,4 mmol). Después de agitar a 0°C durante 45 min, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el extracto se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:1) para dar 2-[(4-etinilfenil)acetil]hidrazinacarboxilato de terc-butilo (7,7 g, rendimiento 96%) como un sólido amarillo.

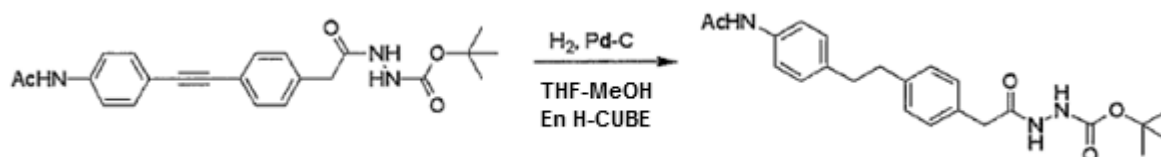
¹H-RMN (DMSO-d₆) δ (ppm): 9,80 (brs, 1H), 8,75 (brs, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 1,45-1,20 (brs, 9H).

Etapa 4



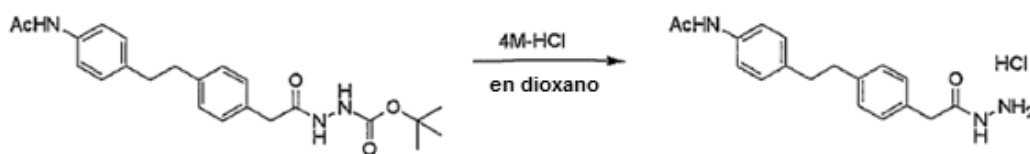
Se añadieron acetato de paladio (II) (2,5 mg, 0,011 mmol) y trifenilfosfina (11 mg, 0,044 mmol) a diisopropilamina (4 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadieron N-(4-bromofenil)acetamida (78 mg, 0,365 mmol) y 2-[(4-etinilfenil)acetil]hidrazinacarboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,365 mmol), y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. Se añadió acetonitrilo anhidro (2 mL), y la mezcla se agitó adicionalmente a 70°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 97:3) para dar 2-[(4-[(4-acetamidofenil)etinil]fenil)acetil]hidrazinacarboxilato de terc-butilo (30 mg, rendimiento 20%).

Etapa 5



Se disolvió 2-({4-[(4-acetamidofenil)etil]fenil}acetil)hidrazinacarboxilato de terc-butilo (29 mg, 0,071 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano-metanol (1:1) y se hidrogenó usando un reactor de hidrogenación en continuo (nombre comercial: H-CUBE, fabricado por ThalesNano) equipado con un cartucho de paladio al 10%- carbono. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 97:3) para dar 2-({4-[(4-acetamidofenil)etil]fenil}acetil)hidrazinacarboxilato de terc-butilo (24 mg, rendimiento 82%).

Etapa 6

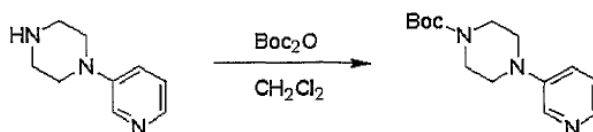


Se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno 4M en dioxano (1 mL, 4 mmol) a 2-({4-[(4-acetamidofenil)etil]fenil}acetil)hidrazinacarboxilato de terc-butilo (23 mg, 0,056 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió diclorometano, y la mezcla se concentró otra vez, y se separó el gas cloruro de hidrógeno. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (18 mg, rendimiento 98%) como un sólido ligeramente amarillo.

Ejemplo de producción 86 (Referencia)

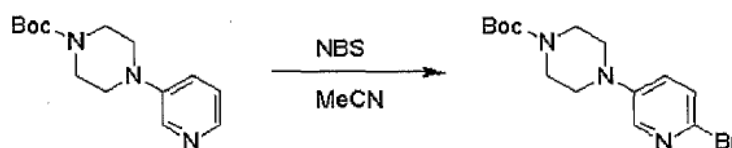
Tetrahidrocloruro de 2-{4-[2-(5-piperazin-1-ilpiridin-2-il)etil]fenil}acetohidrazida

Etapa 1



A una disolución de 3-piperazin-4-ilpiridina (2,0 g, 12,25 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (3,21 g, 14,7 mmol) en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró para dar 4-piridin-3-ilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3,20 g, rendimiento 99%) como un aceite ligeramente amarillo.

Etapa 2



A una disolución de 4-piridin-3-ilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 3,80 mmol) en acetonitrilo (12 mL) se añadió N-bromosuccinimida (676 mg, 3,80 mmol) en pequeñas porciones a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de disolución acuosa de hidróxido de sodio 1M y acetato de etilo. La mezcla se agitó, se dejó reposar y se repartió. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 4-(6-bromopiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,26 g, rendimiento 97%).

Etapa 3 y siguientes

Usando como material de partida el 4-(6-bromopiridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo anteriormente mencionado, se sintetizó el compuesto del título mediante un método similar al Ejemplo de Producción 1, Etapas 4 - 6.

Ejemplo de producción 87

Trihidrocloruro de 2-{4-[2-[5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil]fenil}acetohidrazida

Etapa 1

Se obtuvo 1-acetil-4-piridin-3-ilpiperazina tratando 3-piperazin-4-ilpiridina con anhídrido acético.

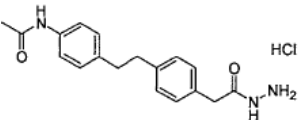
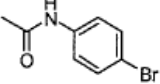
Etapa 2

- 5 Se sintetizó 1-acetil-4-(6-bromopiridin-3-il)piperazina a partir del compuesto 1-acetil-4-piridin-3-ilpiperazina anteriormente mencionado bromando con N-bromosuccinimida mediante un método similar al Ejemplo de Producción 86, Etapa 2.

Etapa 3 y siguientes

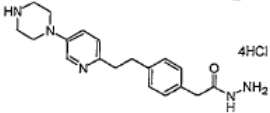
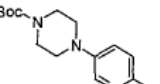
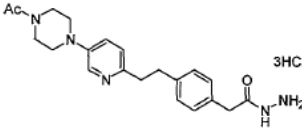
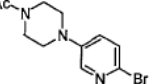
El compuesto del título se sintetizó a partir del compuesto 1-acetil-4-(6-bromopiridin-3-il)piperazina anteriormente mencionado mediante un método similar al Ejemplo de Producción 1, Etapas 4 - 6.

10 Tabla 1-1

Fórmula estructural del compuesto	Material de partida de anillo A	Método de síntesis	Propiedades	MS	¹ H-RMN
Ejemplo de producción 1* 		Método A	Sólido ligeramente amarillo	312 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 10,78 (brs, 1H), 9,83 (brs, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (s, 4H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,81 (s, 4H), 2,01 (s, 3H).

* Ejemplo de referencia

Tabla 1-18

Fórmula estructural del compuesto	Material de partida de anillo A	Método de síntesis	Propiedades	MS	¹ H-RMN
Ejemplo de producción 86* 		Método A	Sólido amarillo ligeramente blanco	340 [M+H] ⁺ (ESI)	(DMSO-d ₆): 11,22 (brs, 1H), 9,31 (brs, 2H), 8,34 (d, J = 2, 8 Hz, 1H), 8,03-7,93 (m, 1H), 7,68 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,26-7,16 (m, 4H), 3,54 (s, 2H), 3,63-3,35 (m, 4H), 3,23 (brs, 4H), 3,27-3,13 (m, 2H), 3,03-2,94 (m, 2H).
Ejemplo de producción 87 		Método A	Sólido amarillo	382 [M+H] ⁺ (APCI)	(DMSO-d ₆): 11,29 (brs, 1H), 8,26 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 9,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,29-7,16 (m, 4H), 3,63-3,53 (m, 6H), 3,46-3,30 (m, 4H), 3,24-3,14 (m, 2H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,05 (s, 3H).

* Ejemplo de referencia

En la Tabla 1, el método de síntesis es como sigue.

- 15 Método A: condensación mediante la reacción de Sonogashira-Castro-Stephens (acetato de paladio, trifetilfosfina, diisopropilamina, acetonitrilo) → hidrogenación usando paladio sobre carbono como catalizador → desprotección, hidroclicación con disolución de cloruro de hidrógeno en dioxano.

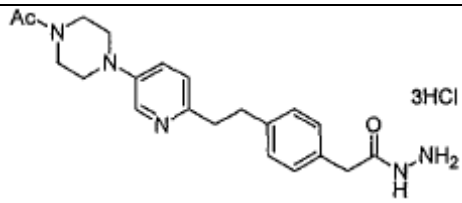
Ejemplo Experimental 1

Efecto inhibidor sobre la enzima VAP-1 de ser humano y rata (SSAO)

El compuesto de la presente invención obtenido en el Ejemplo de Producción fue examinado respecto al efecto inhibidor sobre la enzima VAP-1 de ser humano y rata (SSAO) mediante el siguiente método. La actividad de la enzima VAP-1 (SSAO) tanto en ser humano como en rata se midió mediante un ensayo de radioquímica-enzima usando ^{14}C -bencilamina como sustrato artificial. La enzima VAP-1 de ser humano o de rata se clonó a partir de la biblioteca cDNA y se expresó en una célula. El extracto celular se preincubó con una disolución del compuesto de ensayo (concentración final 1×10^{-7} - 1×10^{-10} mol/L) a temperatura ambiente durante 20 minutos. A continuación, se añadió ^{14}C -bencilamina (concentración final 1×10^{-5} mol/L) y la mezcla se incubó a un volumen final de 200 μL a 37°C durante 2 horas. La reacción de la enzima se paró por adición de una disolución de ácido cítrico 2 mol/L (200 μL). El producto de oxidación se extrajo con 1 mL de tolueno/acetato de etilo (1:1), y su radioactividad se midió mediante un contador de centelleo de líquidos. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Como se muestra en la Tabla 2, el compuesto de la presente invención inhibió notablemente la actividad enzimática de SSAO de ser humano y de rata.

Tabla 2-2

Ejemplo de producción No.	Fórmula química estructural	Actividad inhibidora SSAO (IC ₅₀) nM	
		Ser humano	Rata
87		3,2	1,4

Ejemplo experimental 2

Efecto inhibidor sobre enzimas monoamino-oxidasas de ser humano (MAO-A y MAO-B)

El compuesto de la presente invención obtenido en los Ejemplos de Producción se examinó respecto al efecto inhibidor sobre enzimas monoamino-oxidasas de ser humano (MAO-A y MAO-B) mediante el siguiente método.

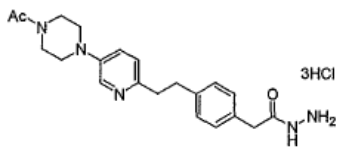
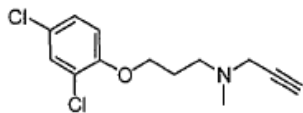
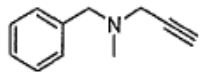
Se compararon enzimas MAO-A y MAO-B de gen recombinante de ser humano en Sigma Ltd. Las actividades de MAO-A y MAO-B de ser humano se midieron usando un kit de detección de MAO (Fluoro MAO, Cell Technology Inc.). El ensayo se realizó en una placa de 96 pocillos. A cada pocillo se añadió 1 x tampón de reacción (40 μL), y se añadieron 50 μL (5 mg/mL) de MAO-A o MAO-B. A continuación, se añadieron disoluciones del compuesto de ensayo (concentración final 1×10^{-4} - 1×10^{-10} mol/L) (10 μL) y las mezclas se incubaron a 37°C durante 20 min. Se añadió cóctel de reacción (100 μL), y las mezclas (volumen final 200 μL) se incubaron a 37°C durante 2 h. Seguidamente, se detectó la fluorescencia a 590 nm con una longitud de onda de excitación de 570 nm usando un lector de microplacas de múltiple espectro (Varioskan, Thermo Fisher Scientific K.K.). Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Como se muestra en la Tabla 3, el compuesto de la presente invención inhibió notablemente la actividad enzimática de SSAO de ser humano y de rata.

Como se muestra en la Tabla 3, el compuesto de la presente invención no mostró una notable acción inhibidora sobre MAO-A y MAO-B de ser humano. Puesto que no muestra sustancialmente una acción inhibidora sobre otras monoamino-oxidasas, está claro que el compuesto de la presente invención muestra una acción inhibidora selectiva y específica sobre SSAO.

Tabla 3

Efecto inhibidor sobre monoamino-oxidasas de ser humano (MAO-A y MAO-B)

Ejemplo de Producción No.	Fórmula química estructural	Inhibición de MAO-A IC ₅₀ (μM)	Inhibición de MAO-B IC ₅₀ (μM)
87		> 100	> 100
Clorgilina		0,0005	Ningún dato
Pargilina		Ningún dato	0,095

Aplicabilidad industrial

- 5 Puesto que el compuesto de la presente invención tiene superior actividad inhibidora de la enzima VAP-1 y superior selectividad enzimática, puede eliminar los efectos secundarios y similares no preferibles para un producto farmacéutico. Por lo tanto, el compuesto es útil como un agente inhibidor de la enzima VAP-1, un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades asociadas con la enzima VAP-1, y similares.

Esta solicitud está basada en la solicitud de patente No. 2008-143197 registrada en Japón.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, el cual es 2-(4-{2-[5-(4-acetilpiperazin-1-il)piridin-2-il]etil}fenil)acetohidrazida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso como un agente farmacéutico.

3. Una composición farmacéutica, que comprende el compuesto según la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo.

4. Un agente farmacéutico para usar en la profilaxis o tratamiento de una enfermedad asociada con la enzima VAP-1, agente que comprende el compuesto según la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como un ingrediente activo, donde la enfermedad asociada con la enzima VAP-1 es edema macular (edema macular diabético y no diabético), degeneración macular por la edad, degeneración macular disciforme por la edad, edema macular cistoide, edema palpebral, edema de la retina, retinopatía diabética, coriorretinopatía, maculopatía neovascular, glaucoma neovascular, uveítis, iritis, vasculitis retinal, endoftalmitis, panoftalmitis, oftalmia metastásica, coroiditis, epitelitis pigmentaria retiniana, conjuntivitis, ciclitis, escleritis, episcleritis, neuritis óptica, neuritis óptica retrobular, queratitis, blefaritis, desprendimiento de retina exudativo, úlcera de córnea, úlcera de conjuntiva, queratitis numular crónica, queratitis de Thygeson, úlcera progresiva de Mooren, enfermedad inflamatoria ocular causada por una infección vírica o bacteriana, y por operación oftálmica, enfermedad inflamatoria ocular causada por una lesión física al ojo, síntomas causados por una enfermedad inflamatoria ocular que incluye picazón, destellos, edema y úlcera, eritema, eritema exudativo multiforme, eritema nudoso, eritema nudoso anular, escleredema, dermatitis (psoriasis, lesión alérgica, liquen plano, pitiriasis rosada, dermatitis de contacto, dermatitis atópica, pitiriasis rubra pilaris), edema angioneurótico, edema laríngeo, edema glótico, laringitis subglótica, bronquitis, rinitis, faringitis, sinusitis y laringitis u otitis media, cirrosis, hipertensión esencial estabilizada, diabetes, arteriosclerosis, lesión endotelial (en diabetes, arteriosclerosis e hipertensión), enfermedad cardiovascular relacionada con la diabetes o la uremia, dolor relacionado con gota y artritis, enfermedad o síntoma inflamatorio de tejido de enlace (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y osteoartritis o enfermedad degenerativa de las articulaciones, síndrome de Reiter, síndrome de Sjogren, síndrome de Behcet, policondritis recidivante, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, escleritis sistémica, fascitis eosinófila, polimiositis, dermatomiositis, polimialgia reumática, vasculitis, artritis temporal, poliarteritis nudosa, granulomatosis de Wegener, enfermedades mixtas del tejido conjuntivo y artritis reumatoide juvenil), enfermedad o síntoma inflamatorio del tracto gastrointestinal [enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable (colon espástico), fibrosis del hígado, inflamación de la membrana de la mucosa oral (estomatitis y estomatitis aftosa recurrente)], enfermedad o síntoma inflamatorio del sistema nervioso central (escleritis múltiple, enfermedad de Alzheimer, y lesión por isquemia reperfundida relacionada con ictus isquémico), enfermedad pulmonar o síntoma inflamatorio (asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedades pulmonares crónicas obliterantes), enfermedad relacionada con el metabolismo de los carbohidratos (diabetes y complicaciones derivadas de la diabetes) que incluye la enfermedad de los microvasos sanguíneos y de los vasos sanguíneos grandes (arteriosclerosis, retinopatía, nefropatía, síndrome nefrótico y neuropatía (neuropatía múltiple, mononeuropatía y mononeuropatía autónoma), úlcera de los pies, problema articular y aumento del riesgo de infección), enfermedad relacionada con la anomalía en la diferenciación o la función de los adipocitos o la función de las células del músculo liso (arteriosclerosis y obesidad), enfermedad vascular [aterosclerosis por ateroma, enfermedad aterosclerótica no debida a ateroma, enfermedades cardíacas isquémicas, incluyendo infarto de miocardio y obstrucción arterial periférica, enfermedad de Raynaud y fenómeno de Raynaud, tromboangiitis obliterante (enfermedad de Buerger)], artritis crónica, enfermedad inflamatoria de los intestinos, o complicaciones mediadas por SSAO [diabetes (diabetes dependiente de la insulina (IDDM) y diabetes no dependiente de la insulina (NIDDM)) y complicaciones vasculares (ataque cardíaco, angina de pecho, apoplejía, amputación, ceguera y fallo renal)], enfermedad oftálmica asociada con hipoxia o isquemia [retinopatía del prematuro, vasculopatía coroidea polipoidal, proliferación angiomas retinal, oclusión de la arteria retinal, oclusión de la vena retinal, enfermedad de Coats, vitreorretinopatía exudativa familiar, enfermedad sin pulsos (enfermedad de Takayasu), enfermedad de Eales, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, retinopatía leucémica, síndrome de hiperviscosidad sanguínea, macroglobulinemia, retinopatía asociada a interferón, retinopatía hipertensiva, retinopatía por radiaciones, deficiencia de células madre del epitelio corneal], angiogenesis o cataratas.

5. Uso del compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la producción de un agente farmacéutico para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad asociada con la enzima VAP-1, donde la enfermedad asociada con la enzima VAP-1 es edema macular (edema macular diabético y no diabético), degeneración macular por la edad, degeneración macular disciforme por la edad, edema macular cistoide, edema palpebral, edema de la retina, retinopatía diabética, coriorretinopatía, maculopatía neovascular, glaucoma neovascular, uveítis, iritis, vasculitis retinal, endoftalmitis, panoftalmitis, oftalmia metastásica, coroiditis, epitelitis pigmentaria retiniana, conjuntivitis, ciclitis, escleritis, episcleritis, neuritis óptica, neuritis óptica retrobular, queratitis, blefaritis, desprendimiento de retina exudativo, úlcera de córnea, úlcera de conjuntiva, queratitis numular crónica, queratitis de Thygeson, úlcera progresiva de Mooren, enfermedad inflamatoria ocular causada por una infección vírica o bacteriana, y por operación oftálmica, enfermedad inflamatoria ocular causada por una lesión física al ojo, síntomas causados por una enfermedad inflamatoria ocular que incluye picazón, destellos, edema y úlcera,

- eritema, eritema exudativo multiforme, eritema nudoso, eritema nudoso anular, escleredema, dermatitis (psoriasis, lesión alérgica, liquen plano, pitiriasis rosada, dermatitis de contacto/ dermatitis atópica/ pitiriasis rubra pilaris), edema angioneurótico, edema laríngeo, edema glótico, laringitis subglótica, bronquitis, rinitis, faringitis, sinusitis y laringitis u otitis media, cirrosis, hipertensión esencial estabilizada, diabetes/ arteriosclerosis/ lesión endotelial (en diabetes/ arteriosclerosis e hipertensión), enfermedad cardiovascular relacionada con la diabetes o la uremia, dolor relacionado con gota y artritis, enfermedad o síntoma inflamatorio de tejido de enlace (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y osteoartritis o enfermedad degenerativa de las articulaciones, síndrome de Reiter, síndrome de Sjogren, síndrome de Behcet, policondritis recidivante, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso discoide, esclerosis sistémica, fascitis eosinófila, polimiositis, dermatomiositis, polimialgia reumática, vasculitis, artritis temporal, poliarteritis nudosa, granulomatosis de Wegener, enfermedades mixtas del tejido conjuntivo y artritis reumatoide juvenil), enfermedad o síntoma inflamatorio del tracto gastrointestinal [enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable (colon espástico), fibrosis del hígado, inflamación de la membrana de la mucosa oral (estomatitis y estomatitis aftosa recurrente)], enfermedad o síntoma inflamatorio del sistema nervioso central (esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, y lesión por isquemia reperfusion relacionada con ictus isquémico), enfermedad pulmonar o síntoma inflamatorio (asma, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedades pulmonares crónicas obliterantes), enfermedad relacionada con el metabolismo de los carbohidratos (diabetes y complicaciones derivadas de la diabetes) que incluye la enfermedad de los microvasos sanguíneos y de los vasos sanguíneos grandes (arteriosclerosis, retinopatía, nefropatía, síndrome nefrótico y neuropatía (neuropatía múltiple, mononeuropatía y mononeuropatía autónoma), úlcera de los pies, problema articular y aumento del riesgo de infección), enfermedad relacionada con la anomalía en la diferenciación o la función de los adipocitos o la función de las células del músculo liso (arteriosclerosis y obesidad), enfermedad vascular [aterosclerosis por ateroma, enfermedad aterosclerótica no debida a ateroma, enfermedades cardíacas isquémicas, incluyendo infarto de miocardio y obstrucción arterial periférica, enfermedad de Raynaud y fenómeno de Raynaud, tromboangiitis obliterante (enfermedad de Buerger)], artritis crónica, enfermedad inflamatoria de los intestinos, o complicaciones mediadas por SSAO [diabetes (diabetes dependiente de la insulina (IDDM) y diabetes no dependiente de la insulina (NIDDM)) y complicaciones vasculares (ataque cardíaco, angina de pecho, apoplejía, amputación, ceguera y fallo renal)], enfermedad oftálmica asociada con hipoxia o isquemia [retinopatía del prematuro, vasculopatía coroidea polipoidal, proliferación angiomas retinal, oclusión de la arteria retinal, oclusión de la vena retinal, enfermedad de Coats, vitreorretinopatía exudativa familiar, enfermedad sin pulsos (enfermedad de Takayasu), enfermedad de Eales, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, retinopatía leucémica, síndrome de hiperviscosidad sanguínea, macroglobulinemia, retinopatía asociada a interferón, retinopatía hipertensiva, retinopatía por radiaciones, deficiencia de células madre del epitelio corneal], angiogenesis, o cataratas.
6. Un compuesto según la reivindicación 1, para usar en el tratamiento del cuerpo de un ser humano o animal.
7. Un compuesto según la reivindicación 1, para usar en la profilaxis o tratamiento de una enfermedad según la reivindicación 4.