



00 97924

SOLICITUD DE

TEA

VEN

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00097924 00000000

Folios: 241

Fecha (RD) 2000-12-27 16:56:43

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razon Social

PFIZER PRODUCTS INC

No de Identificación

Representante Legal (Persona Juridica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado

ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285 14-00/570 0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

JUDITH LEE TREADWAY

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO DE CARDIOMIOPATIA UTILIZANDO INHIBIDORES DE LA GLUCOGENO FOSFORILASA**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(31) País

US

(32) Fecha

Enero 24, 2000

(31) No Solicitud

60/177,770

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/166, 31/404, C07D 211/00

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☒
- Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC Adjunto ☒
- Recibo de la tasa respectiva ☒
- Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación ☐
- Si se reivindica prioridad Andina ☐
- Copia de la primera solicitud ☐
- Traducción oficial ☐
- Si se reivindica prioridad Unionista ☐
- Copia certificada de la primera solicitud ☒
- Nota Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior ☐
- Traducción simple ☒
- Capítulo descriptivo ☒
- Dibujos, planos necesarios ☐
- Capítulo reivindicatorio ☒
- Tarjeta archivo propietarios según formato ☒
- Tarjeta archivo temático según formato ☒
- Extracto para publicación según formato ☒
- Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms ☐
- Otros Documentos Sustitución ☒

**SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO
QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD**

FIRMA 

NOMBRE CARLOS R. OLARTE CC 79 782 747 de Bogotá T P No 74 295



3

Industria y Comercio**SUPERINTENDENCIA**

HIT 800176089 2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA 77,255
FECHA DICIEMBRE 18 DE 2000Radicacion 00077924 00000000 Folios: 241
Fecha (AMD) 2000-12-27 16:36:43
Tramite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No PAGO	Vr PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3149023	24,010,000 00
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3149024	10,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	600,000 00
		TOTAL	\$ 600,000 00

SON SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
e-mail Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA

MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & MCKENZIE

CALLE 35 No 7 25 Piso 4
TELÉFONO (57 1) 285 1400
SANTA FE DE BOGOTÁ D C
COLOMBIA

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re Nueva solicitud de Patente de Invención
Titulada "PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO DE
CARDIOMIOPATIA UTILIZANDO INHIBIDORES DE LA
GLUCOGENO FOSFORILASA"
Solicitante PFIZER PRODUCTS INC

ALVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Santafé de Bogotá,
D C identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado
de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que
SUSTITUYO el poder a mi conferido por la mencionada sociedad en el doctor CARLOS
R OLARTE, identificado con la Cédula de Ciudadanía No 79 782 747 de Bogotá y con
la Tarjeta Profesional No 74 295

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal

Atentamente



ALVARO CORREA ORDÓÑEZ
C C No 79 143 366 de Usaquén
T P 20 281

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**

Ante el Notario Once del Circulo de Santa Fe de
Bogotá compareció [Firma]

Quién exhibió la C.C. No 301742366

expedida en Cuacajón P 2018

y declaró que la firma y huella que aparecen en
el presente memorial son suyas y que el conte-
nido del mismo es cierto

Memorial dirigido a Intusado

22 DIC 2000

Santa Fe de Bogotá D.C.

Firma del Declarante

HUELLA

Autorizó la anterior Diligencia

NOTARIO ONCE DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTÁ

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIO DEL CIRCULO DE
SANTA FE DE BOGOTÁ D.C.

ZULMA NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIO ONCE

193 f. 10

5.

X

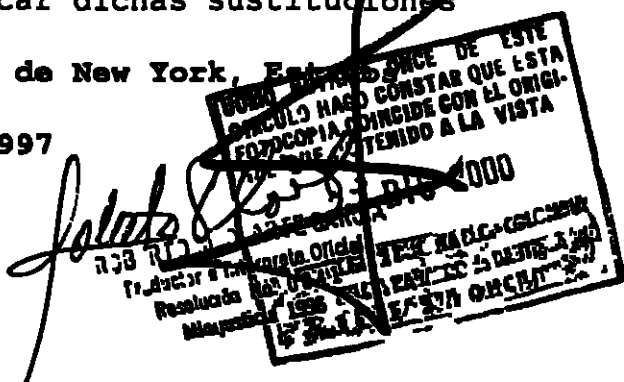
Raisbeck, Lara, Rodriguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aereo 3746
Telefono 285-1400
Santa fe de Bogota, D C
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de America**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDÓÑEZ y/o JAMES W F RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentacion y tramitacion de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de direccion registro de patentes de invencion, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentacion y tramitacion de oposiciones, cambios de direccion, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones

Dado y firmado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de America

A los 8 dias del mes de Octubre de 1997



PFIZER PRODUCTS INC
(Firma ilegible)
ALLEN J SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 dias del mes de octubre de
1997

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

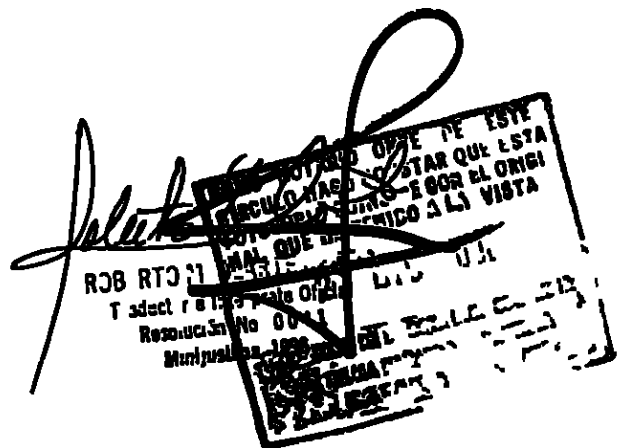
Notario Publico, Estado de Nueva York

No 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998



7

7

Raisbeck, Lara, Rodriguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aereo 3746
Telefono 285-1400
Santa fe de Bogota, D C
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

- 1 Que **ALLEN J SPIEGEL**, mayor y domiciliado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de America, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede
- 2 Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento
- 3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Vicepresidente de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC**
- 4 Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC** con sede en Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de America esta legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder esta comprendido entre los que constituyen su objeto social
- 5 Que el otorgante efectivamente tiene la rerepresentación que ostenta y que está es legítima
- 6 Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se exhibieron y que menciono específicamente **COMPROBANDO QUE ESTA COPIA ES UNA FOTOCOPIA DEL ORIGINAL** de sus fechas y de su origen o procedencia

Resolucion de Pfizer Products Inc de fecha 24 de DIC 20. febrero de 1997

[Firma manuscrita]

BOGOTÁ, D.C. 24 de DIC 20. 1997

NOTARIO

Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Publico
Notario Público, Estado de Nueva York
No 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)

)b j

Condado de Nueva York)

No 21320

Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado, que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este 14 de octubre de 1997

Firma ilegible
Funcionario del Condado
Funcionario de la Corte Suprema
Condado de Nueva York

A handwritten signature, likely of John Alphonso, is written over a rectangular notary seal. The seal contains the text "NOTARY PUBLIC" and "STATE OF NEW YORK" along with some illegible details. The signature is written in dark ink and is somewhat stylized.

Legalización No 148381 del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York Julio 31 de 1997

Firma ilegible
Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

Legalización No 065918 del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de America Santa fe de Bogota, agosto 13 de 1998
Firma ilegible
Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés
Traducción Oficial realizada por ROBERTO M OLARTE GARCIA, Traductor e intérprete oficial juramentado segun Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996 Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUG 18 AM 9 53
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

[Signature]
MINISTERIO DE JUSTICIA
Resolución 0041 de 1996
Ministerio de Justicia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
173818-1
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES DE LA JICAGAS

[Signature]
COMO REPRESENTANTE DE ES
DIRECCION DE COMERCIO EXTERIOR
FOTOCOPIA DEL DOCUMENTO
NACIONAL QUE SE ENVIÓ A
27 DIC 2
FOTOCOPIA DEL DOCUMENTO
NACIONAL QUE SE ENVIÓ A



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET NUEVA YORK, NY 10017

TEL (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

10

[Handwritten mark]

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA

Que el (la) Sr (a) NORMAN GOODMAN, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de America, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Publico del Estado de New York y que ejercia en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales

Que el notario citado autentico el documento adjunto firmado por ALLEN S SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS, INC , compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas

Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Publico y el County Clerk de New York, los cuales forman parte integral del presente documento

Se expide esta certificacion en concordancia con el articulo 259 delCodigo de Procedimiento Civil y 480 delCodigo de Comercio a solicitud del interesado a los 31 dias del mes de Julio de 1998

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS

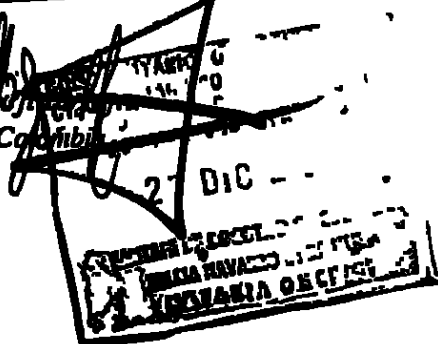
PAGADO IN PUESTO DE TAREY DE LOS COLOMBIANOS

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES USOS o RECIBO No 14881



[Handwritten signature]
Federico Muñoz
Cónsul de Colombia

RECEIVED
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
NUEVA YORK
JUL 31 1998



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

0659111

CUYA FIRMADA REPRESENTA
DOCUMENTO DESEMPLE
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 9 15

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFERRE ARGENTINA



State of New York
County of New York, }

21320

Form 1

I, NORMAN GOODMAN County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal, DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

John Alphonso

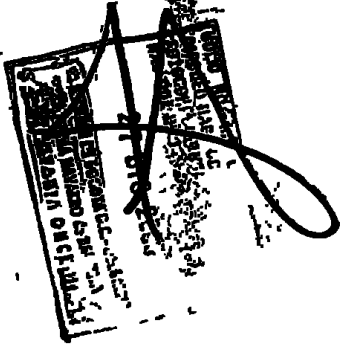
whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 1 1991

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman
County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County



#

RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO 208 1400

SANTAFE DE BOGOTA D C

COLOMBIA

12

7

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, PFIZER PRODUCTS INC., a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W F RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R OLARTE**

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.

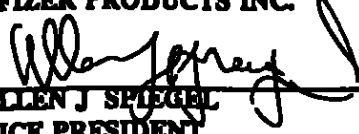
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.


**ALLEN J SPIEGEL
VICE PRESIDENT**

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC

domiclada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América

declara por el presente otorgar a
**ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W F RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R OLARTE**

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de. Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, trasposos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comercia-
les, cambios de dirección, continúan a trasg a cuyo efecto los faculta para dar ante of las autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presenten en y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo fe para sustituir el presente y en cualquier caso, para dichas sustituciones.

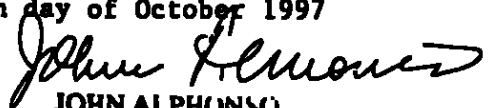
Dado y firmado en New York, Estado de

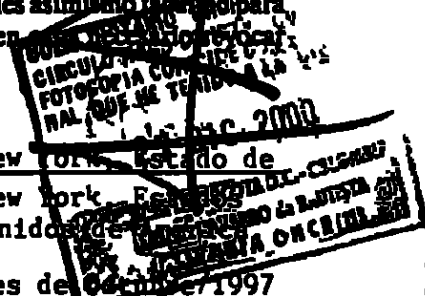
New York, Estados Unidos de América

a los 8 días del mes de Octubre 1997

State of New York)
County of New York)

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this
8th day of October 1997

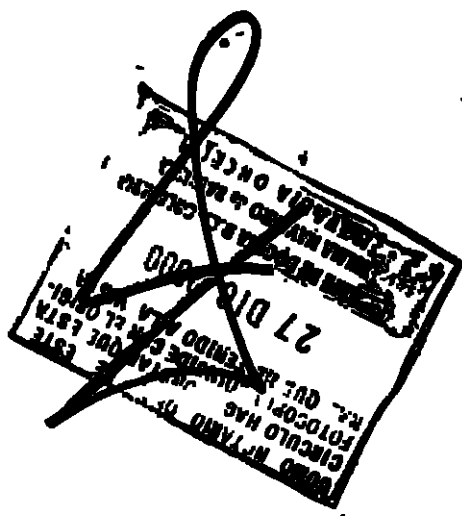

**JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19 1998**





* Continuación

Registro de Patentes de Invención,
fusiones, cambios de nombre,
traspasos, presentación y
tramitación de oposiciones,
cambios de dirección



RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO 288 1400

SANTAFE DE BOGOTA D C

COLOMBIA

13

2

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 8th day of October

A los 8 dias del mes de Octubre

1997 the undersigned Notary

de 19 97 el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

1 That ALLEN J SPIEGEL

1 Que ALLEN J SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York,
United States of America,

set his hand on the foregoing document

mayor y domiciliado en
New York, Estado de New York,
Estados Unidos de América
suscribió de su puño y letra el documento que antecede

2 That the grantor is to me personally know and that he/she has
legal capacity to execute the instrument

2 Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento

3. That the grantor has executed the foregoing document
as

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de

VICE PRESIDENT

Vice-presidente

of the juridical person

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

PFIZER PRODUCTS INC

4 That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC

4 Que la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC

having its home office in Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized has present existence and that the purposes for
which the power of attorney is, within the scope of its corporate
purposes

con sede en
Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, Estados Unidos de América
está legalmente constituida que tiene existencia legal actual y que el
acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido en los
que constituyen su objeto social

5 That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her
representation is legal

5 Que el otorgante efectivamente tiene la autoridad que ostenta
y que esta es legítima

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic
documents for such purpose exhibited to me and which I mention
specifically giving their dates and their origin or source

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y
que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su
origen o procedencia

Resolution of Pfizer Products Inc dated
24 February 1997

Resolución de Pfizer Products Inc, de
fecha 24 de febrero de 1997



JOHN ALPHONSO

Notary Public, State of New York
Notary No. 4859888

Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19 1998

El Notario Público

Esta es una traducción parcial al idioma español de un
documento escrito originalmente en el idioma inglés

14

5

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS A QUIEN ESTE DOCUMENTO SE LES PRESENTE

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

10 **Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos**

Septiembre 13, 2000

15 ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXADO A LA PRESENTE ES UNA
FIEL COPIA DE LOS EXPEDIENTES DE LA OFICINA DE PATENTES Y
MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AQUELLOS DOCUMENTOS DE LA
SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA A CONTINUACION QUE
REUNIERON LOS REQUERIMIENTOS PARA QUE SE LE CONCEDA UNA FECHA
20 DE PRESENTACION BAJO 35 USC (Código de los Estados Unidos)
111

NO DE SOLICITUD 60/177,770

FECHA DE PRESENTACION 24 de Enero de 2000

25 SELLO DE LA
OFICINA DE MARCAS Y PATENTES
DE LOS ESTADOS UNIDOS DE

Por la Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

[firma ilegible]

30 W MONTGOMERY
Oficial de Certificación

15 4

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1 Un procedimiento de tratamiento de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo el procedimiento administrar a un paciente con cardiomiopatía diabética o con riesgo de padecerla, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa
- 10 2 El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el inhibidor de la glucógeno fosforilasa se selecciona de [(1S)-(R)-hidroxidimetilcarbamoilmetil]-2-feniletil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,
- 15 { (1S) - [(R) -hidroxi (metoximetilcarbamoil) metil] -2-feniletil]amida del ácido 5,6-dicloro-1H-indol-2-carboxílico,
- { (1S) - [(R) -hidroxi (metoximetilcarbamoil) metil] -2-feniletil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,
- 20 ((1S) - { (R) -hidroxi [(2-hidroxietyl) metilcarbamoil] -metil} -2-feniletil)amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,
- [(1S) -bencil-3- ((3R,4S) -dihidroxipirrolidin-1-il) - (2R) -hidroxi-3-oxopropil] amida del ácido 5-cloro-1H-indol-
- 25 2-carboxílico,

16 #

{(1S)-[(R)-hidroximetilpiridin-2-ilcarbamoil]metil}-
2-feniletil}amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,
o

5 ((1S)-{(R)-hidroximetil-(2-piridin-2-
iletil)carbamoil}metil)-2-feniletil}amida del ácido 5-
cloro-1H-indol-2-carboxílico, o una sal o un profármaco
farmacéuticamente aceptable de éstos, o una sal de un
profármaco

10 3 Un procedimiento de tratamiento de la cardiomiopatía
diabética, comprendiendo el procedimiento administrar a un
paciente 1) con diabetes y 2) con enfermedad
cardiovascular, enfermedad cardíaca isquémica,
insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca
15 congestiva pero sin arteriosclerosis coronaria,
hipertensión, anormalidades de la presión sanguínea
diastólica, complicaciones diabéticas microvasculares,
función ventricular izquierda anormal, fibrosis de
miocardio, función cardíaca anormal, congestión pulmonar,
20 enfermedad de los vasos pequeños, enfermedad de los vasos
pequeños sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica
estrechamiento luminal, coagulopatía, contusión cardíaca
o habiendo padecido o con riesgo de padecer un infarto de
miocardio, una cantidad terapéuticamente eficaz de un
25 inhibidor de la glucógeno fosforilasa

17
H

4 Un procedimiento de prevención o la reducción del daño
al miocardio, comprendiendo el procedimiento administrar
a un paciente diabético que tiene riesgo de padecer
isquemia de miocardio y reperfusión una cantidad
5 terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno
fosforilasa

5 El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el
paciente diabético tiene riesgo de padecer isquemia de
10 miocardio y reperfusión como resultado de haber sido
sometido a una angioplastia de balón

6 El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el
paciente diabético tiene riesgo de padecer isquemia de
15 miocardio y reperfusión como resultado de haber sido
sometido a cirugía de derivación

7 El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el
paciente diabético tiene riesgo de padecer isquemia de
20 miocardio y reperfusión como resultado de haber sid
sometido a cirugía mayor no cardíaca

8 Un procedimiento de prevención o de retraso del
comienzo de una cardiomiopatía diabética, comprendiendo el
25 procedimiento administrar a un paciente a quien se lo ha

diagnosticado recientemente una diabetes una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa

- 5 9 Un procedimiento de tratamiento de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo el procedimiento administrar a un paciente con cardiomiopatía diabética o con riesgo de padecerla, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa en combinación con
- 10 un compuesto adicional, siendo el compuesto adicional útil para tratar diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, anormalidades de la presión sanguínea diastólica, complicaciones diabéticas microvasculares,
- 15 función ventricular izquierda anormal, fibrosis de miocardio, función cardíaca anormal, congestión pulmonar, enfermedad de los vasos pequeños, coagulopatía, contusión cardíaca o infarto de miocardio
- 20 10 El procedimiento según la reivindicación 9, en el que el compuesto adicional se selecciona de insulina y análogos de insulina biguanidas, antagonistas de α -2 e imidazolininas, glitazonas, agonistas de PPAR-gamma, inhibidores de la oxidación de ácidos grasos, inhibidores
- 25 de la α -glucosidasa, β -agonistas, inhibidores de

fosfodiesterasas, agentes reductores de lípidos, agentes antiobesidad, complejos de vanadato, vanadio y peroxovanadio, antagonistas de la amilina, antagonistas del glucagón, inhibidores de la gluconeogénesis, análogos y
5 antagonistas de la somatostatina o agentes antilipolíticos

11 El procedimiento de la reivindicación 9, en el que se selecciona un compuesto adicional de un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la sorbitol
10 deshidrogenasa, un antagonista del receptor de glucocorticoides, un inhibidor del NHE-1 o un tiromimético

PA 206337



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

September 13, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM
THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK
OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT
APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A
FILING DATE UNDER 35 USC 111

APPLICATION NUMBER 60/177,770

FILING DATE January 24, 2000



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

W. Montgomery
W MONTGOMERY
Certifying Officer

01/24/00
10675 U
PTO

01-27-00

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

APR 21
JCE:JUL 8 PTO
01/17/70
00/24/00

A request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

Docket Number		PC10721 TMC	Type a plus sign (+) inside this box
INVENTOR(S)/APPLICANT(S)			
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
Treadway	Judith	L	472 Pequot Avenue Mystic CT 06355
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)			
METHODS OF TREATING DIABETIC CARDIOMYOPATHY USING GLYCOGEN PHOSPHORYLASE INHIBITORS			
CORRESPONDENCE ADDRESS			
Gregg C. Benson Pfizer Inc Patent Department, MS 4519 Eastern Point Road, Groton, CT 06340			
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)			
☒ Specification Number of Pages 71		☒ Claim(s) Number of Pages 3	
☐ Drawing(s) Number of Sheets		☒ Other (specify) Abstract 1 page	
METHOD OF PAYMENT (check one)			
A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees. The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number 16-1445. Two copies of this page are enclosed.		PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(S)	\$150.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

☒ No.

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:

Respectfully submitted,

SIGNATURE

Todd M. Crissey

DATE: January 24 2000

TYPED or PRINTED NAME

Todd M Crissey

REGISTRATION NO 37 807

(if appropriate)

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

Express Mail No. EJ248205406US

22
A

-1-

METHODS OF TREATING DIABETIC CARDIOMYOPATHY
USING GLYCOGEN PHOSPHORYLASE INHIBITORS

Field of the Invention

5 The present invention relates to methods of treating diabetic cardiomyopathy, the methods comprising administering to a patient having or at risk of having diabetic cardiomyopathy a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor. The present invention also relates to methods of treating diabetic cardiomyopathy, the methods comprising administering to a patient having 1) 10 diabetes and 2) having cardiovascular disease, ischemic heart disease, congestive heart failure, congestive heart failure but not having coronary arteriosclerosis, hypertension, diastolic blood pressure abnormalities, microvascular diabetic complications, abnormal left ventricular function, myocardial fibrosis, abnormal cardiac function, pulmonary congestion, small vessel disease, small vessel disease 15 without atherosclerotic cardiovascular disease or luminal narrowing, coagulopathy, cardiac contusion, or having had or at risk of having a myocardial infarction a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor.

Background of the Invention

20 Diabetic cardiomyopathy, a disease of the heart muscle (myocardium), is considered a distinct medical entity from either diabetes or cardiovascular disease. Diabetic cardiomyopathy occurs in patients having insulin dependent diabetes mellitus (Type 1) and in patients having non-insulin dependent diabetes mellitus (Type 2). Diabetic cardiomyopathy clinically expresses itself as congestive heart 25 failure (CHF) and left ventricular hypertrophy. Diabetic cardiomyopathy is also associated with increased morbidity and mortality. Pathologically, diabetic cardiomyopathy is characterized by myocellular hypertrophy, interstitial fibrosis, increased myocardial lipid deposition, and varying degrees of small vessel disease. Diabetic cardiomyopathy differs from ischemic cardiomyopathy because the diseased 30 myocardium and resultant CHF can occur in the absence of frank coronary atherosclerosis or luminal narrowing. This suggests that the primary metabolic defects related to hyperglycemia that exist in the myocardial tissue and/or in the coronary microcirculation itself are responsible for the diseased state and loss of

501777-012400

myocardial function in diabetics. Co-existent hypertension, microvascular complications, impaired fibrinolysis, atherosclerotic cardiovascular disease, and/or myocardial ischemia, which frequently occur in diabetic patients, compound the severity of the underlying diabetic cardiomyopathy. These co-morbidities can lower the threshold for decompensated heart failure, pulmonary edema, and arrhythmias, which can result in the death of the patient.

Diabetic cardiomyopathy can in part explain the increased mortality and morbidity seen in diabetic patients following myocardial infarction or certain cardiovascular interventions, such as coronary artery bypass graft surgery or angioplasty. The microvascular diseases associated with diabetes, e.g. thickened arterial intima (arteriolar hyalinization), microaneurysms of myocardial arterioles, increased capillary basement membrane thickening, and abnormalities in endothelial metabolism, as well as an impaired fibrinolysis, can contribute to compromised regional blood flow in the heart, resulting in "non-obstructive" ischemia and injury.

Diabetic cardiomyopathy is associated with mechanical dysfunction of the heart. The hypertrophied fibrotic myocardium has reduced compliance, leading to diastolic dysfunction and an elevated left ventricular filling pressure. Progression of the cardiomyopathic process may ultimately result in impairments in myocardial contraction and systolic dysfunction. A reduced stroke volume, low ejection fraction, and impaired cardiac reserve will cause a further rise in left ventricular filling pressures. This may result in fulminant heart failure. This pathophysiology can be reproduced and studied in animal models of diabetic cardiomyopathy.

The underlying cause of diabetic cardiomyopathy appears to be related to hyperglycemia and insulin resistance. The condition is exacerbated by co-existing hypertension. Hyperglycemia causes "glucose toxicity," the exact nature of which is unknown, but may include abnormal myocardial carbohydrate, lipid, and adenine nucleotide metabolism, altered tissue oxygen demand, excess protein and tissue glycosylation, formation of damaging advanced glycation end-products, stimulation of smooth muscle proliferation, increased adhesiveness and aggregation of platelets, and increased production of PAI-1, among other things. These hyperglycemia-associated perturbations contribute to myocardial biochemical changes (e.g. defective cellular metabolism, calcium transport, excess collagen formation) that are observed in the diseased state of the myocardium in diabetics.

5017770-012400

24
K

5 The major cause of morbidity and mortality in the diabetic population is cardiovascular disease (CVD). Coronary heart disease (CHD), also referred to as coronary artery disease (CAD), the major cause of myocardial infarction and stroke, and peripheral vascular disease (PVD) are all manifestations of CVD. It is well
10 recognized that diabetics have increased risk of mortality from CVD, which has been primarily attributed to the hyperglycemia associated with their disease, independent of other associated co-morbidities, such as obesity, hypertension, atherosclerosis, and dyslipidemia. The independent risk due to hyperglycemia is often difficult to
15 distinguish in some diabetics, because they also usually possess several of the other co-morbidities mentioned above. Further, their hyperglycemia can exacerbate the severity of the other co-morbidities, leading to interactive effects. Nonetheless, several studies have identified hyperglycemia as a strong independent risk factor even in diabetics with other significant risk factors present. Hyperglycemia is a prime candidate for causing this excess risk, and contributing to the high morbidity and
20 mortality due to CVD in people with diabetes because hyperglycemia causes glucose toxicity. Agents that can reduce glucose toxicity may have beneficial effects on the manifestations of chronic cardiomyopathy, but also may provide more immediate cardioprotection.

25 Pharmacological cardioprotection can be defined as the use of an agent to protect the myocardium from ischemic or reperfusion injury. The pharmacological agent may, for example, protect heart cells from damage, necrosis, or apoptosis during ischemic or reperfusion injury by mimicking ischemic preconditioning, which is a naturally occurring, physiologic phenomenon that provides endogenous cardioprotection. The cardioprotective effects, depending on the agent used, may be
30 both immediate (minutes-hours) or delayed (24-72 hours) post-ischemia. Cardioprotective agents may be useful for reducing both perioperative and non-perioperative ischemic injury. Cardioprotective agents may be especially useful in diabetics who are at increased risk of both acute myocardial infarction and chronic cardiomyopathies.

30 U.S. patent number 5,990,111 discloses the treatment of diabetic cardiomyopathy using an aldose reductase inhibitor.

60177700.012400

25
25Summary of the Invention

The present invention provides methods of treating diabetic cardiomyopathy, the methods comprising administering to a patient having or at risk of having diabetic cardiomyopathy a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor

In a preferred embodiment of the method, the glycogen phosphorylase inhibitor is 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ((1S)-((R)-hydroxy-dimethylcarbamoyl-methyl)-2-phenyl-ethyl)-amide;

5,6-dichloro-1H-indole-2-carboxylic acid ((1S)-((R)-hydroxy-(methoxy-methyl-carbamoyl)-methyl)-2-phenyl-ethyl)-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ((1S)-((R)-hydroxy-(methoxy-methyl-carbamoyl)-methyl)-2-phenyl-ethyl)-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ((1S)-((R)-hydroxy-((2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl)-methyl)-2-phenyl-ethyl)-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ((1S)-benzyl-3-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl)-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ((1S)-((R)-hydroxy-(methyl-pyridin-2-yl-carbamoyl)-methyl)-2-phenyl-ethyl)-amide; or

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ((1S)-((R)-hydroxy-(methyl-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-carbamoyl)-methyl)-2-phenyl-ethyl)-amide, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, or a salt of a prodrug

Also provided are methods of treating diabetic cardiomyopathy, the methods comprising administering to a patient having diabetes and cardiovascular disease a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor

Also provided are methods of treating diabetic cardiomyopathy, the methods comprising administering to a patient having diabetes and ischemic heart disease a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor

Also provided are methods of treating diabetic cardiomyopathy, the methods comprising administering to a patient having diabetes and having had or at risk of having a myocardial infarction a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor

60177700.012400

26
H

Also provided are methods of treating diabetic cardiomyopathy, the methods comprising administering to a patient having diabetes and congestive heart failure a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor

Also provided are methods of treating diabetic cardiomyopathy, the methods comprising administering to a patient having diabetes and congestive heart failure, but not having coronary arteriosclerosis, a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor

Also provided are methods of treating diabetic cardiomyopathy, the methods comprising administering to a patient having diabetes and hypertension a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor

Also provided are methods of treating diabetic cardiomyopathy, the methods comprising administering to a patient having diabetes and diastolic blood pressure abnormalities a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor

Also provided are methods of treating diabetic cardiomyopathy, the methods comprising administering to a patient having diabetes and microvascular diabetic complications a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor

Also provided are methods of treating diabetic cardiomyopathy, the methods comprising administering to a patient having diabetes and abnormal left ventricular function a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor

Also provided are methods of treating diabetic cardiomyopathy, the methods comprising administering to a patient having diabetes and myocardial fibrosis a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor

Also provided are methods of treating diabetic cardiomyopathy, the methods comprising administering to a patient having diabetes and abnormal cardiac function a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor

Also provided are methods of treating diabetic cardiomyopathy, the methods comprising administering to a patient having diabetes and pulmonary congestion a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor

Also provided are methods of treating diabetic cardiomyopathy, the methods comprising administering to a patient having diabetes and small vessel disease a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor

50177700-012400

27
K

Also provided are methods of treating diabetic cardiomyopathy, the methods comprising administering to a patient having diabetes and small vessel disease without atherosclerotic cardiovascular disease or luminal narrowing a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor

5 Also provided are methods of treating diabetic cardiomyopathy the methods comprising administering to a patient having diabetes and coagulopathy a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor

Also provided are methods of treating diabetic cardiomyopathy, the methods comprising administering to a patient having diabetes and cardiac contusion a
10 therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor

Also provided are methods of preventing or decreasing injury to the myocardium, the methods comprising administering to a diabetic patient who is at risk of suffering myocardial ischemia and reperfusion a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor

15 In a preferred embodiment of the methods of preventing or decreasing injury to the myocardium, the diabetic patient is at risk of suffering myocardial ischemia and reperfusion as a result of having to undergo a balloon angioplasty

In another preferred embodiment of the methods of preventing or decreasing injury to the myocardium, the diabetic patient is at risk of suffering myocardial
20 ischemia and reperfusion as a result of having to undergo major non-cardiac surgery

In another preferred embodiment of the methods of preventing or decreasing injury to the myocardium, the diabetic patient is at risk of suffering myocardial ischemia and reperfusion as a result of having to undergo bypass surgery

It is noted that in the methods of preventing or decreasing injury to the
25 myocardium, it is preferable if the glycogen phosphorylase is administered prior to suffering myocardial ischemia and reperfusion.

Also provided are methods of preventing or delaying the onset of diabetic cardiomyopathy, the methods comprising administering to a patient newly diagnosed as having diabetes a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase
30 inhibitor

Also provided is a method of treating diabetic cardiomyopathy, the method comprising administering to a patient having or at risk of having diabetic cardiomyopathy a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor in combination with an additional compound, the additional compound being

6017770-012400

useful to treat diabetes cardiovascular disease, ischemic heart disease, congestive heart failure, hypertension, diastolic blood pressure abnormalities, microvascular diabetic complications, abnormal left ventricular function, myocardial fibrosis, abnormal cardiac function, pulmonary congestion, small vessel disease, coagulopathy, cardiac contusion, or myocardial infarction

In a preferred embodiment, the additional compound is selected from insulin and insulin analogs; biguanides; $\alpha 2$ -antagonists and imidazolines; glitazones, PPAR-gamma agonists; fatty acid oxidation inhibitors; α -glucosidase inhibitors; β -agonists; phosphodiesterase inhibitors; lipid-lowering agents; antiobesity agents, vanadate, vanadium and peroxovanadium complexes; amylin antagonists; glucagon antagonists; gluconeogenesis inhibitors, somatostatin analogs and antagonists; or antilipolytic agents.

In another preferred embodiment, the additional compound is selected from an aldose reductase inhibitor; a sorbitol dehydrogenase inhibitor; a glucocorticoid receptor antagonist; a NHE-1 inhibitor or a thyromimetic.

Detailed Description of the Invention

The present invention provides methods of treating diabetic cardiomyopathy, the methods comprising administering to a patient having or at risk of having diabetic cardiomyopathy a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor. The present invention also provides methods of treating diabetic cardiomyopathy, the methods comprising administering to a patient having 1) diabetes and 2) having cardiovascular disease, ischemic heart disease, congestive heart failure, congestive heart failure but not having coronary arteriosclerosis, hypertension, diastolic blood pressure abnormalities, microvascular diabetic complications, abnormal left ventricular function, myocardial fibrosis, abnormal cardiac function, pulmonary congestion, small vessel disease, small vessel disease without atherosclerotic cardiovascular disease or luminal narrowing, coagulopathy, cardiac contusion, or having had or at risk of having a myocardial infarction, a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor.

In treating diabetic cardiomyopathy, it is important to note that patients having diabetes and having an additional condition or disease such as cardiovascular disease, ischemic heart disease, congestive heart failure, congestive heart failure but

601777-012400

~~29~~

not having coronary arteriosclerosis, hypertension diastolic blood pressure abnormalities, microvascular diabetic complications, abnormal left ventricular function, myocardial fibrosis, abnormal cardiac function, pulmonary congestion, small vessel disease, small vessel disease without atherosclerotic cardiovascular disease or luminal narrowing, coagulopathy, cardiac contusion, or having or at risk of having a myocardial infarction are at particular risk for developing very serious cardiac insufficiencies including death because diabetic cardiomyopathy further adversely affects the patient's heart and cardiovascular system.

The term "therapeutically effective amount" means an amount of a compound or combination of compounds that ameliorates, attenuates, or eliminates one or more symptoms of a particular disease or condition or prevents or delays the onset of one or more symptoms of a particular disease or condition.

The term "patient" means animals, such as dogs, cats, cows, horses, sheep, and humans. Particularly preferred patients are mammals. The term patient includes males and females.

The term "pharmaceutically acceptable" means that the carrier, diluent, excipients, and/or salt must be compatible with the other ingredients of the formulation, and not deleterious to the patient.

The terms "treating", "treat" or "treatment" include preventative (e.g., prophylactic) and palliative treatment.

The phrase "glycogen phosphorylase inhibitor" refers to any substance or any combination of substances that reduces, retards, or eliminates the enzymatic action of glycogen phosphorylase. The currently known enzymatic action of glycogen phosphorylase is the degradation of glycogen by catalysis of the reversible reaction of a glycogen macromolecule and inorganic phosphate to glucose-1-phosphate and a glycogen macromolecule which is one glucosyl residue shorter than the original glycogen macromolecule (forward direction of glycogenolysis). The phrase glycogen phosphorylase inhibitor includes the stereoisomers, pharmaceutically acceptable salts, prodrugs, and pharmaceutically acceptable salts of the prodrugs of the glycogen phosphorylase inhibitor.

The phrase "newly diagnosed as having diabetes" means that the patient has been diagnosed with diabetes, either Type 1 or Type 2, within one year. Preferably, the patient has been diagnosed with diabetes within six months, and more preferably within one month.

501777-012400

7

The phrase "major non-cardiac surgery" means surgery that is not directed to the heart and requires a stay of at least one day in a hospital or under equivalent observation. Examples of major non-cardiac surgeries include tumor removal, limb amputation, brain surgery, transplant surgery, and the like

5 The phrase "cardiovascular disease" means a disease (or diseases) involving or affecting the heart, blood vessels, and/or circulatory system.

The phrase "ischemic heart disease" (also called myocardial ischemia) means inadequate myocardial blood flow (perfusion), or other condition of the heart that results in oxygen deprivation and inadequate removal of metabolites. This includes
10 any condition where there is an imbalance between myocardial oxygen supply and demand.

The phrase "diastolic blood pressure abnormalities" means any condition that results, under testing conditions described by the American Heart Association (AHA), in a diastolic blood pressure value of greater than or equal to 90 mm Hg (American
15 Heart Association's Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, NIH publication) It is noted that diastolic blood pressure abnormalities can also lead to systolic blood pressure abnormalities (dysfunction), by contributing to a condition of the heart whereby, for example, there is reduced capacity to increase ejection fraction during exertion. It is
20 also noted that the 90 mm Hg number currently set by the AHA may be changed in the future. The meaning of the phrase diastolic blood pressure abnormalities is intended to track the criteria provided by the AHA.

The phrase "microvascular diabetic complications" means diabetic
25 retinopathy, nephropathy, and neuropathy, which can lead to renal failure, peripheral arterial disease or limb amputation

The phrase "abnormal left ventricular function" means a condition of the heart, blood vessels, and/or circulatory system that results in reduced or abnormal left ventricular (LV) functioning, as detected, for example, via echocardiography or radionuclide ventriculography. Contributing factors to abnormal LV function include
30 increased heart wall stiffness, reduced LV compliance, and/or increased peripheral vascular resistance. The abnormal functioning of the LV can manifest, for example, as altered myocardial contractility (decreased dP/dT, prolonged duration of contraction, and delayed relaxation) LV asynergy, reduced peak diastolic filling rate, and/or abnormal LV ejection fraction, under either normal or exercise test conditions.

601777-012400

R

LV dysfunction is also any condition of the heart blood vessels and/or circulatory system that leads to the left ventricle having abnormal relaxation and reduced compliance associated with slow and incomplete cardiac filling

5 The phrase "abnormal cardiac function" means any diseased state or abnormal condition of the heart that prevents or reduces normal cardiac function, as defined by normal heart rate, normal blood pressure, and normal ECG readings. Most relevant to diabetic cardiomyopathy is the abnormal functioning of the myocardium that leads to blood pressure abnormalities, primarily elevated diastolic blood pressure, which may in turn lead to elevated systolic blood pressure and/or
10 systolic dysfunction (e.g. reduced ejection fraction during exertion). Normal blood pressure is nominally defined as <140 systolic and <90 diastolic mm Hg by the current AHA guidelines (American Heart Association's Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, NIH publication, 1997). It is also noted that the normal blood pressure criteria
15 currently set by the AHA may be changed in the future. The meaning of the phrase abnormal cardiac function is intended to track the criteria provided by the AHA.

The phrase "small vessel disease" (also referred to as microangiopathy) means a diseased condition of the intramyocardial arteries, arterioles, and vessels distal to the arterioles, namely capillaries, venules, and small veins. Microangiopathy
20 may be characterized by aneurysm, microaneurysm, degeneration, necrosis (e.g. myocytolytic necrosis), spasm, hyperreactivity, leakiness, interstitial edema, perivascular fibrosis, sclerosis, replacement scarring, tortuosity, focal constrictions, increased capillary basement membrane thickening, abnormalities in endothelial metabolism, or damage caused by impaired fibrinolysis.

25 The phrase "atherosclerotic cardiovascular disease" means a cardiovascular disease that is associated with or secondary to an atherosclerotic condition, e.g. a diseased state of the arteries characterized by an accumulation of intimal smooth muscle cells, accumulation of macrophages and T-lymphocytes, formation of large amounts of connective tissue matrix, and accumulation of lipid, primarily in the form
30 of cholesterol or cholesterol esters within the cells and the surrounding connective tissue, and accumulation of necrotic debris.

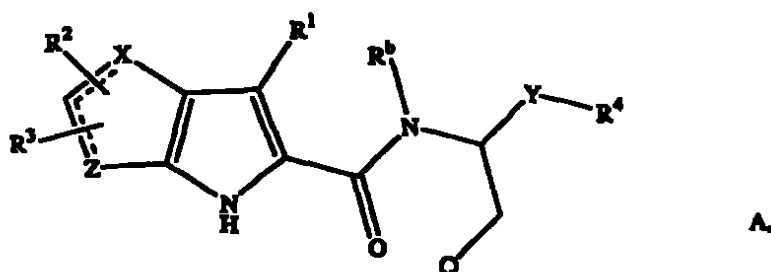
The phrase "microvascular disease" means a diseased condition of the arterioles and/or the vessels distal to the arterioles, including, but not limited to, the resistance vessels. Microvascular disease may be characterized by an unevenly

6017770-012400

distributed thickening (or hyalinization) of the intima of small arterioles primarily due to the accumulation of type IV collagen in the basement membrane, or microaneurysms of the arterioles, which compromises the extent of the maximal arteriolar dilation that can be achieved and impairs the delivery of nutrients and hormones to the tissues, and/or to remove waste. The vasculature distal to the arterioles may also be affected, such as by increased capillary basement membrane thickening, abnormalities in endothelial metabolism, or via impaired fibrinolysis, also resulting in reduced delivery of nutrients and hormones to the tissues, and/or waste removal. Microvascular disease can result in microvascular diabetic complications.

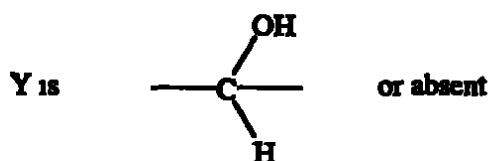
- 10 The present invention contemplates the use of any compound that is a glycogen phosphorylase inhibitor. Examples of some useful glycogen phosphorylase inhibitors are set forth below.

One group of glycogen phosphorylase inhibitors that can be used to treat diabetic cardiomyopathy includes compounds of Formula A.



- 15 a stereoisomer, pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the prodrug, wherein

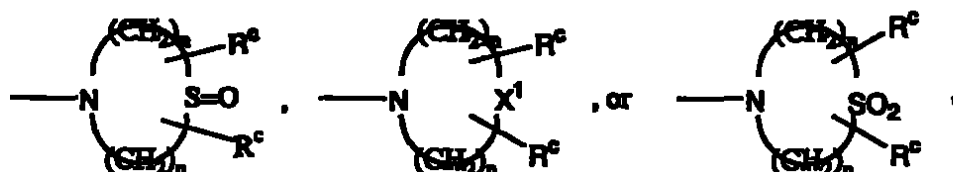
- Q is aryl, substituted aryl, heteroaryl, or substituted heteroaryl;
 20 each Z and X are independently (C, CH or CH₂), N, O or S;
 X¹ is NR^a, -CH₂, O or S;
 each - - - is independently a bond or is absent, provided that both - - - are not simultaneously bonds;
 R¹ is hydrogen, halogen, -OC₁-C₈alkyl, -SC₁-C₈alkyl,
 25 -C₁-C₈alkyl, -CF₃, -NH₂, -NHC₁-C₈alkyl, -N(C₁-C₈alkyl)₂, -NO₂, -CN,
 -CO₂H, -CO₂C₁-C₈alkyl, -C₂-C₈alkenyl, or -C₂-C₈alkynyl,
 each R^a and R^b is independently hydrogen or -C₁-C₈alkyl;



R² and R³ are independently hydrogen, halogen, -C₁-C₈alkyl, -CN, -C≡C-Si(CH₃)₂,
-OC₁-C₈alkyl, -SC₁-C₈alkyl, -CF₃, -NH₂, -NHC₁-C₈alkyl, -N(C₁-C₈alkyl)₂,
-NO₂, -CO₂H, -CO₂C₁-C₈alkyl, -C₂-C₈alkenyl, or -C₂-C₈alkynyl, or R² and R³ together
5 with the atoms on the ring to which they are attached form a five or six membered
ring containing from 0 to 3 heteroatoms and from 0 to 2 double bonds,

R⁴ is -C(=O)-A,

A is -NR^dR^d, -NR^dCH₂CH₂OR^d,



- 10 each R^d is independently hydrogen, C₁-C₈alkyl, C₁-C₈alkoxy, aryl, substituted aryl,
heteroaryl, or substituted heteroaryl,
each R^e is independently hydrogen, -C(=O)OR^d, -OR^d, -SR^d, or -NR^dR^d and
each n is independently 1-3.

Preferred examples of glycogen phosphorylase inhibitors of Formula A

- 15 include 6H-thieno[2,3-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-((3R,4S)-dihydroxy-
pyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amide;

2-bromo-6H-thieno[2,3-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-((3R,4S)-
dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amide;

- 2-methyl-6H-thieno[2,3-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-((3R,4S)-
20 dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amide;

(±)-2-methyl-6H-thieno[2,3-b]pyrrole-5-carboxylic acid [1-benzyl-2-((3R,4S)-
dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

2-bromo-6H-thieno[2,3-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3R,4S)-
dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

- 25 2-chloro-6H-thieno[2,3-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-((3R,4S)-
dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amide;

2-chloro-6H-thieno[2,3-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3R,4S)-
dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

4

- 2,4-dichloro-6H-thieno[2,3-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amide;
 (±)-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [1-benzyl-2-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,
- 5 2-bromo-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amide;
 4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amide;
 (±)-2-bromo-4H-furo[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [1-benzyl-2-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 10 2-bromo-4H-furo[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amide;
 6H-thieno[2,3-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,
- 15 2-bromo-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
 2-methyl-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
 2,4-dichloro-6H-thieno[2,3-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 20 2-cyano-6H-thieno[2,3-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
 2-chloro-6H-thieno[2,3-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl]-amide;
- 25 2-chloro-6H-thieno[2,3-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-dimethylcarbamoyl-2-phenyl-ethyl]-amide;
 2-chloro-6H-thieno[2,3-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(1,1-dioxo-1-thiazolidin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 30 1-((2S)-[(2-chloro-6H-thieno[2,3-b]pyrrole-5-carbonyl)-amino]-3-phenyl-propionyl)-piperidine-4-carboxylic acid ethyl ester;

601777-012400

- 2-bromo-6H-thieno[2,3-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 2-methyl-4H-furo[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 5 2-trimethylsilyl-ethynyl-6H-thieno[2,3-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 2-ethynyl-6H-thieno[2,3-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 2-fluoro-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 10 2-cyano-4H-furo[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 2-chloro-4H-furo[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 15 2-chloro-4H-furo[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amide;
- 1-((2S)-[(2-chloro-6H-thieno[2,3-b]pyrrole-5-carbonyl)-amino]-3-phenyl-propionyl)-piperidine-4-carboxylic acid,
- 3-chloro-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 20 3-chloro-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amide;
- 3-bromo-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 25 3-bromo-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amide;
- 2-chloro-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amide;
- 2-chloro-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 30 3-methyl-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 3-methyl-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amide

36
7

- 2-cyano-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide
- 2-cyano-4H-furo[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amide;
- 5 3-bromo-4H-furo[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 3-bromo-4H-furo[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amide;
- 4H-1,7-dithia-4-aza-cyclopenta[a]pentalene-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-
- 10 ((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amide;
- 4H-1,7-dithia-4-aza-cyclopenta[a]pentalene-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,
- 2-chloro-3-methyl-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,
- 15 2-chloro-3-methyl-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amide;
- 2-methylsulfanyl-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 2-Bromo-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxy-
- 20 azetidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 2-Bromo-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(1,1-dioxo-1-thiazolidin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,
- 2-Bromo-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-morpholin-4-yl-2-oxo-ethyl]-amide;
- 25 2-bromo-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3S,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;
- 2-bromo-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3R,4R)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide; and
- 2-bromo-4H-thieno[3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(4-hydroxy-
- 30 piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide, and the stereoisomers, pharmaceutically acceptable salts and prodrugs of the compounds, and the pharmaceutically acceptable salts of the prodrugs.

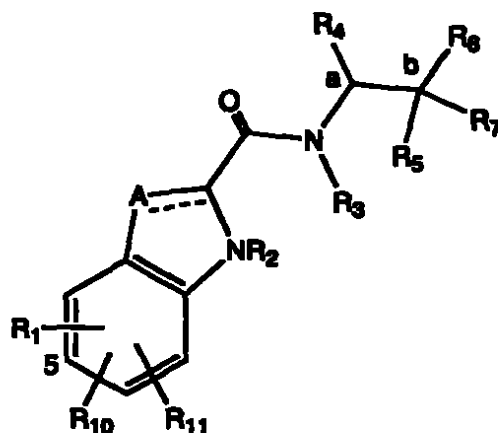
5017770.012400

38
37

Methods for making the above recited glycogen phosphorylase inhibitors of Formula A can be found in U.S. provisional patent application number 60/157 148, filed September 30, 1999

Commonly assigned PCT published applications WO 98/38384 and WO 98/38385 disclose glycogen phosphorylase inhibitors of Formulas I and IA below that can be used to treat diabetic cardiomyopathy in accordance with the present invention

One group of glycogen phosphorylase inhibitors that can be used in the present invention includes compounds of Formula I



Formula I

and the pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof wherein

the dotted line (—) is an optional bond;

A is $-C(H)=$, $-C((C_1-C_4)alkyl)=$ or $-C(halo)=$ when the dotted line (—) is a bond, or A is methylene or $-CH((C_1-C_4)alkyl)-$ when the dotted line (—) is not a bond,

R_1 , R_{10} or R_{11} are each independently H, halo, 4-, 6- or 7-nitro cyano, $(C_1-C_4)alkyl$, $(C_1-C_4)alkoxy$, fluoromethyl, difluoromethyl or trifluoromethyl,

R_2 is H,

R_3 is H or $(C_1-C_4)alkyl$,

R_4 is H, methyl, ethyl, n-propyl, hydroxy $(C_1-C_4)alkyl$, $(C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl$, phenyl $(C_1-C_4)alkyl$, phenylhydroxy $(C_1-C_4)alkyl$, phenyl $(C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl$, thien-2- or -3-yl $(C_1-C_4)alkyl$ or fur-2- or -3-yl $(C_1-C_4)alkyl$ wherein said R_4 rings are mono-, di- or tri-substituted independently on carbon with H, halo, $(C_1-C_4)alkyl$, $(C_1-C_4)alkoxy$, trifluoromethyl, hydroxy, amino or cyano; or

39
38
3

R_4 is pyrid-2-, -3- or -4-yl(C_1-C_4)alkyl, thiazol-2-, -4- or -5-yl(C_1-C_4)alkyl, imidazol-1-, -2-, -4- or -5-yl(C_1-C_4)alkyl, pyrrol-2- or -3-yl(C_1-C_4)alkyl, oxazol-2-, -4- or -5-yl(C_1-C_4)alkyl, pyrazol-3-, -4- or -5-yl(C_1-C_4)alkyl, isoxazol-3-, -4- or -5-yl(C_1-C_4)alkyl, isothiazol-3-, -4- or -5-yl(C_1-C_4)alkyl, pyridazin-3- or -4-yl(C_1-C_4)alkyl, pyrimidin-2-, -4-, -5- or -6-yl(C_1-C_4)alkyl, pyrazin-2- or -3-yl(C_1-C_4)alkyl or 1,3,5-triazin-2-yl(C_1-C_4)alkyl, wherein said preceding R_4 heterocycles are optionally mono- or di-substituted independently with halo, trifluoromethyl, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy, amino or hydroxy and said mono- or di-substituents are bonded to carbon;

R_5 is H, hydroxy, fluoro, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkanoyl, amino(C_1-C_6)alkoxy, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkoxy, carboxy(C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkoxy-carbonyl(C_1-C_6)alkoxy, benzyloxycarbonyl(C_1-C_6)alkoxy, or carbonyloxy wherein said carbonyloxy is carbon-carbon linked with phenyl, thiazolyl, imidazolyl, 1H-indolyl, furyl, pyrrolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl or 1,3,5-triazinyl and wherein said preceding R_5 rings are optionally mono-substituted with halo, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy, amino or trifluoromethyl and said mono-substituents are bonded to carbon,

R_7 is H, fluoro or (C_1-C_6)alkyl, or

R_6 and R_7 can be taken together to be ox ;

R_8 is carboxy, (C_1-C_6)alkoxycarbonyl, $C(O)NR_9R_{10}$ or $C(O)R_{11}$

wherein

R_9 is H, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy or (C_1-C_6)alkoxy; and

R_{10} is H, (C_1-C_6)alkyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, methylene-perfluorinated(C_1-C_6)alkyl, phenyl, pyridyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyranyl, piperidinyl, morpholinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl or 1,3,5-triazinyl wherein said preceding R_{10} rings are carbon-nitrogen linked; or

R_9 is mono-, di- or tri-substituted (C_1-C_6)alkyl, wherein said substituents are independently H, hydroxy, amino, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_6)alkylamino; or

R_{10} is mono- or di-substituted (C_1-C_6)alkyl, wherein said substituents are independently phenyl, pyridyl, furyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyranyl, pyridinyl, piperidinyl, morpholinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl or 1,3,5-triazinyl

wherein the nonaromatic nitrogen-containing R_{10} rings are optionally mono-substituted on nitrogen with (C_1-C_6)alkyl, benzyl, benzoyl or (C_1-C_6)alkoxycarbonyl

6017770.012400

and wherein the R_8 rings are optionally mono-substituted on carbon with halo, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, hydroxy, amino, or mono-N- and di-N,N (C_1-C_4) alkylamino provided that no quaternized nitrogen is included and there are no nitrogen-oxygen, nitrogen-nitrogen or nitrogen-halo bonds,

- 5 R_{12} is piperazin-1-yl, 4- (C_1-C_4) alkylpiperazin-1-yl, 4-formylpiperazin-1-yl, morpholino, thiomorpholino, 1-oxothiomorpholino, 1,1-dioxo-thiomorpholino, thiazolidin-3-yl, 1-oxo-thiazolidin-3-yl, 1,1-dioxo-thiazolidin-3-yl, 2- (C_1-C_4) alkoxycarbonylpyrrolidin-1-yl, oxazolidin-3-yl or 2(R)-hydroxymethylpyrrolidin-1-yl; or
- 10 R_{12} is 3- and/or 4-mono- or di-substituted oxazetidin-2-yl, 2-, 4-, and/or 5-mono- or di-substituted oxazolidin-3-yl, 2-, 4-, and/or 5-mono- or di-substituted thiazolidin-3-yl, 2-, 4-, and/or 5-mono- or di-substituted 1-oxothiazolidin-3-yl, 2-, 4-, and/or 5-mono- or di-substituted 1,1-dioxothiazolidin-3-yl, 3- and/or 4-, mono- or di-substituted pyrrolidin-1-yl, 3-, 4- and/or 5-, mono-, di- or tri-substituted piperidin-1-yl,
- 15 3-, 4-, and/or 5-mono-, di-, or tri-substituted piperazin-1-yl, 3-substituted azetidin-1-yl, 4- and/or 5-, mono- or di-substituted 1,2-oxazinan-2-yl, 3-and/or 4-mono- or di-substituted pyrazolidin-1-yl, 4- and/or 5-, mono- or di-substituted isoxazolidin-2-yl, 4- and/or 5-, mono- and/or di-substituted isothiazolidin-2-yl wherein said R_{12} substituents are independently H, halo, (C_1-C_4) alkyl, hydroxy, amino, mono-N- or di-N,N- (C_1-C_4) alkylamino, formyl, oxo, hydroxyimino, (C_1-C_4) alkoxy, carboxy, carbamoyl, mono-
- 20 N- or di-N,N- (C_1-C_4) alkylcarbamoyl, (C_1-C_4) alkoxyimino, (C_1-C_4) alkoxymethoxy, (C_1-C_4) alkoxycarbonyl, carboxy- (C_1-C_4) alkyl or hydroxy- (C_1-C_4) alkyl,

with the proviso that if R_4 is H, methyl, ethyl or n-propyl R_6 is OH,

with the proviso that if R_6 and R_7 are H, then R_4 is not H, methyl, ethyl,

- 25 n-propyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl or (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl and R_6 is $C(O)NR_6R_6$, $C(O)R_{12}$ or (C_1-C_4) alkoxycarbonyl.

A first group of preferred compounds of Formula I consists of those compounds wherein

- 30 R_1 is 5-H, 5-halo, 5-methyl or 5-cyano;
 R_{10} and R_{11} are each independently H or halo;
 A is $-C(H)-$;
 R_2 and R_3 are H

41 40
Z

R₄ is phenyl(C₁-C₂)alkyl wherein said phenyl groups are mono-, di- or tri-substituted independently with H or halo or mono- or di- substituted independently with H, halo, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, amino or cyano; or

R₄ is thien-2- or -3-yl(C₁-C₂)alkyl, pyrid-2-, -3- or -4-yl(C₁-C₂)alkyl, thiazol-2- -
5 4- or -5-yl(C₁-C₂)alkyl, imidazol-1-, -2-, -4- or -5-yl(C₁-C₂)alkyl, fur-2- or -3-yl(C₁-
C₂)alkyl, pyrrol-2- or -3-yl(C₁-C₂)alkyl, oxazol-2-, -4- or -5-yl(C₁-C₂)alkyl, pyrazol-3-, -
4- or -5-yl(C₁-C₂)alkyl, isoxazol-3-, -4- or -5-yl(C₁-C₂)alkyl wherein said preceding R₄
heterocycles are optionally mono- or di-substituted independently with halo,
trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, amino or hydroxy and said mono- or di-
10 substituents are bonded to carbon;

R₅ is hydroxy;

R₆ is C(O)NR₈R₉ or C(O)R₁₂, and

R₇ is H

Within the above first group of preferred compounds of Formula I is a first
15 group of especially preferred compounds wherein

the carbon atom a has (S) stereochemistry;

the carbon atom b has (R) stereochemistry;

R₄ is phenyl(C₁-C₂)alkyl, thien-2-yl(C₁-C₂)alkyl thien-3-yl(C₁-C₂)alkyl, fur-2-
yl(C₁-C₂)alkyl or fur-3-yl(C₁-C₂)alkyl wherein said rings are mono- or di- substituted
20 independently with H or fluoro;

R₆ is C(O)NR₈R₉,

R₈ is (C₁-C₂)alkyl, hydroxy or (C₁-C₂)alkoxy; and

R₉ is H, (C₁-C₄)alkyl, hydroxy, hydroxy(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, pyridyl,
morpholinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, imidazolyl or thiazolyl or (C₁-C₄)alkyl
25 mono-substituted with pyridyl, morpholinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl,
imidazolyl or thiazolyl

Within the above first group of especially preferred compounds are the
particularly preferred compounds

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-[(R)-hydroxy-dimethylcarbamoyl-
30 methyl]-2-phenyl-ethyl]-amide,

5,6-dichloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-[(R)-hydroxy-(methoxy-methyl-
carbamoyl)-methyl]-2-phenyl-ethyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-[(R)-hydroxy-(methoxy-methyl-
carbamoyl)-methyl]-2-phenyl-ethyl]-amide, - - -

501777-012400

2

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ((1S)-((R)-hydroxy-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl]-methyl)-2-phenyl-ethyl)-amide

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amide,

5 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ((1S)-((R)-hydroxy-(methyl-pyridin-2-yl-carbamoyl)-methyl)-2-phenyl-ethyl)-amide, and

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ((1S)-((R)-hydroxy-[methyl-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-carbamoyl]-methyl)-2-phenyl-ethyl)-amide.

10 Within the above first group of especially preferred compounds are the compounds wherein

a. R₁ is 5-chloro;
R₁₀ and R₁₁ are H;
R₄ is benzyl,
R₆ is methyl, and

15 R₉ is methyl;

b. R₁ is 5-chloro;
R₁₁ is H
R₁₀ is 6-chloro;
R₄ is benzyl;
R₆ is methyl; and
R₉ is methoxy;

20

c. R₁ is 5-chloro;
R₁₀ and R₁₁ are H,
R₄ is benzyl;
R₆ is methyl; and
R₉ is methoxy;

25

d. R₁ is 5-chloro;
R₁₀ and R₁₁ are H,
R₄ is benzyl,
R₆ is methyl; and
R₉ is 2-(hydroxy)ethyl;

30

e. R₁ is 5-chloro;
R₁₀ and R₁₁ are H,
R₄ is benzyl

6017770.012400

42
12

- R₉ is methyl, and
- R₉ is pyridin-2-yl, and
- f R₁ is 5-chloro;
- R₁₀ and R₁₁ are H,
- 5 R₄ is benzyl;
- R₈ is methyl; and
- R₆ is 2-(pyridin-2-yl)ethyl.

Within the above first group of preferred compounds of Formula I is a second group of especially preferred compounds wherein

- 10 the carbon atom a is (S) stereochemistry;
- the carbon atom b is (R) stereochemistry;

R₄ is phenyl(C₁-C₂)alkyl, thien-2-yl-(C₁-C₂)alkyl, thien-3-yl-(C₁-C₂)alkyl, fur-2-yl-(C₁-C₂)alkyl or fur-3-yl-(C₁-C₂)alkyl wherein said rings are mono- or di- substituted independently with H or fluoro;

- 15 R₅ is C(O)R₁₂ and

R₁₂ is morpholino, 4-(C₁-C₄)alkylpiperazin-1-yl, 3-substituted azetidin-1-yl, 3- and/or 4-, mono- or di-substituted pyrrolidin-1-yl, 4- and/or 5- mono- or di-substituted isoxazolidin-2-yl, 4- and/or 5-, mono- or di-substituted 1,2-oxazinan-2-yl wherein said substituents are each independently H, halo, hydroxy, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, oxo, hydroxyimino or alkoxy

- 20

Within the above second group of especially preferred compounds are the particularly preferred compounds

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-oxo-propyl]-amide hydrochloride,

- 25 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-(3-hydroxyazetidin-1-yl)-3-oxo-propyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ((1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-isoxazolidin-2-yl-3-oxo-propyl)-amide,

- 30 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ((1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-[1,2]oxazinan-2-yl-3-oxo-propyl)-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3S)-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxo-propyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-((3S,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amide,

43

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-(*cis*-3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amide, and

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-morpholin-4-yl-3-oxo-propyl]-amide

5 Within the above second group of especially preferred compounds are the compounds wherein

a. R₁ is 5-chloro;

R₁₀ and R₁₁ are H,

R₄ is benzyl; and

10 R₁₂ is 4-methylpiperazin-1-yl;

b. R₁ is 5-chloro,

R₁₀ and R₁₁ are H,

R₄ is benzyl, and

R₁₂ is 3-hydroxyazetidin-1-yl;

15 c. R₁ is 5-chloro;

R₁₀ and R₁₁ are H,

R₄ is benzyl, and

R₁₂ is isoxazolidin-2-yl;

d. R₁ is 5-chloro;

20 R₁₀ and R₁₁ are H,

R₄ is benzyl, and

R₁₂ is (1,2)-oxazinan-2-yl;

e. R₁ is 5-chloro;

R₁₀ and R₁₁ are H;

25 R₄ is benzyl; and

R₁₂ is 3(S)-hydroxypyrrolidin-1-yl,

f. R₁ is 5-chloro;

R₁₀ and R₁₁ are H;

R₄ is benzyl; and

30 R₁₂ is (3S,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl,

g. R₁ is 5-chloro;

R₁₀ and R₁₁ are H;

R₄ is benzyl; and

R₁₂ is *cis*-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl; and

501777-012400

44
5
X

h R₁ is 5-chloro;
R₁₀ and R₁₁ are H,
R₄ is benzyl; and
R₁₂ is morpholino.

5 A second group of preferred compounds of Formula I consists of those compounds wherein

R₁ is H, halo, methyl or cyano;
R₁₀ and R₁₁ are each independently H or halo;
A is -C(H)=;

10 R₂ and R₃ are H,

R₄ is phenyl(C₁-C₂)alkyl wherein said phenyl groups are mono-, di- or tri-substituted independently with H or halo or mono- or di- substituted independently with H, halo, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, amino or cyano; or

15 R₄ is then-2- or -3-yl(C₁-C₂)alkyl, pyrid-2-, -3- or -4-yl(C₁-C₂)alkyl, thiazol-2- -4- or -5-yl(C₁-C₂)alkyl imidazol-1-, -2-, -4- or -5-yl(C₁-C₂)alkyl, fur-2- or -3-yl(C₁-C₂)alkyl, pyrrol-2- or -3-yl(C₁-C₂)alkyl, oxazol-2-, -4- or -5-yl(C₁-C₂)alkyl, pyrazol-3-, -4- or -5-yl(C₁-C₂)alkyl, isoxazol-3-, -4- or -5-yl(C₁-C₂)alkyl wherein said preceding R₄ heterocycles are optionally mono- or di-substituted independently with halo, trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, amino or hydroxy and said mono- or di-
20 substituents are bonded to carbon;

R₆ is hydroxy;
R₈ is carboxy or (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, and
R₇ is H, fluoro or (C₁-C₆)alkyl

25 Within the second group of preferred compounds of Formula I is a group of especially preferred compounds wherein

the carbon atom a is (S) stereochemistry;
the carbon atom b is (R) stereochemistry;

30 R₄ is phenyl(C₁-C₂)alkyl, thien-2-yl(C₁-C₂)alkyl, thien-3-yl(C₁-C₂)alkyl, fur-2-yl(C₁-C₂)alkyl or fur-3-yl(C₁-C₂)alkyl wherein said rings are mono- or di- substituted independently with H or fluoro;

R₁₀ and R₁₁ are H,
R₆ is carboxy; and
R₇ is H

Preferred within the immediately preceding group is a compound wherein

5017770-012400

45
X

R₁ is 5-chloro,

R₁₀ and R₁₁ are H, and

R₄ is benzyl

A third group of preferred compounds of Formula I consists of those

5 compounds wherein

R₁ is H, halo, methyl or cyano;

R₁₀ and R₁₁ are each independently H or halo;

A is -C(H)=;

R₂ and R₃ are H,

10 R₄ is phenyl(C₁-C₂)alkyl wherein said phenyl groups are mono-, di- or tri-substituted independently with H or halo or mono- or di- substituted independently with H, halo, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, amino or cyano; or
R₄ is thien-2- or -3-yl(C₁-C₂)alkyl, pyrid-2-, -3- or -4-yl(C₁-C₂)alkyl, thiazol-2-, -4- or -5-yl(C₁-C₂)alkyl, imidazol-1-, -2-, -4- or -5-yl(C₁-C₂)alkyl, fur-2- or -3-yl(C₁-
15 C₂)alkyl, pyrrol-2- or -3-yl(C₁-C₂)alkyl, oxazol-2-, -4- or -5-yl(C₁-C₂)alkyl, pyrazol-3-, -4- or -5-yl(C₁-C₂)alkyl, isoxazol-3-, -4- or -5-yl(C₁-C₂)alkyl wherein said preceding R₄ heterocycles are optionally mono- or di-substituted independently with halo, trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, amino or hydroxy and said mono- or di-substituents are bonded to carbon,

20 R₅ is fluoro, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, amino(C₁-C₄)alkoxy, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino(C₁-C₄)alkoxy, carboxy(C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy-carbonyl(C₁-C₄)alkoxy, benzyloxy-carbonyl(C₁-C₄)alkoxy;

R₆ is carboxy or (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, and

R₇ is H, fluoro or (C₁-C₄)alkyl.

25 A fourth group of preferred compounds of Formula I consists of those compounds wherein

R₁ is H, halo, methyl or cyano;

R₁₀ and R₁₁ are each independently H or halo;

A is -C(H)=;

30 R₂ and R₃ are H,

R₄ is phenyl(C₁-C₂)alkyl wherein said phenyl groups are mono-, di- or tri-substituted independently with H or halo or mono- or di- substituted independently with H, halo, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, amino or cyano; or

5017773-012400

7X

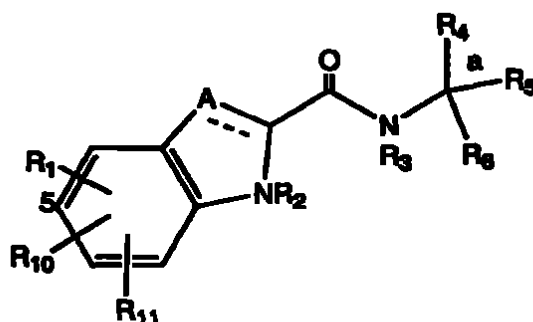
R_4 is thien-2- or -3-yl(C_1 - C_2)alkyl, pyrid-2-, -3- or -4-yl(C_1 - C_2)alkyl, thiazol-2-, -4- or -5-yl(C_1 - C_2)alkyl, imidazol-1-, -2-, -4- or -5-yl(C_1 - C_2)alkyl, fur-2- or -3-yl(C_1 - C_2)alkyl, pyrrol-2- or -3-yl(C_1 - C_2)alkyl, oxazol-2-, -4- or -5-yl(C_1 - C_2)alkyl, pyrazol-3-, -4- or -5-yl(C_1 - C_2)alkyl, isoxazol-3-, -4- or -5-yl(C_1 - C_2)alkyl wherein said preceding R_4 heterocycles are optionally mono- or di-substituted independently with halo, trifluoromethyl, (C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy, amino or hydroxy and said mono- or di-substituents are bonded to carbon,

R_5 is fluoro, (C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy, amino(C_1 - C_4)alkoxy, mono-N- or di-N,N-(C_1 - C_4)alkylamino(C_1 - C_4)alkoxy, carboxy(C_1 - C_4)alkoxy, (C_1 - C_4)alkoxycarbonyl(C_1 - C_4)alkoxy, benzyloxycarbonyl(C_1 - C_4)alkoxy;

R_6 is $C(O)NR_7R_8$ or $C(O)R_{12}$ and

R_7 is H, fluoro or (C_1 - C_4)alkyl

Another group of glycogen phosphorylase inhibitors includes compounds of the Formula IA



Formula IA

and the pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof wherein

the dotted line (---) is an optional bond;

A is $-C(H)=$, $-C((C_1-C_4)alkyl)=$, $-C(halo)=$ or $-N=$, when the dotted line (---) is a bond, or A is methylene or $-CH((C_1-C_4)alkyl)-$, when the dotted line (---) is not a bond;

R_1 , R_{10} or R_{11} are each independently H, halo, cyano, 4-, 6-, or 7-nitro, (C_1 - C_4)alkyl, (C_1 - C_4)alkoxy, fluoromethyl, difluoromethyl or trifluoromethyl,

R_2 is H,

R_3 is H or (C_1 - C_4)alkyl;

R_4 is H, methyl, ethyl, n-propyl, hydroxy(C_1 - C_2)alkyl, (C_1 - C_2)alkoxy(C_1 - C_2)alkyl, phenyl(C_1 - C_4)alkyl, phenylhydroxy(C_1 - C_4)alkyl, (phenyl)(C_1 - C_4)alkoxy(C_1 - C_4)alkyl, thien-2- or -3-yl(C_1 - C_4)alkyl or fur-2- or -3-yl(C_1 - C_4)alkyl wherein said R_4 rings are

~~11~~

mono-, di- or tri-substituted independently on carbon with H, halo, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, amino, cyano or 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl, or

R₄ is pyrid-2-, -3- or -4-yl(C₁-C₄)alkyl, thiazol-2-, -4- or -5-yl(C₁-C₄)alkyl, imidazol-2-, -4- or -5-yl(C₁-C₄)alkyl, pyrrol-2- or -3-yl(C₁-C₄)alkyl, oxazol-2-, -4- or -5-yl(C₁-C₄)alkyl, pyrazol-3-, -4- or -5-yl(C₁-C₄)alkyl, isoxazol-3-, -4- or -5-yl(C₁-C₄)alkyl, isothiazol-3-, -4- or -5-yl(C₁-C₄)alkyl, pyridazin-3- or -4-yl(C₁-C₄)alkyl, pyrimidin-2-, -4-, -5- or -8-yl(C₁-C₄)alkyl, pyrazin-2- or -3-yl(C₁-C₄)alkyl, 1,3,5-triazin-2-yl(C₁-C₄)alkyl or indol-2-(C₁-C₄)alkyl, wherein said preceding R₄ heterocycles are optionally mono- or di-substituted independently with halo, trifluoromethyl, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, amino, hydroxy or cyano and said substituents are bonded to carbon; or

R₄ is R₁₅-carbonyloxymethyl, wherein said R₁₅ is phenyl, thiazolyl, imidazolyl, 1H-indolyl, furyl, pyrrolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl or 1,3,5-triazinyl and wherein said preceding R₁₅ rings are optionally mono- or di-substituted independently with halo, amino, hydroxy, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy or trifluoromethyl and said mono- or di-substituents are bonded to carbon;

R₆ is H,

R₆ is carboxy, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl C(O)NR₆R₆ or C(O)R₁₂

wherein

R₆ is H, (C₁-C₄)alkyl, cyclo(C₂-C₆)alkyl, cyclo(C₂-C₆)alkyl(C₁-C₄)alkyl, hydroxy or (C₁-C₄)alkoxy; and

R₆ is H, cyclo(C₂-C₆)alkyl, cyclo(C₂-C₆)alkyl(C₁-C₄)alkyl, cyclo(C₄-C₇)alkenyl, cyclo(C₂-C₇)alkyl(C₁-C₄)alkoxy, cyclo(C₂-C₇)alkyloxy, hydroxy, methylene-perfluorinated(C₁-C₄)alkyl, phenyl, or a heterocycle wherein said heterocycle is pyridyl, furyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyranyl, pyridinyl, piperidinyl, morpholinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, 1,3,5-triazinyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, thiochromanyl or tetrahydrobenzothiazolyl wherein said heterocycle rings are carbon-nitrogen linked; or

R₆ is (C₁-C₄)alkyl or (C₁-C₄)alkoxy wherein said (C₁-C₄)alkyl or (C₁-C₄)alkoxy is optionally monosubstituted with cyclo(C₄-C₇)alken-1-yl, phenyl, thienyl, pyridyl, furyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyranyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, 1-

601777-012400

24

oxathiomorpholinyl, 1,1-dioxathiomorpholinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, 1,3,5-triazinyl or indolyl and wherein said (C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)alkoxy are optionally additionally independently mono- or di-substituted with halo, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, cyano, carboxy, or (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, and

wherein the R₆ rings are optionally mono- or di-substituted independently on carbon with halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₆)alkyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, cyano, carboxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, carbamoyl, formyl or trifluoromethyl and said R₆ rings may optionally be additionally mono- or di-substituted independently with (C₁-C₆)alkyl or halo,

with the proviso that no quaternized nitrogen on any R₆ heterocycle is included;

R₁₂ is morpholino, thiomorpholino, 1-oxathiomorpholino, 1,1-dioxathiomorpholino, thiazolidin-3-yl, 1-oxathiazolidin-3-yl, 1,1-dioxathiazolidin-3-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, piperazin-1-yl, piperazin-4-yl, azetidin-1-yl, 1,2-oxazinan-2-yl, pyrazolidin-1-yl, isoxazolidin-2-yl, isothiazolidin-2-yl, 1,2-oxazetidin-2-yl, oxazolidin-3-yl, 3,4-dihydroisoquinolin-2-yl, 1,3-dihydroisindol-2-yl, 3,4-dihydro-2H-quinol-1-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]thiazine-4-yl, 3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl, 3,4-dihydro-benzo[c][1,2]oxazin-1-yl, 1,4-dihydro-benzo[d][1,2]oxazin-3-yl, 3,4-dihydro-benzo[e][1,2]oxazin-2-yl, 3H-benzo[d]isoxazol-2-yl, 3H-benzo[c]isoxazol-1-yl or azepan-1-yl,

wherein said R₁₂ rings are optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, hydroxy, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, formyl, carboxy, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylcarbamoyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonylamino, carboxy(C₁-C₆)alkyl, carbamoyl(C₁-C₆)alkyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylcarbamoyl(C₁-C₆)alkyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₆)alkyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, oxo, hydroxyimino or (C₁-C₆)alkoxyimino and wherein no more than two substituents are selected from oxo, hydroxyimino or (C₁-C₆)alkoxyimino and oxo, hydroxyimino or (C₁-C₆)alkoxyimino are on nonaromatic carbon; and

5017770-012400

49
25

wherein said R_{12} rings are optionally additionally mono- or di-substituted independently with (C_1-C_6) alkyl or halo;

with the proviso that when R_8 is (C_1-C_6) alkoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl then R_1 is 5-halo, 5- (C_1-C_4) alkyl or 5-cyano and R_4 is (phenyl)(hydroxy) (C_1-C_4) alkyl, (phenyl)((C_1-C_4)alkoxy) (C_1-C_4) alkyl, hydroxymethyl or $Ar(C_1-C_2)$ alkyl, wherein Ar is thien-2- or -3-yl, fur-2- or -3-yl or phenyl wherein said Ar is optionally mono- or di-substituted independently with halo; with the proviso that when R_1 and R_{10} and R_{11} are H, R_4 is not imidazol-4-ylmethyl, 2-phenylethyl or 2-hydroxy-2-phenylethyl;

with the proviso that when R_8 is H and R_9 is (C_1-C_6) alkyl, R_9 is not substituted with carboxy or (C_1-C_6) alkoxycarbonyl on the carbon which is attached to the nitrogen atom N of NHR_9 ;

with the proviso that when R_8 is carboxy and R_1 , R_{10} , R_{11} and R_9 are all H, then R_4 is not benzyl, H, (phenyl)(hydroxy)methyl, methyl, ethyl or n-propyl; and

with the proviso that when R_8 and R_9 are both n-pentyl, R^1 is 5-chloro, 5-bromo, 5-cyano, 5- (C_1-C_6) alkyl, 5- (C_1-C_6) alkoxy, or 5-trifluoromethyl

A first group of preferred compounds of Formula IA consists of those compounds wherein

R_1 is 5-H, 5-halo, 5-methyl, 5-cyano or 5-trifluoromethyl;

R_{10} and R_{11} are each independently H or halo;

A is $-C(H)=$;

R_2 and R_3 are H

R_4 is H, methyl, phenyl (C_1-C_2) alkyl, wherein said phenyl groups are mono- or di-substituted independently with H, halo, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, amino or cyano and wherein said R_4 groups are optionally additionally mono-substituted with halo; or

R_4 is thien-2- or -3-yl (C_1-C_2) alkyl, pyrid-2-, -3- or -4-yl (C_1-C_2) alkyl, thiazol-2-, -4- or -5-yl (C_1-C_2) alkyl, imidazol-2-, -4- or -5-yl (C_1-C_2) alkyl, fur-2- or -3-yl (C_1-C_2) alkyl, pyrrol-2- or -3-yl (C_1-C_2) alkyl, oxazol-2-, -4- or -5-yl (C_1-C_2) alkyl, pyrazol-3-, -4- or -5-yl (C_1-C_2) alkyl, isoxazol-3-, -4- or -5-yl (C_1-C_2) alkyl, isothiazol-3-, -4- or -5-yl (C_1-C_2) alkyl, pyridazin-3- or -4-yl (C_1-C_2) alkyl, pyrimidin-2-, -4-, -5- or -6-yl (C_1-C_2) alkyl, pyrazin-2- or -3-yl (C_1-C_2) alkyl or 1,3,5-triazin-2-yl (C_1-C_2) alkyl wherein said preceding R_4 heterocycles are optionally mono- or di-substituted independently with halo, trifluoromethyl, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy amino or hydroxy and said mono- or di-substituents are bonded to carbon;

5017770-012400

R_3 is H, and

R_8 is $C(O)NR_9R_{10}$ or $C(O)R_{11}$.

Within the above first group of preferred compounds of Formula IA is a first group of especially preferred compounds wherein

5 R_4 is H, phenyl(C_1 - C_2)alkyl, thien-2- or -3-yl(C_1 - C_2)alkyl, fur-2- or -3-yl(C_1 - C_2)alkyl wherein said R_4 rings are mono- or di-substituted independently with H or fluoro;

R_8 is $C(O)R_{12}$, and

10 R_{12} is morpholino, thiomorpholino, 1-oxothiomorpholino, 1,1-dioxothiomorpholino, thiazolidin-3-yl, 1-oxothiazolidin-3-yl, 1,1-dioxothiazolidin-3-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, piperazin-1-yl, piperazin-4-yl, azetidin-1-yl, 1,2-oxazinan-2-yl, isoxazolidin-2-yl, isothiazolidin-2-yl, 1,2-oxazetidin-2-yl, oxazolidin-3-yl, 1,3-dihydroisindol-2-yl, or azepan-1-yl,

15 wherein said R_{12} rings are optionally mono- or di-substituted independently with halo, (C_1 - C_6)alkyl, (C_1 - C_6)alkoxy, hydroxy, amino, mono-N- or di-N,N-(C_1 - C_6)alkylamino, formyl, carboxy, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1 - C_6)alkylcarbamoyl, (C_1 - C_6)alkoxycarbonyl, hydroxy(C_1 - C_6)alkyl, amino(C_1 - C_6)alkyl, mono-N- or di-N,N-(C_1 - C_6)alkylamino(C_1 - C_6)alkyl, oxo, hydroxyimino or (C_1 - C_6)alkoxyimino with the proviso that only the R_{12} heterocycles thiazolidin-3-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, 20 piperazin-1-yl, piperazin-4-yl, azetidin-1-yl, 1,2-oxazinan-2-yl, isoxazolidin-2-yl, or oxazolidin-3-yl are optionally mono- or di-substituted with oxo, hydroxyimino, or (C_1 - C_6)alkoxyimino; and

wherein said R_{12} rings are optionally additionally mono- or di-substituted independently with (C_1 - C_6)alkyl.

25 Within the above group of especially preferred compounds are the compounds

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxyimino-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,

30 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [2-(cis-3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [2-((3S,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(cis-3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide, -

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [2-(1,1-dioxo-thiazolidin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid (2-oxo-2-thiazolidin-3-yl-ethyl)-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-(4-fluoro-benzyl)-2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3RS)-hydroxy-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [2-oxo-2-((1RS)-oxo-1-thiazolidin-3-yl)-ethyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-(2-fluoro-benzyl)-2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3S,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxyimino-azetidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide,

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(4-hydroxyimino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide, and

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [1-benzyl-2-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]amide

Within the above group of especially preferred compounds is a first group of particularly preferred compounds wherein

R₄ is H, and

R₁₂ is thiazolidin-3-yl, 1-oxo-thiazolidin-3-yl, 1,1-dioxo-thiazolidin-3-yl or oxazolidin-3-yl or said R₁₂ substituents optionally mono- or di-substituted independently with carboxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, hydroxy(C₁-C₃)alkyl, amino(C₁-C₃)alkyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₃)alkylamino(C₁-C₃)alkyl or

R₁₂ is mono- or di-substituted pyrrolidin-1-yl wherein said substituents are independently carboxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkoxy, hydroxy, hydroxy(C₁-C₃)alkyl, amino, amino(C₁-C₃)alkyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₃)alkylamino(C₁-C₃)alkyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino; and

the R₁₂ rings are optionally additionally independently disubstituted with (C₁-C₆)alkyl

52
✓

Preferred compounds within the immediately preceding group of particularly preferred compounds are compounds wherein

- a. R_1 is 5-chloro;
 R_{10} and R_{11} are H, and
5 R_{12} is *cis*-3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl;
- b. R_1 is 5-chloro;
 R_{10} and R_{11} are H, and
 R_{12} is (3*S*,4*S*)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl,
- c. R_1 is 5-chloro;
10 R_{10} and R_{11} are H, and
 R_{12} is 1,1-dioxo-thiazolidin-3-yl,
- d. R_1 is 5-chloro;
 R_{10} and R_{11} are H, and
 R_{12} is thiazolidin-3-yl, and
- e. R_1 is 5-chloro;
15 R_{10} and R_{11} are H, and
 R_{12} is 1-oxo-thiazolidin-3-yl

Within the above group of especially preferred compounds is a second group of particularly preferred compounds wherein

- 20 R_4 is phenylmethyl, thien-2- or -3-ylmethyl wherein said R_4 rings are optionally mono- or di-substituted with fluoro; and
 R_{12} is thiazolidin-3-yl, 1-oxo-thiazolidin-3-yl, 1,1-dioxo-thiazolidin-3-yl or oxazolidin-3-yl or said R_{12} substituents optionally mono- or di-substituted independently with carboxy or (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₆)alkyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl
25 or R_{12} is mono- or di-substituted azetidin-1-yl or mono- or di-substituted pyrrolidin-1-yl or mono- or di-substituted piperidin-1-yl wherein said substituents are independently carboxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₆)alkyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, oxo, hydroxylimino or (C₁-C₆)alkoxylimino; and
30 the R_{12} rings are optionally additionally mono- or di-substituted independently with (C₁-C₆)alkyl

501777-012400

53
N

Preferred compounds within the immediately preceding group of particularly preferred compounds are compounds wherein

- a. R₁ is 5-chloro;
R₁₀ and R₁₁ are H,
5 R₄ is 4-fluorobenzyl;
R₁₂ is 4-hydroxypiperidin-1-yl; and
the stereochemistry of carbon (a) is (S),
- b. R₁ is 5-chloro;
R₁₀ and R₁₁ are H;
10 R₄ is benzyl,
R₁₂ is 3-hydroxypiperidin-1-yl; and
the stereochemistry of carbon (a) is (S),
- c. R₁ is 5-chloro;
R₁₀ and R₁₁ are H,
15 R₄ is benzyl,
R₁₂ is *cis*-3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl, and
the stereochemistry of carbon (a) is S,
- d. R₁ is 5-chloro;
R₁₀ and R₁₁ are H, R₄ is benzyl;
20 R₁₂ is 3-hydroxyimino-pyrrolidin-1-yl, and
the stereochemistry of carbon (a) is (S),
- e. R₁ is 5-chloro;
R₁₀ and R₁₁ are H,
R₄ is 2-fluorobenzyl,
25 R₁₂ is 4-hydroxypiperidin-1-yl; and
the stereochemistry of carbon (a) is (S);
- f. R₁ is 5-chloro;
R₁₀ and R₁₁ are H;
R₄ is benzyl,
30 R₁₂ is (3S,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl; and
the stereochemistry of carbon (a) is (S),
- g. R₁ is 5-chloro;
R₁₀ and R₁₁ are H,
R₄ is benzyl,

501777-012400

54
Z

R₁₂ is 3-hydroxy-azetidin-1-yl, and
the stereochemistry of carbon (a) is (S),

h R₁ is 5-chloro,

R₁₀ and R₁₁ are H,

R₄ is benzyl,

R₁₂ is 3-hydroxyimino-azetidin-1-yl; and

the stereochemistry of carbon (a) is (S), and

l R₁ is 5-chloro;

R₁₀ and R₁₁ are H,

R₄ is benzyl,

R₁₂ is 4-hydroxyimino-piperidin-1-yl, and

the stereochemistry of carbon (a) is (S)

A second group of especially preferred compounds within the first group of preferred compounds are the compounds wherein

R₄ is H, phenyl(C₁-C₂)alkyl, thien-2- or -3-yl(C₁-C₂)alkyl, fur-2- or -3-yl(C₁-C₂)alkyl wherein said R₄ rings are mono- or di-substituted independently with H or fluoro;

R₆ is C(O)NR₆R₆; and

R₈ is H, (C₁-C₆)alkyl, hydroxy or (C₁-C₄)alkoxy; and

R₉ is H, cyclo(C₄-C₆)alkyl, cyclo(C₃-C₆)alkyl(C₁-C₆)alkyl, methylene-perfluorinated(C₁-C₂)alkyl, pyridyl, pyrrolidinyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, piperidinyl, benzothiazolyl or thiochromanyl; or

R₉ is (C₁-C₆)alkyl wherein said (C₁-C₆)alkyl is optionally substituted with cyclo(C₄-C₆)alkenyl, phenyl, thienyl, pyridyl, pyrrolidinyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, 1-oxothiomorpholinyl, or 1,1-dioxothiomorpholinyl and wherein said (C₁-C₆)alkyl or (C₁-C₆)alkoxy is optionally additionally independently mono- or di-substituted with halo, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₂)alkylamino, cyano, carboxy, or (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, and

wherein the R₉ rings are optionally mono- or di-substituted independently on carbon with halo, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, hydroxy, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino, carbamoyl, (C₁-C₂)alkoxycarbonyl or carbamoyl

Within the immediately preceding second group of especially preferred compounds are the compounds wherein

6017770-012400

SS
5

- 5 a R₁ is 5-chloro;
R₁₀ and R₁₁ are H,
R₄ is benzyl,
R₈ is methyl; and
R₉ is 3-(dimethylamino)propyl;
- 10 b the stereochemistry of carbon (a) is (S),
R₁ is 5-chloro;
R₁₀ and R₁₁ are H,
R₄ is benzyl,
R₈ is methyl, and
R₉ is 3-pyridyl;
- 15 c. the stereochemistry of carbon (a) is (S);
R₁ is 5-chloro;
R₁₀ and R₁₁ are H,
R₄ is benzyl,
R₈ is methyl; and
R₉ is 2-hydroxyethyl, and
- 20 d. the stereochemistry of carbon (a) is (S)
R₁ is 5-fluoro;
R₁₀ and R₁₁ are H,
R₄ is 4-fluorophenylmethyl,
R₈ is methyl; and
R₉ is 2-morpholinoethyl.

25 A third group of especially preferred compounds within the first group of preferred compounds are the compounds wherein

R₄ is H, phenyl(C₁-C₂)alkyl, thien-2- or -3-yl(C₁-C₂)alkyl, fur-2- or -3-yl(C₁-C₂)alkyl wherein said R₄ rings are mono- or di-substituted independently with H or fluoro;

R₆ is C(O)NR₉R₁₀; and

30 R₈ is H, (C₁-C₆)alkyl, hydroxy or (C₁-C₄)alkoxy; and

R₉ is (C₁-C₄)alkoxy wherein said (C₁-C₄)alkoxy is optionally substituted with cyclo(C₆-C₈)alkenyl, phenyl, thienyl, pyridyl, pyrrolidinyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, 1-oxothiomorpholinyl, or 1,1-dioxothiomorpholinyl and wherein said (C₁-C₂)alkyl or (C₁-C₄)alkoxy is optionally

601777-012400

56
X

additionally independently mono- or di-substituted with halo, hydroxy, (C₁-C₂)alkoxy amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₂)alkylamino, cyano, carboxy, or (C₁-C₄)alkoxycarbonyl and

wherein the R₆ rings are optionally mono- or di-substituted independently on carbon with halo, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy, hydroxy, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino, carbamoyl, (C₁-C₂)alkoxycarbonyl or carbamoyl.

Within the immediately preceding third group of especially preferred compounds are the compounds wherein

- a. R₁ is 5-chloro;
R₁₀ and R₁₁ are H,
R₄ is benzyl
R₆ is methyl; and
R₉ is 2-hydroxyethoxy;
- b. the stereochemistry of carbon (a) is (S),
R₁ is 5-chloro;
R₁₀ and R₁₁ are H,
R₄ is 4-fluorophenylmethyl,
R₆ is methyl; and
R₉ is methoxy;
- c. the stereochemistry of carbon (a) is (S),
R₁ is 5-chloro;
R₁₀ and R₁₁ are H,
R₄ is benzyl,
R₆ is methyl; and
R₉ is methoxy;

A second group of preferred compounds of Formula IA are those compounds wherein

- R₁ is 5-halo, 5-methyl, 5-cyano or trifluoromethyl,
R₁₀ and R₁₁ are each independently H or halo,
A is -C(H)=;
R₂ and R₃ are H,
R₄ is H, phenyl(C₁-C₂)alkyl, thien-2- or -3-yl(C₁-C₂)alkyl, fur-2- or -3-yl(C₁-C₂)alkyl wherein said rings are mono- or di-substituted independently with H or fluoro;
R₅ is H and

601777-012400

57
X

R_8 is (C_1-C_6) alkoxycarbonyl

A third group of preferred compounds of Formula IA are those compounds wherein

R_1 is 5-halo, 5-methyl 5-cyano or trifluoromethyl;

R_{10} and R_{11} are each independently H or halo;

A is $-C(H)=$;

R_2 and R_3 are H;

R_4 is H, methyl or phenyl(C_1-C_2)alkyl, wherein said phenyl groups are mono- or di-substituted independently with H, halo, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, trifluoromethyl, hydroxy, amino or cyano and wherein said phenyl groups are additionally mono- or di-substituted independently H or halo; or

R_4 is thien-2- or -3-yl(C_1-C_2)alkyl, pyrid-2-, -3- or -4-yl(C_1-C_2)alkyl, thiazol-2-, -4- or -5-yl(C_1-C_2)alkyl, imidazol-2-, -4- or -5-yl(C_1-C_2)alkyl, fur-2- or -3-yl(C_1-C_2)alkyl, pyrrol-2- or -3-yl(C_1-C_2)alkyl, oxazol-2-, -4- or -5-yl(C_1-C_2)alkyl, pyrazol-3-, -4- or -5-yl(C_1-C_2)alkyl, isoxazol-3-, -4- or -5-yl(C_1-C_2)alkyl isothiazol-3- -4- or -5-yl(C_1-C_2)alkyl, pyridazin-3- or -4-yl(C_1-C_2)alkyl pyrimidin-2-, -4-, -5- or -6-yl(C_1-C_2)alkyl, pyrazin-2- or -3-yl(C_1-C_2)alkyl or 1,3,5-triazin-2-yl(C_1-C_2)alkyl wherein said preceding R_4 heterocycles are optionally mono- or di-substituted independently with halo, trifluoromethyl, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy, amino or hydroxy and said mono- or di-substituents are bonded to carbon

R_5 is H, and

R_6 is carboxy

Within the third group of preferred compounds is a first group of especially preferred compounds wherein

R_{10} and R_{11} are H; and

R_4 is H

Particularly preferred within the immediately preceding especially preferred group is a compound wherein

R_1 is 5-chloro.

Another group of preferred glycogen phosphorylase inhibitors includes:

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-(R)-hydroxy-dimethylcarbamoyl-methyl]-2-phenyl-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-(R)-hydroxy-(methoxy-methyl-carbamoyl)-methyl]-2-phenyl-ethyl]-amide;

501777-012400

58
59

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-((3-hydroxy azetidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxopropyl)-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-((R)-hydroxy-(methyl-(2-hydroxyethyl)-carbamoyl)-methyl)-2-phenyl-ethyl]-amide;

5 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3S)-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxopropyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3S,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxopropyl]-amide;

10 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-3-(cis-3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxopropyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [1-benzyl-2-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(cis-3,4-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

15 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-(4-fluorobenzyl-2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid (2-oxo-2-thiazolidin-3-yl-ethyl)-amide;

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide;

20 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxylmino-azetidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide; and

5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid [(1S)-benzyl-2-((3S,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amide, and the pharmaceutically acceptable salts, and prodrugs and salts of the prodrugs.

25 Any glycogen phosphorylase inhibitor may be used as a compound (active agent) in the present invention. Glycogen phosphorylase inhibition is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (for example, Pesca, et al. (1977) *Clinical Chemistry* 23:1711-1717). A variety of glycogen phosphorylase inhibitors are described above, however other glycogen
30 phosphorylase inhibitors will be known to those skilled in the art (e.g., WO 95/24391-A and those disclosed in U.S. patent number 5,952,363). The following documents also disclose glycogen phosphorylase inhibitors that can be used in the present invention: U.S. patent number 5,998,463; Oikonomakos et al., *Protein Science*, 1999 8(10) 1930-1945, which in particular discloses the compound

50177700-012400

59
~~27~~

3-isopropyl-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-1-ethyl-2-methylpyridine, WO 9524381, WO 9709040 WO 9840353; WO 9850359; WO 9731901 EP 884050 and Hoover et al, *J Med. Chem.*, 1998, 41, 2934-2938.

5 A glycogen phosphorylase inhibitor is administered to a patient in a therapeutically effective amount. The glycogen phosphorylase inhibitor can be administered alone or as part of a pharmaceutically acceptable composition or formulation. In addition, the glycogen phosphorylase inhibitor or composition can be administered all at once, as for example, by a bolus injection, multiple times, such as by a series of tablets, or delivered substantially uniformly over a period of time, as for
10 example, using transdermal delivery. It is also noted that the dose of the glycogen phosphorylase inhibitor can be varied over time.

In addition, a glycogen phosphorylase inhibitor can be administered alone, in combination with other glycogen phosphorylase inhibitors, or in combination with other pharmaceutically active compounds. The other pharmaceutically active
15 compounds can be intended to treat the same disease or condition as the glycogen phosphorylase inhibitor or a different disease or condition. If the patient is to receive or is receiving multiple pharmaceutically active compounds, the compounds can be administered simultaneously, or sequentially. For example, in the case of tablets, the active compounds may be found in one tablet or in separate tablets, which can be
20 administered at once or sequentially in any order. In addition, it should be recognized that the compositions may be different forms. For example, one or more compounds may be delivered via a tablet, while another is administered via injection or orally as a syrup. All combinations, delivery methods and administration sequences are contemplated.

25 Since one aspect of the present invention contemplates the treatment of the disclosed diseases/conditions with a combination of pharmaceutically active agents that may be administered separately in any order, the invention further relates to combining separate pharmaceutical compositions in kit form. The kit comprises two separate pharmaceutical compositions: a glycogen phosphorylase inhibitor, and a
30 second pharmaceutical compound. The kit comprises a container for containing the separate compositions such as a divided bottle or a divided foil packet. Additional examples of containers include syringes, boxes, bags, and the like. Typically, the kit comprises directions for the administration of the separate components. The kit form is particularly advantageous when the separate components are preferably

6017700.012400

60
Z

administered in different dosage forms (e.g., oral and parenteral), are administered at different dosage intervals, or when titration of the individual components of the combination is desired by the prescribing physician

5 An example of such a kit is a so-called blister pack. Blister packs are well known in the packaging industry and are being widely used for the packaging of pharmaceutical unit dosage forms (tablets, capsules, and the like) Blister packs generally consist of a sheet of relatively stiff material covered with a foil of a preferably transparent plastic material. During the packaging process recesses are formed in the plastic foil. The recesses have the size and shape of the tablets or capsules to be packed. Next, the tablets or capsules are placed in the recesses and the sheet of relatively stiff material is sealed against the plastic foil at the face of the foil, which is opposite from the direction in which the recesses were formed. As a result, the tablets or capsules are sealed in the recesses between the plastic foil and the sheet. Preferably the strength of the sheet is such that the tablets or capsules can be removed from the blister pack by manually applying pressure on the recesses whereby an opening is formed in the sheet at the place of the recess. The tablet or capsule can then be removed via said opening.

15 It may be desirable to provide a memory aid on the kit, e.g., in the form of numbers next to the tablets or capsules whereby the numbers correspond with the days of the regimen which the tablets or capsules so specified should be ingested. Another example of such a memory aid is a calendar printed on the card, e.g., as follows "First Week, Monday, Tuesday, etc.. Second Week, Monday, Tuesday,..." etc. Other variations of memory aids will be readily apparent. A "daily dose" can be a single tablet or capsule or several pills or capsules to be taken on a given day. Also, a daily dose of a glycogen phosphorylase inhibitor can consist of one tablet or capsule, while a daily dose of the second compound can consist of several tablets or capsules and vice versa. The memory aid should reflect this and aid in correct administration of the active agents.

25 In another specific embodiment of the invention, a dispenser designed to dispense the daily doses one at a time in the order of their intended use is provided. Preferably, the dispenser is equipped with a memory-aid, so as to further facilitate compliance with the regimen. An example of such a memory-aid is a mechanical counter that indicates the number of daily doses that has been dispensed. Another example of such a memory-aid is a battery-powered micro-chip memory coupled with

501777-012400

27

a liquid crystal readout, or audible reminder signal which, for example reads out the date that the last daily dose has been taken and/or reminds one when the next dose is to be taken

5 A glycogen phosphorylase inhibitor and other pharmaceutically active agents, if desired, can be administered to a patient either orally, rectally, parenterally, (for example, intravenously, intramuscularly, or subcutaneously) intracisternally, intravaginally, intraperitoneally, intravesically, locally (for example, powders, ointments or drops) or as a buccal or nasal spray

10 Compositions suitable for parenteral injection may comprise physiologically acceptable sterile aqueous or nonaqueous solutions, dispersions, suspensions, or emulsions, and sterile powders for reconstitution into sterile injectable solutions or dispersions. Examples of suitable aqueous and nonaqueous carriers, diluents, solvents, or vehicles include water, ethanol, polyols (propylene glycol, polyethylene glycol, glycerol, and the like), suitable mixtures thereof vegetable oils (such as olive oil) and injectable organic esters such as ethyl oleate. Proper fluidity can be 15 maintained, for example, by the use of a coating such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersions, and by the use of surfactants.

20 These compositions may also contain adjuvants such as preserving, wetting, emulsifying, and dispersing agents. Microorganism contamination can be prevented by adding various antibacterial and antifungal agents, for example, parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, and the like. It may also be desirable to include isotonic agents, for example, sugars, sodium chloride, and the like. Prolonged absorption of injectable pharmaceutical compositions can be brought about by the use of agents delaying absorption, for example, aluminum monostearate and gelatin.

25 Solid dosage forms for oral administration include capsules, tablets, powders, and granules. In such solid dosage forms, the active compound is admixed with at least one inert customary excipient (or carrier) such as sodium citrate or dicalcium phosphate or (a) fillers or extenders, as for example, starches, lactose, sucrose, mannitol, and silicic acid; (b) binders, as for example, carboxymethylcellulose, 30 alginates, gelatin, polyvinylpyrrolidone, sucrose, and acacia, (c) humectants, as for example, glycerol; (d) disintegrating agents, as for example, agar-agar, calcium carbonate, potato or tapioca starch, alginic acid, certain complex silicates, and sodium carbonate; (e) solution retarders, as for example, paraffin; (f) absorption accelerators, as for example, quaternary ammonium compounds, (g) wetting agents,

5017770-012400

X

as for example, cetyl alcohol and glycerol monostearate; (h) adsorbents, as for example, kaolin and bentonite; and (i) lubricants, as for example, talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethylene glycols, sodium lauryl sulfate, or mixtures thereof. In the case of capsules, and tablets, the dosage forms may also
5 comprise buffering agents.

Solid compositions of a similar type may also be used as fillers in soft and hard filled gelatin capsules using such excipients as lactose or milk sugar, as well as high molecular weight polyethylene glycols, and the like.

Solid dosage forms such as tablets, dragees, capsules, pills, and granules
10 can be prepared with coatings and shells, such as enteric coatings and others well known in the art. They may also contain opacifying agents, and can also be of such composition that they release the active compound or compounds in a certain part of the intestinal tract in a delayed manner. Examples of embedding compositions that can be used are polymeric substances and waxes. The active compounds can also
15 be in micro-encapsulated form, if appropriate, with one or more of the above-mentioned excipients.

Liquid dosage forms for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs. In addition to the active compound or compounds, the liquid dosage form may contain inert diluents
20 commonly used in the art, such as water or other solvents, solubilizing agents and emulsifiers, as for example, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, dimethylformamide, oils, in particular, cottonseed oil, groundnut oil, corn germ oil, olive oil, castor oil, and sesame seed oil, glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol,
25 polyethylene glycols and fatty acid esters of sorbitan, or mixtures of these substances, and the like.

Besides such inert diluents, the composition can also include adjuvants, such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, sweetening, flavoring, and perfuming agents.

Suspensions, in addition to the active compound, may contain suspending agents, as for example, ethoxylated lauryl alcohols, polyoxyethylene sorbitol and sorbitan esters, microcrystalline cellulose, aluminum metahydroxide, bentonite, agar-
30 agar, and tragacanth, or mixtures of these substances, and the like.

004270-012400

63

1-7

Compositions for rectal or vaginal administration are preferably suppositories, which can be prepared by mixing the compound or compounds of the present invention with suitable non-irritating excipients or carriers such as cocoa butter, polyethylene glycol or a suppository wax, which are solid at ordinary room temperature, but liquid at body temperature, and therefore, melt in the rectum or vaginal cavity and release the active component.

Dosage forms for topical administration of a glycogen phosphorylase inhibitor include ointments, powders, sprays and inhalants. The active compound or compounds are admixed under sterile conditions with a physiologically acceptable carrier, and any preservatives, buffers, or propellants that may be required. Ophthalmic formulations, eye ointments, powders, and solutions are also contemplated as being within the scope of this invention.

The glycogen phosphorylase inhibitors of the present invention can be administered to a patient at dosage levels in the range of about 0.7 to about 7,000 mg per day. For a normal adult human having a body weight of about 70 kg, a dosage in the range of about 0.01 to about 100 mg per kilogram body weight is typically sufficient. The specific dosage and dosage range that can be used depends on a number of factors, including the requirements of the patient, the severity of the condition or disease being treated, and the pharmacological activity of the compound being administered. The determination of dosage ranges and optimal dosages for a particular patient is well within the ordinary skill in the art in light of this disclosure.

The following paragraphs describe exemplary formulations, dosages etc. useful for non-human animals. The administration of a glycogen phosphorylase inhibitor can be effected orally or non-orally, for example by injection. An amount of a compound is administered such that an effective dose is received, generally a daily dose which, when administered orally to an animal is usually between 0.01 and 100 mg/kg of body weight, preferably between 0.1 and 50 mg/kg of body weight. Conveniently, the medication can be carried in the drinking water so that a therapeutic dosage of the agent is ingested with the daily water supply. The agent can be directly metered into drinking water, preferably in the form of a liquid, water-soluble concentrate (such as an aqueous solution of a water soluble salt). Conveniently, the active ingredient can also be added directly to the feed, as such, or in the form of an animal feed supplement, also referred to as a premix or concentrate.

50177700-012400

64
X

A premix or concentrate of a therapeutic agent in a carrier is more commonly employed for the inclusion of the agent in the feed. Suitable carriers are liquid or solid, as desired, such as water, various meals such as alfalfa meal, soybean meal, cottonseed oil meal, linseed oil meal, corn cob meal and corn meal, molasses, urea, bone meal and mineral mixes such as are commonly employed in poultry feeds. A particularly effective carrier is the respective animal feed itself; that is, a small portion of such feed. The carrier facilitates uniform distribution of the active materials in the finished feed with which the premix is blended. It is important that the compound be thoroughly blended into the premix and, subsequently, the feed. In this respect, the agent may be dispersed or dissolved in a suitable oily vehicle such as soybean oil, corn oil, cottonseed oil, and the like, or in a volatile organic solvent and then blended with the carrier. It will be appreciated that the proportions of active material in the concentrate are capable of wide variation since the amount of agent in the finished feed may be adjusted by blending the appropriate proportion of premix with the feed to obtain a desired level of therapeutic agent.

High potency concentrates may be blended by the feed manufacturer with a proteinaceous carrier such as soybean oil meal and other meals, as described above, to produce concentrated supplements, which are suitable for direct feeding to animals. In such instances, the animals are permitted to consume the usual diet. Alternatively, such concentrated supplements may be added directly to the feed to produce a nutritionally balanced, finished feed containing a therapeutically effective level of a compound according to the invention. The mixtures are thoroughly blended by standard procedures, such as in a twin shell blender, to ensure homogeneity.

If the supplement is used as a top dressing for the feed, it likewise helps to ensure uniformity of distribution of the active material across the top of the dressed feed.

Preferred medicated swine, cattle, sheep and goat feeds generally contain from about 1 to about 400 grams of active ingredient per ton of feed, the optimum amount for these animals usually being about 50 to about 300 grams per ton of feed.

Preferred poultry and domestic pet feeds usually contain about 1 to about 400 grams and preferably about 10 to about 400 grams of active ingredient per ton of feed.

6017770.012400

~~2~~

For parenteral administration in animals, a glycogen phosphorylase inhibitor may be prepared in the form of a paste or a pellet and administered as an implant, usually under the skin of the head or ear of the animal

In general parenteral administration involves injection of a sufficient amount of a glycogen phosphorylase inhibitor to provide the animal with about 0.01 to about 100 mg/kg/day of body weight of the active ingredient. The preferred dosage for poultry, swine, cattle, sheep, goats and domestic pets is in the range of from about 0.1 to about 50 mg/kg/day

Paste formulations can be prepared by dispersing the active compound in a pharmaceutically acceptable oil such as peanut oil, sesame oil, corn oil, or the like.

Pellets containing an effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor can be prepared by admixing a glycogen phosphorylase inhibitor with a diluent such as carbowax, carnauba wax, and the like, and a lubricant, such as magnesium or calcium stearate, can be added to improve the pelleting process.

It is recognized that more than one pellet may be administered to an animal to achieve the desired dose level. Moreover, it has been found that implants may also be made periodically during the animal treatment period in order to maintain the proper active agent in the level animal's body

The term pharmaceutically acceptable salts, esters, amides, or prodrugs means the carboxylate salts, amino acid addition salts, esters, amides, and prodrugs of a glycogen phosphorylase inhibitor that are within the scope of sound medical judgment, suitable for use with patients without undue toxicity, irritation, allergic response, and the like, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio, and effective for their intended use, as well as the zwitterionic forms, where possible, of a glycogen phosphorylase inhibitor

The term "salts" refers to inorganic and organic salts of a glycogen phosphorylase inhibitor. The salts can be prepared *in situ* during the final isolation and purification of a compound, or by separately reacting a compound with a suitable organic or inorganic acid and isolating the salt thus formed. Representative salts include the hydrobromide, hydrochloride, sulfate, bisulfate, nitrate, acetate, oxalate, palmitate, stearate, laurate, borate, benzoate, lactate, phosphate, tosylate, citrate, mesylate, maleate, fumarate, succinate, tartrate, naphthylate, glucoheptonate, lactobionate, and laurylsulphonate salts, and the like. The salts may include cations based on the alkali and alkaline earth metals, such as sodium, lithium,

01777-012400

X

potassium, calcium, magnesium, and the like, as well as non-toxic ammonium, quaternary ammonium, and amine cations including, but not limited to, ammonium, tetramethylammonium, tetraethylammonium, methylamine, dimethylamine, trimethylamine, triethylamine, ethylamine, and the like. See for example, S.M. Berge,

5 *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *J Pharm Sci*, 66: 1-19 (1977)

Examples of pharmaceutically acceptable, non-toxic esters of a glycogen phosphorylase inhibitor, if applicable, include C₁-C₈ alkyl esters. Acceptable esters also include C₆-C₇ cycloalkyl esters, as well as arylalkyl esters such as benzyl. C₁-C₄ alkyl esters are preferred. Esters of a glycogen phosphorylase inhibitor may be

10 prepared according to methods that are well known in the art.

Examples of pharmaceutically acceptable non-toxic amides of a glycogen phosphorylase inhibitor include amides derived from ammonia, primary C₁-C₈ alkyl amines, and secondary C₁-C₈ dialkyl amines. In the case of secondary amines, the amine may also be in the form of a 5 or 6 membered heterocycloalkyl group

15 containing at least one nitrogen atom. Amides derived from ammonia, C₁-C₈ primary alkyl amines, and C₁-C₂ dialkyl secondary amines are preferred. Amides of a glycogen phosphorylase inhibitor may be prepared according to methods well known to those skilled in the art.

The term "prodrug" means a compound that is transformed in vivo to yield a glycogen phosphorylase inhibitor. The transformation may occur by various mechanisms, such as through hydrolysis in blood. A discussion of the use of prodrugs is provided by T. Higuchi and W. Stalla, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in *Reversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and

20 Pergamon Press, 1987

For example, if a glycogen phosphorylase inhibitor contains a carboxylic acid functional group, a prodrug can comprise an ester formed by the replacement of the hydrogen atom of the acid group with a group such as (C₁-C₈) alkyl, (C₂-C₁₂) alkanoyloxymethyl, 1-(alkanoyloxy)ethyl having from 4 to 9 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkanoyloxy)-ethyl having from 5 to 10 carbon atoms,

30 alkoxy-carbonyloxymethyl having from 3 to 6 carbon atoms, 1-(alkoxy-carbonyloxy)ethyl having from 4 to 7 carbon atoms, 1-methyl-1-(alkoxy-carbonyloxy)ethyl having from 5 to 8 carbon atoms, N-(alkoxy-carbonyl)aminomethyl having from 3 to 9 carbon atoms, 1-(N-

6017770-012400

(alkoxycarbonyl)amino)ethyl having from 4 to 10 carbon atoms, 3-phthalidyl, 4-crotonolactonyl gamma butyrolacton-4-yl, di-N,N-(C₁-C₂)alkylamino(C₂-C₃)alkyl (such as β-dimethylaminoethyl), carbamoyl-(C₁-C₂)alkyl, N N-di(C₁-C₂)alkylcarbamoyl-(C₁-C₂)alkyl and piperidino-, pyrrolidino- or morpholino(C₂-C₃)alkyl.

5 Similarly if a glycogen phosphorylase inhibitor comprises an alcohol functional group, a prodrug can be formed by the replacement of the hydrogen atom of the alcohol group with a group such as (C₁-C₆)alkanoyloxymethyl, 1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, 1-methyl-1-((C₁-C₆)alkanoyloxy)ethyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyloxymethyl, N-(C₁-C₆)alkoxycarbonylaminomethyl, succinoyl, (C₁-C₆)alkanoyl, α-amino(C₁-C₆)alkanoyl, arylacyl and α-aminoacyl, or α-aminoacyl-α-aminoacyl, where each α-aminoacyl group is independently selected from the naturally occurring L-amino acids, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)alkyl)₂ or glycosyl (the radical resulting from the removal of a hydroxyl group of the hemiacetal form of a carbohydrate)

15 If a glycogen phosphorylase inhibitor comprises an amine functional group a prodrug can be formed by the replacement of a hydrogen atom in the amine group with a group such as R-carbonyl, RO-carbonyl, NR₂-carbonyl where R and R' are each independently ((C₁-C₁₀)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, benzyl, or R-carbonyl is a natural α-aminoacyl or natural α-aminoacyl-natural α-aminoacyl, -C(OH)C(O)OY wherein (Y is H, (C₁-C₆)alkyl or benzyl), -C(OY₀)Y₁ wherein Y₀ is (C₁-C₆) alkyl and Y₁ is ((C₁-C₆)alkyl, carboxy(C₁-C₆)alkyl, amino(C₁-C₆)alkyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylaminoalkyl, -C(Y₂)Y₃ wherein Y₂ is H or methyl and Y₃ is mono-N- or di-N,N-(C₁-C₆)alkylamino, morpholino, piperidin-1-yl or pyrrolidin-1-yl

25 A glycogen phosphorylase inhibitor may contain asymmetric or chiral centers, and therefore, exist in different stereoisomeric forms. It is contemplated that all stereoisomeric forms of a glycogen phosphorylase inhibitor as well as mixtures thereof, including racemic mixtures, form part of the present invention. In addition, the present invention contemplates all geometric and positional isomers. For example, if a glycogen phosphorylase inhibitor contains a double bond, both the cis and trans forms, as well as mixtures, are contemplated

30 Diastereomeric mixtures can be separated into their individual stereochemical components on the basis of their physical chemical differences by well known methods known such as chromatography and/or fractional crystallization. Enantiomers can be separated by converting the enantiomeric mixture into a

2

diastomeric mixture by reaction with an appropriate optically active compound (e.g alcohol), separating the diastereomers and converting (e.g , hydrolyzing) the individual diastereomers to the corresponding pure enantiomers. Also, some of the glycogen phosphorylase inhibitors of this invention may be atropisomers (e.g , substituted biaryls) and are considered as part of the invention.

A glycogen phosphorylase inhibitor may exist in unsolvated as well as solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, and the like. The present invention contemplates and encompasses both the solvated and unsolvated forms.

It is also possible that a glycogen phosphorylase inhibitor may exist in different tautomeric forms. All tautomers of a glycogen phosphorylase inhibitor are contemplated. For example, all of the tautomeric forms of the imidazole moiety are included in the invention. Also, for example, all keto-enol or imine-enamine forms of the compounds are included in the invention.

Those skilled in the art will recognize that the compound names contained herein may be based on a particular tautomer of a compound. While the name for only a particular tautomer may be used, it is intended that all tautomers are encompassed by the name of the particular tautomer and included as part of the invention.

It is also intended that the invention disclosed herein encompass compounds that are synthesized *in vitro* using laboratory techniques, such as those well known to synthetic chemists, or synthesized using *in vivo* techniques, such as through metabolism, fermentation digestion, and the like. It is also contemplated that the compounds of the present invention may be synthesized using a combination of *in vitro* and *in vivo* techniques.

The present invention also includes isotopically-labelled compounds, which are identical to those recited herein, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorus, fluorine and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , and ^{36}Cl , respectively. Glycogen phosphorylase inhibitors that contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically-labelled glycogen

01777-012400

69 

phosphorylase inhibitors, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^3H , and carbon-14, i.e., ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detection. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^2H , can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances.

Representative agents that can be used in combination with a glycogen phosphorylase inhibitor include agents used to treat diabetes such as insulin and insulin analogs (e.g. LysPro insulin); GLP-1 (7-37) (insulintropin) and GLP-1 (7-36)-NH₂; biguanides: metformin, phenformin, buformin; $\alpha 2$ -antagonists and imidazoles: nifedipine, isradipine, diltiazem, flunarizine, flunarizine, sulfonylureas and analogs: chlorpropamide, glibenclamide, tolbutamide, tolazamide, acetohexamide, glypizide, glimepiride, repaglinide, meglitinide; other insulin secretagogues: linagliptin, A-4166; glitazones: ciglitazone, pioglitazone, englitazone, troglitazone, darglitazone, rosiglitazone; PPAR- γ agonists; fatty acid oxidation inhibitors: etomoxir, etomoxir; α -glucosidase inhibitors: acarbose, miglitol, emiglitate, voglibose, MDL-25,637, camiglibose, MDL-73,945, β -agonists: BRL 35135, BRL 37344, Ro 16-8714, ICI D7114, CL 316,243, phosphodiesterase inhibitors: L-388,388; lipid-lowering agents: benfluorex; antiobesity agents: fenfluramine; vanadate and vanadium complexes (e.g. Naglivan®) and peroxovanadium complexes, amylin antagonists; glucagon antagonists; gluconeogenesis inhibitors; somatostatin analogs and antagonists; antilipolytic agents: nicotinic acid, acipimox, WAG 994. Also contemplated for use in combination with a glycogen phosphorylase inhibitor are pramlintide acetate (Symlin®), AC2993, and nateglinide. Any combination of agents can be administered as described above.

A glycogen phosphorylase inhibitor can also be used in combination with an aldose reductase inhibitor. Aldose reductase inhibitors constitute a class of compounds that have become widely known for their utility in treating conditions arising from complications of diabetes, such as diabetic neuropathy and nephropathy. Such compounds are well known to those skilled in the art and are readily identified by standard biological tests. For example, the aldose reductase

1777-012400

70
✓

inhibitor zopolrestat, 1-phthalazineacetic acid, 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-(trifluoromethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]-, and related compounds are described in U.S. patent 4,939,140 to Larson *et al*

5 Aldose reductase inhibitors have been taught for use in lowering lipid levels in mammals. See for example, U.S. patent 4,492,706 to Kallal-sanfacon and EP 0 310 931 A2 (Ethyl Corporation)

U.S. patent 5,064,830 to Going discloses the use of certain oxophthalazine acetic acid aldose reductase inhibitors, including zopolrestat, for lowering of blood uric acid levels.

10 Commonly assigned U.S. patent 5,391,551 discloses the use of certain aldose reductase inhibitors, including zopolrestat, for lowering blood lipid levels in humans. The disclosure teaches that therapeutic utilities derive from the treatment of diseases caused by an increased level of triglycerides in the blood, such diseases include cardiovascular disorders such as thrombosis, arteriosclerosis, myocardial
15 infarction, and angina pectoris. A preferred aldose reductase inhibitor is zopolrestat.

The term aldose reductase inhibitor refers to compounds that inhibit the bioconversion of glucose to sorbitol, which is catalyzed by the enzyme aldose reductase.

Any aldose reductase inhibitor may be used in a combination with a glycogen
20 phosphorylase inhibitor. Aldose reductase inhibition is readily determined by those skilled in the art according to standard assays (J. Malone, *Diabetes*, 29:881-884 (1980) "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control"). A variety of aldose reductase inhibitors are described herein, however, other aldose reductase inhibitors useful in the compositions and methods of this invention will be known to those skilled
25 in the art.

The activity of an aldose reductase inhibitor in a tissue can be determined by testing the amount of aldose reductase inhibitor that is required to lower tissue sorbitol (i.e., by inhibiting the further production of sorbitol consequent to blocking
30 aldose reductase) or lower tissue fructose (by inhibiting the production of sorbitol consequent to blocking aldose reductase and consequently the production of fructose).

Accordingly, examples of aldose reductase inhibitors useful in the compositions, combinations and methods of the present invention include

601777-012400

7/ 2

- 1 3-(4-bromo-2-fluorobenzyl)-3,4-dihydro-4-oxo-1-phthalazineacetic acid
(ponalrestat, US 4,251,528),
- 2 N[[[5-trifluoromethyl)-6-methoxy-1-naphthalenyl]thioxomethyl]-N-
methylglycine (tolrestat, US 4,600,724),
- 5 3. 5-[(Z,E)- β -methylcinnamylidene]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolideneacetic acid
(epalrestat, US 4,464,382, US 4,791,128, US 4,831,045);
4. 3-(4-bromo-2-fluorobenzyl)-7-chloro-3,4-dihydro-2,4-dioxo-1(2H)-
quinazolineacetic acid (zenarestat, US 4,734,419, and 4,883,800);
5. 2R,4R-6,7-dichloro-4-hydroxy-2-methylchroman-4-acetic acid (US
10 4,883,410),
6. 2R,4R-6,7-dichloro-6-fluoro-4-hydroxy-2-methylchroman-4-acetic acid
(US 4,883,410)
- 7 3,4-dihydro-2,8-diisopropyl-3-oxo-2H-1,4-benzoxazine-4-acetic acid (US
4,771,050),
- 15 8. 3,4-dihydro-3-oxo-4-[(4,5,7-trifluoro-2-benzothiazolyl)methyl]-2H-1,4-
benzothiazine-2-acetic acid (SPR-210, U S. 5,252,572),
- 9 N-[3,5-dimethyl-4-[(nitromethyl)sulfonyl]phenyl]-2-methyl-
benzeneacetamide (ZD5522, U.S. 5,270,342 and U.S. 5,430,080),
10. (S)-6-fluorospiro[chroman-4,4'-imidazolidine]-2,5-dione (sorbinil, US
20 4,130,714),
- 11 d-2-methyl-6-fluoro-spiro(chroman-4',4'-imidazolidine)-2',5'-dione (US
4,540,704),
12. 2-fluoro-spiro(9H-fluorene-9,4'-imidazolidine)2',5'-dione (US 4,438,272);
13. 2,7-di-fluoro-spiro(9H-fluorene-9,4'-imidazolidine)2',5'-dione (US
25 4,438,745, US 4,438,272),
14. 2,7-di-fluoro-5-methoxy-spiro(9H-fluorene-9,4'-imidazolidine)2',5'-dione
(US 4,438,745, US 4,438,272);
15. 7-fluoro-spiro(5H-indenol[1,2-b]pyridine-5,3'-pyrrolidine)2,5'-dione (US
4,438,745, US 4,438,272),
- 30 16. d-cis-6'-chloro-2',3'-dihydro-2'-methyl-spiro-(imidazolidine-4,4'-4'-H-
pyrano(2,3-b)pyridine)-2,5-dione (US 4,980,357),
- 17 spiro[imidazolidine-4,5'(6H)-quinoline]2,5-dione-3'-chloro-7',8'-dihydro-7'-
methyl-(5'-cis)(US 5,088,859)

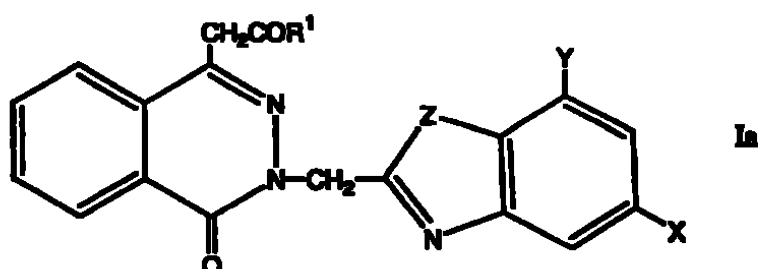
601770-012400

72
7/7

18. (2S,4S)-8-fluoro-2',5'-dioxaspiro(chroman-4,4'-imidazolidine)-2-carboxamide (US 5,447,948), and

19. 2-[(4-bromo-2-fluorophenyl)methyl]-6-fluorospiro[isoquinoline-4(1H),3'-pyrrolidine]-1,2',3,5'(2H)-tetrone (ARI-509, US 5,037,831)

5 Other aldose reductase inhibitors include compounds having formula Ia below



or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein

10 Z is O or S,

R¹ is hydroxy or a group capable of being removed *in vivo* to produce a compound of formula Ia wherein R¹ is OH, and

X and Y are the same or different and are selected from hydrogen, trifluoromethyl, fluoro, and chloro.

15 A preferred subgroup within the above group of aldose reductase inhibitors includes numbered compounds 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, and 17, and the following compounds of Formula Ia.

20 20. 3,4-dihydro-3-(5-fluorobenzothiazol-2-ylmethyl)-4-oxophthalazin-1-yl-acetic acid [R¹=hydroxy; X=F; Y=H];

20 21. 3-(5,7-difluorobenzothiazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxophthalazin-1-ylacetic acid [R¹=hydroxy; X=Y=F];

22. 3-(5-chlorobenzothiazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxophthalazin-1-ylacetic acid [R¹=hydroxy; X=Cl; Y=H],

25 23. 3-(5,7-dichlorobenzothiazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxophthalazin-1-ylacetic acid [R¹=hydroxy; X=Y=Cl],

24. 3,4-dihydro-4-oxo-3-(5-trifluoromethylbenzothiazol-2-ylmethyl)phthalazin-1-ylacetic acid [R¹=hydroxy; X=CF₃; Y=H];

25. 3,4-dihydro-3-(5-fluorobenzothiazol-2-ylmethyl)-4-oxophthalazin-1-yl-acetic acid [R¹=hydroxy; X=F; Y=H];

6017770.012400

~~73~~

26 3-(5,7-difluorobenzoxazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxophthalazin-1-ylacetic acid [R^1 =hydroxy; $X=Y=F$],

27 3-(5-chlorobenzoxazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxophthalazin-1-ylacetic acid [R^1 =hydroxy; $X=Cl$, $Y=H$],

5 28. 3-(5,7-dichlorobenzoxazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxophthalazin-1-ylacetic acid [R^1 =hydroxy; $X=Y=Cl$], and

29 zopolrestat; 1-phthalazineacetic acid, 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-(trifluoromethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]- [R^1 =hydroxy; X =trifluoromethyl, $Y=H$]

In compounds 20-23, and 29 Z is S. In compounds 24-28, Z is O

10 Of the above subgroup, compounds 20-29 are more preferred with 29 especially preferred. Procedures for making the aldose reductase inhibitors of formula Ia are disclosed in PCT publication number WO 99/28859

Each of the aldose reductase inhibitors referenced above and other aldose reductase inhibitors can be used in combination with one or more glycogen phosphorylase inhibitors to treat diabetic cardiomyopathy

15 A glycogen phosphorylase inhibitor can also be used in combination with a sorbitol dehydrogenase inhibitor. Sorbitol dehydrogenase inhibitors lower fructose levels and have been used to treat or prevent diabetic complications such as neuropathy, retinopathy, nephropathy, cardiomyopathy, microangiopathy, and macroangiopathy. U.S. patent numbers 5,728,704 and 5,888,578 disclose compounds and methods for treating diabetic complications by inhibiting the enzyme sorbitol dehydrogenase

Each of the sorbitol dehydrogenase inhibitors referenced above and other sorbitol dehydrogenase inhibitors can be used in combination with one or more glycogen phosphorylase inhibitors to treat diabetic cardiomyopathy

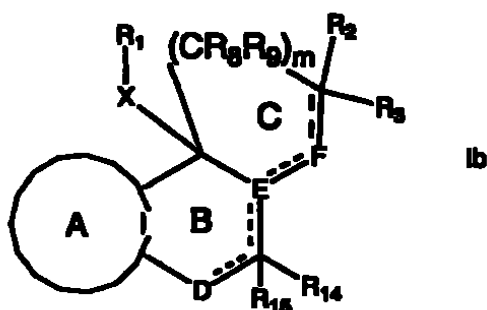
25 A glycogen phosphorylase inhibitor can also be used in combination with a glucocorticoid receptor antagonist. The glucocorticoid receptor (GR) is present in glucocorticoid responsive cells where it resides in the cytosol in an inactive state until it is stimulated by an agonist. Upon stimulation the glucocorticoid receptor translocates to the cell nucleus where it specifically interacts with DNA and/or protein(s) and regulates transcription in a glucocorticoid responsive manner. Two examples of proteins that interact with the glucocorticoid receptor are the transcription factors, AP1 and NF κ - β . Such interactions result in inhibition of AP1- and NF κ - β -mediated transcription and are believed to be responsible for the anti-

5017770-012400

74

Inflammatory activity of endogenously administered glucocorticoids. In addition, glucocorticoids may also exert physiologic effects independent of nuclear transcription. Biologically relevant glucocorticoid receptor agonists include cortisol and corticosterone. Many synthetic glucocorticoid receptor agonists exist including dexamethasone, prednisone and prednisilone. By definition, glucocorticoid receptor antagonists bind to the receptor and prevent glucocorticoid receptor agonists from binding and eliciting GR mediated events, including transcription. RU486 is an example of a non-selective glucocorticoid receptor antagonist. GR antagonists can be used in the treatment of diseases associated with an excess or a deficiency of glucocorticoids in the body. As such, they may be used to treat the following: obesity, diabetes, cardiovascular disease, hypertension, Syndrome X, depression, anxiety, glaucoma, human immunodeficiency virus (HIV) or acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), neurodegeneration (for example, Alzheimer's and Parkinson's), cognition enhancement, Cushing's Syndrome, Addison's Disease, osteoporosis, frailty, inflammatory diseases (such as osteoarthritis, rheumatoid arthritis, asthma and rhinitis), tests of adrenal function, viral infection, immunodeficiency, immunomodulation, autoimmune diseases, allergies, wound healing, compulsive behavior, multi-drug resistance, addiction, psychosis, anorexia, cachexia, post-traumatic stress syndrome, post-surgical bone fracture, medical catabolism and prevention of muscle frailty.

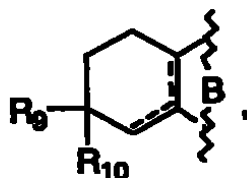
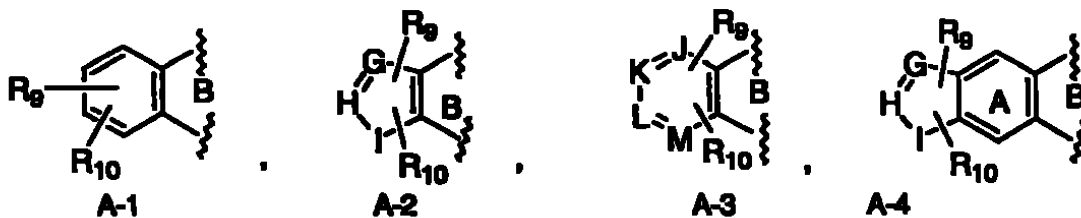
Examples of GR antagonists that can be used in combination with a glycogen phosphorylase inhibitor include compounds of formula Ib below:



an isomer thereof, a prodrug of said compound or isomer, or a pharmaceutically acceptable salt of said compound, isomer or prodrug, wherein m is 1 or 2,

--- represents an optional bond;

A is selected from the group consisting of



5 and

A-5

D is CR_7 , CR_7R_{10} , N, NR_7 or O;

E is C, CR_8 or N;

F is CR_4 , CR_4R_5 or O;

10 G, H and I together with 2 carbon atoms from the A-ring or 2 carbon atoms from the B-ring form a 5-membered heterocyclic ring comprising one or more N, O or S atoms, provided that there is at most one of O and S per ring;

J, K, L and M together with 2 carbon atoms from the B-ring forms a 6-membered heterocyclic ring comprising 1 or more N atoms,

15 X is a) absent, b) $-\text{CH}_2-$, c) $-\text{CH}(\text{OH})-$ or d) $-\text{C}(\text{O})-$;

R_1 is a) $-\text{H}$, b) $-\text{Z}-\text{CF}_3$, c) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, d) $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alkenyl}$, e) $-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alkynyl}$, f) $-\text{CHO}$, g) $-\text{CH}=\text{N}-\text{OR}_{12}$, h) $-\text{Z}-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$, i) $-\text{Z}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, j) $-\text{Z}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{12}\text{Z-het}$, k) $-\text{Z}-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, l) $-\text{Z}-\text{NR}_{12}\text{het}$, m) $-\text{Z-het}$, n) $-\text{Z-O-het}$, o) $-\text{Z-aryf}$, p) $-\text{Z-O-aryf}$, q) $-\text{CHOH-aryf}$ or r) $-\text{C}(\text{O})-\text{aryf}$ wherein aryf in substituents o) to r) is substituted

20 independently with 0, 1 or 2 of the following $-\text{Z-OH}$, $-\text{Z-NR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{Z-NR}_{12}\text{het}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{het}$, $-\text{NR}_{12}\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{NR}_{12}\text{C}(\text{O})-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alkenyl}$, $-\text{NR}_{12}\text{C}(\text{O})-(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alkynyl}$, $-\text{NR}_{12}\text{C}(\text{O})-\text{Z-het}$, $-\text{CN}$, $-\text{Z-het}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{NR}_{12}\text{Z}-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{N}(\text{Z}-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl})_2$, $-\text{NR}_{12}\text{Z}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{Z-NR}_{12}\text{SO}_2\text{R}_{13}$, $-\text{NR}_{12}\text{SO}_2\text{het}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{Z-NR}_{12}\text{Z}-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{Z-NR}_{12}\text{Z}-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{Z-NR}_{12}(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{cycloalkyl}$, $-\text{Z-N}(\text{Z}-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}_{13}$, $-\text{SOR}_{12}$, $-\text{SR}_{12}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{O}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $-\text{halo}$ or $-\text{CF}_3$.

25

Z for each occurrence is independently a) $-(C_1-C_6)\text{alkyl}$ b) $-(C_2-C_6)\text{alkenyl}$ or c) $-(C_2-C_6)\text{alkynyl}$,

R_2 is a) $-H$ b) $-\text{halo}$ c) $-\text{OH}$, d) $-(C_1-C_6)\text{alkyl}$ substituted with 0 or 1 $-\text{OH}$, e) $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, f) $-\text{Z}-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-C_6)\text{alkyl}$, g) $-\text{Z}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, h) $-\text{O}-(C_1-C_6)\text{alkyl}$, i)

5 $-\text{Z}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(C_1-C_6)\text{alkyl}$ j) $-\text{Z}-\text{O}-(C_1-C_6)\text{alkyl}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, k)

$-\text{Z}-\text{O}-(C_1-C_6)\text{alkyl}-\text{C}(\text{O})-\text{O}(\text{C}_1-C_6)\text{alkyl}$, l) $-\text{O}-(C_2-C_6)\text{alkenyl}$, m) $-\text{O}-(C_2-C_6)\text{alkynyl}$, n) $-\text{O}-\text{Z}-\text{het}$, o) $-\text{COOH}$, p) $-\text{C}(\text{OH})\text{R}_{12}\text{R}_{13}$ or q) $-\text{Z}-\text{CN}$,

R_3 is a) $-H$, b) $-(C_1-C_{10})\text{alkyl}$ wherein 1 or 2 carbon atoms, other than the connecting carbon atom, may optionally be replaced with 1 or 2 heteroatoms

10 independently selected from S, O and N and wherein each carbon atom is substituted with 0, 1 or 2 R_7 , c) $-(C_2-C_{10})\text{alkenyl}$ substituted with 0, 1 or 2 R_7 , d) $-(C_2-C_{10})\text{alkynyl}$ wherein 1 carbon atom, other than the connecting carbon atom may optionally be replaced with 1 oxygen atom and wherein each carbon atom is substituted with 0, 1 or 2 R_7 , e) $-\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$, f) $-\text{CN}$, g) $-(C_3-C_6)\text{cycloalkyl}$, h) $-\text{Z}-\text{aryl}$, i) $-\text{Z}-\text{het}$, j)

15 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-C_6)\text{alkyl}$, k) $-\text{O}(\text{C}_1-C_6)\text{alkyl}$, l) $-\text{Z}-\text{S}-\text{R}_{12}$, m) $-\text{Z}-\text{S}(\text{O})-\text{R}_{12}$, n) $-\text{Z}-\text{S}(\text{O})_x-\text{R}_{12}$, o) $-\text{CF}_3$, p) $-\text{NR}_{12}\text{O}-(C_1-C_6)\text{alkyl}$ or q) $-\text{CH}_2\text{OR}_7$,

provided that one of R_2 and R_3 is absent when there is a double bond between CR_2R_3 (the 7 position) and the F moiety (the 8 position) of the C-ring;

R_7 for each occurrence is independently a) $-\text{OH}$, b) $-\text{halo}$, c) $-\text{Z}-\text{CF}_3$, d) $-\text{Z}-\text{CF}(\text{C}_1-C_3\text{ alkyl})_2$, e) $-\text{CN}$, f) $-\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$, g) $-(C_3-C_6)\text{cycloalkyl}$, h) $-(C_3-C_6)\text{cycloalkenyl}$, i) $-(C_1-C_6)\text{alkyl-aryl}$, j) $-\text{het}$ or k) $-\text{N}_3$,

or R_2 and R_3 are taken together to form a) $=\text{CHR}_{11}$, b) $=\text{NOR}_{11}$, c) $=\text{O}$, d) $=\text{N}-\text{NR}_{12}$, e) $=\text{N}-\text{NR}_{12}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{12}$, f) oxiranyl or g) 1,3-dioxolan-4-yl,

R_4 and R_5 for each occurrence are independently a) $-H$, b) $-\text{CN}$, c) $-(C_1-C_6)\text{alkyl}$ substituted with 0 to 3 halo, d) $-(C_2-C_6)\text{alkenyl}$ substituted with 0 to 3 halo, e) $-(C_2-C_6)\text{alkynyl}$ substituted with 0 to 3 halo, f) $-\text{O}-(C_1-C_6)\text{alkyl}$ substituted with 0 to 3 halo, g) $-\text{O}-(C_2-C_6)\text{alkenyl}$ substituted with 0 to 3 halo, h) $-\text{O}-(C_2-C_6)\text{alkynyl}$ substituted with 0 to 3 halo, i) halo, j) $-\text{OH}$, k) $(C_3-C_6)\text{cycloalkyl}$ or l) $(C_3-C_6)\text{cycloalkenyl}$;

30 or R_4 and R_5 are taken together to form $=\text{O}$,

R_6 is a) $-H$, b) $-\text{CN}$, c) $-(C_1-C_6)\text{alkyl}$ substituted with 0 to 3 halo, d) $-(C_2-C_6)\text{alkenyl}$ substituted with 0 to 3 halo, e) $-(C_2-C_6)\text{alkynyl}$ substituted with 0 to 3 halo or f) $-\text{OH}$,

77
28

R_7 and R_{16} for each occurrence are independently a) -H b) -halo, c) -CN d) $-(C_1-C_6)$ alkyl substituted with 0 to 3 halo, e) $-(C_2-C_6)$ alkenyl substituted with 0 to 3 halo or f) $-(C_2-C_6)$ alkynyl substituted with 0 to 3 halo; provided that R_7 is other than -CN or -halo when D is NR_7 ,

5 or R_7 and R_{16} are taken together to form =O

R_8 , R_9 , R_{14} and R_{15} for each occurrence are independently a) -H, b) -halo, c) (C_1-C_6) alkyl substituted with 0 to 3 halo, d) $-(C_2-C_6)$ alkenyl substituted with 0 to 3 halo, e) $-(C_2-C_6)$ alkynyl substituted with 0 to 3 halo, f) -CN, g) $-(C_3-C_6)$ cycloalkyl, h) $-(C_2-C_6)$ cycloalkenyl, i) -OH, j) $-O-(C_1-C_6)$ alkyl, k) $-O-(C_1-C_6)$ alkenyl, l)

10 $-O-(C_1-C_6)$ alkynyl, m) $-NR_{12}R_{13}$, n) $-C(O)OR_{12}$ or o) $-C(O)NR_{12}R_{13}$,

or R_8 and R_9 are taken together on the C-ring to form =O; provided that when m is 2, only one set of R_8 and R_9 are taken together to form =O,

or R_{14} and R_{15} are taken together to form =O; provided that when R_{14} and R_{15} are taken together to form =O, D is other than CR_7 and E is other than C;

15 R_{10} is a) $-(C_1-C_{10})$ alkyl substituted with 0 to 3 substituents independently selected from -halo, -OH and $-N_3$, b) $-(C_2-C_{10})$ alkenyl substituted with 0 to 3 substituents independently selected from -halo, -OH and $-N_3$, c) $-(C_2-C_{10})$ alkynyl substituted with 0 to 3 substituents independently selected from -halo, -OH and $-N_3$, d) -halo, e) -Z-CN, f) -OH, g) -Z-het, h) -Z- $NR_{12}R_{13}$, i) -Z-C(O)-het, j)

20 -Z-C(O)- (C_1-C_6) alkyl, k) -Z-C(O)- $NR_{12}R_{13}$, l) -Z-C(O)- NR_{12} -Z-CN, m) -Z-C(O)- NR_{12} -Z-het, n) -Z-C(O)- NR_{12} -Z-aryl, o) -Z-C(O)- NR_{12} -Z- $NR_{12}R_{13}$, p) -Z-C(O)- NR_{12} -Z-O (C_1-C_6) alkyl, q) $-(C_1-C_6)$ alkyl-C(O)OH, r) -Z-C(O)-O (C_1-C_6) alkyl, s) -Z-O- (C_7-C_8) alkyl-het, t) -Z-O- (C_7-C_8) alkyl-aryl, u) -Z-O- (C_1-C_6) alkyl substituted with 0 to 2 R_{10} , v) -Z-O- (C_1-C_6) alkyl-CH(O), w) -Z-O- (C_1-C_6) alkyl- NR_{12} -het, x)

25 -Z-O-Z-het-Z-het, y) -Z-O-Z-het-Z- $NR_{12}R_{13}$, z) -Z-O-Z-het-C(O)-het, a1) -Z-O-Z-C(O)-het, b1) -Z-O-Z-C(O)-het-het, c1) -Z-O-Z-C(O)- (C_1-C_6) alkyl, d1) -Z-O-Z-C(S)- $NR_{12}R_{13}$, e1) -Z-O-Z-C(O)- $NR_{12}R_{13}$, f1) -Z-O-Z- (C_1-C_6) alkyl-C(O)- $NR_{12}R_{13}$, g1) -Z-O-Z-C(O)-O (C_1-C_6) alkyl, h1) -Z-O-Z-C(O)-OH, i1) -Z-O-Z-C(O)- NR_{12} -O (C_1-C_6) alkyl, j1) -Z-O-Z-C(O)- NR_{12} -OH, k1)

30 -Z-O-Z-C(O)- NR_{12} -Z- $NR_{12}R_{13}$, l1) -Z-O-Z-C(O)- NR_{12} -Z-het, m1) -Z-O-Z-C(O)- NR_{12} -SO $_2$ - (C_1-C_6) alkyl, n1) -Z-O-Z-C(=NR $_{12}$)($NR_{12}R_{13}$), o1) -Z-O-Z-C(=NOR $_{12}$)($NR_{12}R_{13}$), p1) -Z- NR_{12} -C(O)-O-Z- $NR_{12}R_{13}$, q1) -Z-S-C(O)- $NR_{12}R_{13}$, r1) -Z-O-SO $_2$ - (C_1-C_6) alkyl, s1) -Z-O-SO $_2$ -aryl, t1) -Z-O-SO $_2$ - $NR_{12}R_{13}$, u1) -Z-O-SO $_2$ -CF $_3$, v1) -Z- NR_{12} -C(O)OR $_{13}$ or w1) -Z- NR_{12} -C(O)R $_{13}$.

60177700-012400

78
24

or R_9 and R_{10} are taken together on the moiety of formula A-5 to form a) = O
or b) = NOR_{12} .

R_{11} is a) -H, b) $-(C_1-C_6)\text{alkyl}$, c) $-(C_3-C_6)\text{cycloalkyl}$ or d) $-(C_6-C_6)\text{alkyl-aryl}$,

R_{12} and R_{13} for each occurrence are each independently a) -H, b) $-(C_1-C_6)\text{alkyl}$

5 wherein 1 or 2 carbon atoms, other than the connecting carbon atom, may optionally
be replaced with 1 or 2 heteroatoms independently selected from S, O and N and
wherein each carbon atom is substituted with 0 to 6 halo, c) $-(C_2-C_6)\text{alkenyl}$
substituted with 0 to 6 halo or d) $-(C_1-C_6)\text{alkynyl}$ wherein 1 carbon atom, other than
the connecting carbon atom, may optionally be replaced with 1 oxygen atom and
10 wherein each carbon atom is substituted with 0 to 6 halo;

or R_{12} and R_{13} are taken together with N to form het;

or R_9 and R_{14} or R_{15} are taken together to form 1,3-dioxolanyl;

aryl is a) phenyl substituted with 0 to 3 R_{16} , b) naphthyl substituted with 0 to 3
 R_{16} or c) biphenyl substituted with 0 to 3 R_{16} .

15 het is a 5-, 6- or 7-membered saturated, partially saturated or unsaturated ring
containing from one (1) to three (3) heteroatoms independently selected from the
group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur; and including any bicyclic group in
which any of the above heterocyclic rings is fused to a benzene ring or another
heterocycle; and the nitrogen may be in the oxidized state giving the N-oxide form;
20 and substituted with 0 to 3 R_{16} .

R_{16} for each occurrence is independently a) -halo, b) -OH, c) $-(C_1-C_6)\text{alkyl}$, d)
 $-(C_2-C_6)\text{alkenyl}$, e) $-(C_2-C_6)\text{alkynyl}$, f) $-O(C_1-C_6)\text{alkyl}$, g) $-O(C_2-C_6)\text{alkenyl}$, h)
 $-O(C_2-C_6)\text{alkynyl}$, i) $-(C_6-C_6)\text{alkyl-NR}_{12}R_{13}$, j) $-C(O)\text{-NR}_{12}R_{13}$, k) $-Z\text{-SO}_2R_{12}$, l) $-Z\text{-SOR}_{12}$,
m) $-Z\text{-SR}_{12}$, n) $-\text{NR}_{12}\text{-SO}_2R_{13}$, o) $-\text{NR}_{12}\text{-C(O)-R}_{13}$, p) $-\text{NR}_{12}\text{-OR}_{13}$, q) $-\text{SO}_2\text{-NR}_{12}R_{13}$,
25 r) -CN, s) $-\text{CF}_3$, t) $-C(O)(C_1-C_6)\text{alkyl}$, u) =O, v) $-Z\text{-SO}_2\text{-phenyl}$ or w) $-Z\text{-SO}_2\text{-het}$;

aryl' is phenyl, naphthyl or biphenyl;

het' is a 5-, 6- or 7-membered saturated, partially saturated or unsaturated ring
containing from one (1) to three (3) heteroatoms independently selected from the
group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur; and including any bicyclic group in
30 which any of the above heterocyclic rings is fused to a benzene ring or another
heterocycle;

provided that

1) $X\text{-R}_1$ is other than hydrogen or methyl;

6017770-012400

[Handwritten signature]

2) when R_9 and R_{10} are substituents on the A-ring, they are other than mono- or di-methoxy;

3) when R_2 and R_3 are taken together to form $=CHR_{11}$ or $=O$ wherein R_{11} is $-O(C_1-C_6)alkyl$, then $-X-R_1$ is other than $(C_1-C_6)alkyl$;

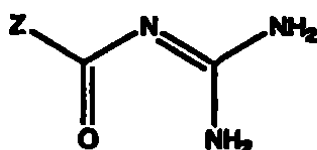
5 4) when R_2 and R_3 taken together are $C=O$ and R_9 is hydrogen on the A-ring, or when R_2 is hydroxy, R_3 is hydrogen and R_9 is hydrogen on the A-ring, then R_{10} is other than $-O(C_1-C_6)alkyl$ or $-O-CH_2-phenyl$ at the 2-position of the A-ring;

10 5) when $X-R_1$ is $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_2-C_6)alkenyl$ or $(C_2-C_6)alkynyl$, R_9 and R_{10} are other than mono-hydroxy or $=O$ including the diol form thereof, when taken together; and

6) when X is absent, R_1 is other than a moiety containing a heteroatom independently selected from N, O or S directly attached to the juncture of the B-ring and the C-ring. (See U.S. Provisional Patent Application number 60/132,130, filed April 30, 1999.)

15 Each of the glucocorticoid receptor antagonists referenced above and other glucocorticoid receptor antagonists can be used in combination with a glycogen phosphorylase inhibitor to treat diabetic cardiomyopathy

A glycogen phosphorylase inhibitor can also be used in combination with a sodium-hydrogen exchanger type 1 (NHE-1) inhibitor. Examples of NHE-1 inhibitors include a compound having the Formula Ic



Formula Ic

25 a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or of said prodrug wherein

Z is carbon connected and is a five-membered, diaza, diunsaturated ring having two contiguous nitrogens, said ring optionally mono-, di-, or tri-substituted with up to three substituents independently selected from R^1 , R^2 and R^3 ,

30 or

6017771-012400

X

Z is carbon connected and is a five-membered, triaza, diunsaturated ring, said ring optionally mono- or di-substituted with up to two substituents independently selected from R^4 and R^6 ;

wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and R^5 are each independently hydrogen,

- 5 hydroxy(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkylthio, (C_2-C_4)cycloalkyl, (C_5-C_7)cycloalkyl(C_1-C_4)alkyl, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkoxy(C_1-C_4)alkyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylcarbamoyl, M or M(C_1-C_4)alkyl, any of said previous (C_1-C_4)alkyl moieties optionally having from one to nine fluorines; said (C_1-C_4)alkyl or (C_2-C_4)cycloalkyl optionally mono- or di-substituted independently with
- 10 hydroxy, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkylthio, (C_1-C_4)alkylsulfinyl, (C_1-C_4)alkylsulfonyl, (C_1-C_4)alkyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylcarbamoyl or mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylamino sulfonyl; and said (C_2-C_4)cycloalkyl optionally having from one to seven fluorines,

- wherein M is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated
- 15 five to eight membered ring optionally having one to three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or, a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated three to six membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen,

- 20 said M is optionally substituted, on one ring if the moiety is monocyclic, or one or both rings if the moiety is bicyclic, on carbon or nitrogen with up to three substituents independently selected from R^6 , R^7 and R^8 wherein one of R^6 , R^7 and R^8 is optionally a partially saturated, fully saturated, or fully unsaturated three to seven membered ring optionally having one to
- 25 three heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen optionally substituted with (C_1-C_4)alkyl and additionally R^6 , R^7 and R^8 are optionally hydroxy, nitro, halo, (C_1-C_4)alkoxy, (C_1-C_4)alkoxycarbonyl, (C_1-C_4)alkyl, formyl, (C_1-C_4)alkanoyl, (C_1-C_4)alkanoyloxy, (C_1-C_4)alkanoylamino, (C_1-C_4)alkoxycarbonylamino, sulfonamido, (C_1-C_4)alkylsulfonamido, amino,
- 30 mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C_1-C_4)alkylthio, (C_1-C_4)alkylsulfinyl, (C_1-C_4)alkylsulfonyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylamino sulfonyl, (C_2-C_4)alkenyl, (C_2-C_4)alkynyl or (C_5-C_7)cycloalkenyl,

8/24

wherein said (C₁-C₄)alkoxy, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₇)alkanoyl, (C₁-C₄)alkylthio, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino or (C₃-C₇)cycloalkyl R⁶, R⁷ and R⁸ substituents are optionally mono- substituted independently with hydroxy, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, (C₃-C₇)cycloalkyl (C₁-C₄)alkanoyl, (C₁-C₄)alkanoylamino, (C₁-C₄)alkanoyloxy, (C₁-C₄)alkoxycarbonylamino, sulfonamido, (C₁-C₄)alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, nitro, (C₁-C₄)alkylthio, (C₁-C₄)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylaminosulfonyl or optionally substituted with one to nine fluorines. (See PCT publication number WO 99/43883)

Each of the NHE-1 inhibitors referenced above and other NHE-1 inhibitors can be used in combination with a glycogen phosphorylase inhibitor to treat diabetic cardiomyopathy

In addition, a glycogen phosphorylase inhibitor can be used in combination with a thyromimetic. It is generally accepted that thyroid hormones, specifically, biologically active iodothyronines, are critical to normal development and to maintaining metabolic homeostasis. Thyroid hormones stimulate the metabolism of cholesterol to bile acids and enhance the lipolytic responses of fat cells to other hormones. U.S. Patent Numbers 4,786,121, 4,826,876; 4,910,305; and 5,061,798 disclose certain thyroid hormone mimetics (thyromimetics), namely, 3,5-dibromo-3'-(6-oxo-3(1H)-pyridazinylmethyl)-thyronines. U.S. Patent Number 5,284,971 discloses certain thyromimetic cholesterol lowering agents, namely, 4-(3-cyclohexyl-4-hydroxy or -methoxy phenylsulfonyl)-3,5 dibromo-phenylacetic compounds. U.S. Patent Numbers 5,401,772; 5,654,468; and 5,589,674 disclose certain thyromimetics that are lipid lowering agents, namely, heteroacetic acid derivatives. In addition, certain oxamic acid derivatives of thyroid hormones are known in the art. For example, N Yokoyama, et al. in an article published in the *Journal of Medicinal Chemistry*, 38 (4): 695-707 (1995) describe replacing a -CH₂ group in a naturally occurring metabolite of T₃ with an -NH group resulting in -HNCOCO₂H Likewise, R.E. Steele et al. in an article published in *International Congressional Service (Atherosclerosis X)* 1088: 321-324 (1995) and Z.F. Stephan et al. in an article published in *Atherosclerosis*, 126 53-63 (1996), describe certain oxamic acid derivatives

501777-012400

2

that are useful as lipid-lowering thyromimetic agents and are devoid of undesirable cardiac activities.

Each of the thyromimetic compounds referenced above and other thyromimetic compounds can be used in combination with one or more glycogen phosphorylase inhibitors to treat diabetic cardiomyopathy

In another aspect of the present invention of treating diabetic cardiomyopathy, a glycogen phosphorylase inhibitor can be administered in combination with a compound that can be used to treat hypertension. Examples of classes of compounds that can be used to treat hypertension include calcium blockers, ACE inhibitors, diuretics, angiotensin II receptor blockers, β -blockers, and α -adrenergic blockers. In addition, combinations of compounds in the above-recited classes have been used to treat hypertension and these combinations of anti-hypertensive agents can be used in combination with one or more glycogen phosphorylase inhibitors. Examples of specific compounds used to treat hypertension that can be used in combination with a glycogen phosphorylase inhibitor to treat diabetic cardiomyopathy include Cardizem[®], Adalat[®], Calan[®], Cardene[®], Covera[®], Dilacor[®], DynaCirc[®], Procardia XL[®], Sular[®], Tiazac[®], Vascor[®], Verelan[®], Isoptin[®], Nimotop[®], Norvasc[®], Plendil[®], Accupril[®], Altace[®], Captopril[®], Lotensin[®], Mavik[®], Monopril[®], Prinivil[®], Univaso[®], Vasotec[®], and Zestril[®].

The examples presented below are intended to illustrate particular embodiments of the invention, and are not intended to limit the scope of the specification, including the claims, in any manner. All patents, patent applications, and other references cited in this application are hereby incorporated by reference.

Examples

The utility of the compounds of the present invention as medical agents in the treatment or prevention of diseases (such as are detailed herein) in animals, particularly mammals (e.g. humans) is demonstrated by the activity of the compounds in conventional assays and the *in vitro* and *in vivo* assays described below. Such assays also provide a means whereby the activities of the compounds can be compared with the activities of other known compounds. The results of these comparisons are useful for determining dosage levels in animals, particularly mammals, including humans, for the treatment of such diseases.

601777-012400

83
/

Glycogen Phosphorylase Production and Assays

The three different purified glycogen phosphorylase (GP) isoenzymes, wherein glycogen phosphorylase is in the activated "a" state (referred to as glycogen phosphorylase a, or the abbreviation GP_a), and referred to here as human liver glycogen phosphorylase a (HLGP_a), human muscle glycogen phosphorylase a (HMGP_a), and human brain glycogen phosphorylase a (HBGP_a), can be obtained by the following procedures.

Expression and fermentation

The HLGP cDNAs (obtained as described in Newgard *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 83, 8132-8136 (1986), and Newgard *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 263, 3850-3857 (1988), respectively) and HMGP cDNAs (obtained by screening a Stratagene (Stratagene Cloning Systems, La Jolla, CA) human muscle cDNA library with a polymerase chain reaction (PCR)-generated cDNA fragment based on information and methodology reported for isolation of the human skeletal muscle glycogen phosphorylase gene and partial cDNA sequence by Kuback *et al.*, Center for Molecular Neurobiology University of Hamburg Martinistrasse 85, Hamburg, 20246 Germany; Genbank (National Center for Biotechnology Information, National Institutes of Health, USA) Accession Numbers U84774, U84775, U84776 and U84777, submitted March 20, 1987; Burke *et al.*, *Protein*, 2:177-187 (1987); and Hwang *et al.*, *Eur J Biochem.*, 152, 267-274 (1985)) are expressed from plasmid pKK233-2 (Pharmacia Biotech. Inc., Piscataway, New Jersey) in *E. coli* strain XL-1 Blue (Stratagene Cloning Systems, La Jolla, CA). The strain is inoculated into LB medium (consisting of 10 g tryptone, 5 g yeast extract, 5 g NaCl, and 1 ml 1N NaOH per liter) plus 100 mg/L ampicillin, 100 mg/L pyridoxine and 600 mg/L MnCl₂ and grown at 37°C to a cell density of OD₆₀₀ = 1.0. At this point, the cells are induced with 1 mM isopropyl-1-thio-β-D-galactoside (IPTG). Three hours after induction the cells are harvested by centrifugation and cell pellets are frozen at -70°C until needed for purification.

The HBGP cDNA can be expressed by several methodologies, for example, by the method described by Crerar, *et al.* (*J. Biol. Chem.* 270:13748-13758 (1995)). The method described by Crerar, *et al.* (*J. Biol. Chem.*, 270:13748-13758 (1995)) for the expression of HBGP is as follows: the HBGP cDNA can be expressed from plasmid pTACTAC in *E. coli* strain 25A8. The strain is inoculated into LB medium

501777-012400

84

(consisting of 10 g tryptone, 5 g yeast extract, 5 g NaCl, and 1 ml 1N NaOH per liter) plus 50 mg/L ampicillin and grown overnight, then resuspended in fresh LB medium plus 50 mg/L ampicillin, and reinoculated into a 40X volume of LB/amp media containing 250 μ M isopropyl-1-thio- β -D-galactoside (IPTG), 0.5 mM pyridoxine and 3 mM $MnCl_2$ and grown at 22°C for 48-50 hours. The cells can then be harvested by centrifugation and cell pellets are frozen at -70°C until needed for purification.

The HLGP cDNA is expressed from plasmid pBlueBac III (Invitrogen Corp , San Diego, CA) which is cotransfected with BaculoGold Linear Viral DNA (Pharmingen, San Diego, CA) into Sf9 cells. Recombinant virus is subsequently plaque-purified. For production of protein, Sf9 cells grown in serum-free medium (Sf-900 II serum free medium, Gibco BRL, Life Technologies, Grand Island, NY) are infected at an moi of 0.5 and at a cell density of 2×10^6 cells/mL. After growth for 72 hours at 27°C, cells are centrifuged, and the cell pellets frozen at -70°C until needed for purification.

15 Purification of Glycogen Phosphorylase expressed in *E. coli*

The *E. coli* cells in pellets described above are resuspended in 25 mM β -glycerophosphate (pH 7.0) with 0.2 mM DTT, 1 mM $MgCl_2$, plus the following protease inhibitors:

	0.7 μ g/ml	Pepstatin A
20	0.5 μ g/ml	Leupeptin
	0.2 mM	phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF), and
	0.5 mM	EDTA,

lysed by pretreatment with 200 μ g/ml lysozyme and 3 μ g/ml DNase followed by sonication in 250 ml batches for 5 x 1.5 minutes on ice using a Branson Model 450 ultrasonic cell disrupter (Branson Sonic Power Co., Danbury CT). The *E. coli* cell lysates are then cleared by centrifugation at 35,000 X g for one hour followed by filtration through 0.45 micron filters. GP in the soluble fraction of the lysates (estimated to be less than 1% of the total protein) is purified by monitoring the enzyme activity (as described in GP Activity Assay section, below) from a series of chromatographic steps detailed below.

30 Immobilized Metal Affinity Chromatography (IMAC)

This step is based on the method of Luong et al (Luong et al. *Journal of Chromatography* 584. 77-84 (1992)) Five hundred ml of the filtered soluble fraction of cell lysates (prepared from approximately 180 - 250 g of original cell pellet) are

01777-012400

85
86

loaded onto a 130 ml column of IMAC Chelating-Sepharose (Pharmacia LKB Biotechnology, Piscataway, New Jersey) which has been charged with 50 mM CuCl₂ and 25 mM β-glycerophosphate 250 mM NaCl and 1 mM imidazole at pH 7 (equilibration buffer) The column is washed with equilibration buffer until the A₂₈₀ returns to baseline. The sample is then eluted from the column with the same buffer containing 100 mM imidazole to remove the bound GP and other bound proteins. Fractions containing the GP activity are pooled (approximately 800 ml), and ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), DL-dithiothreitol (DTT), phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF), leupeptin and pepstatin A are added to obtain 0.3 mM, 0.2 mM, 0.2 mM, 0.5 μg/ml and 0.7 μg/ml concentrations respectively The pooled GP is desalted over a Sephadex G-25 column (Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri) equilibrated with 25 mM Tris-HCl (pH 7.3), 3 mM DTT buffer (Buffer A) to remove imidazole and is stored on ice and subjected to a second chromatographic step (below) if necessary

5'-AMP-Sepharose Chromatography

The desalted pooled GP sample (approximately 800mL) is next mixed with 70 ml of 5'-AMP Sepharose (Pharmacia LKB Biotechnology, Piscataway, New Jersey) which has been equilibrated with Buffer A (see above) The mixture is gently agitated for one hour at 22°C then packed into a column and washed with Buffer A until the A₂₈₀ returns to baseline GP and other proteins are eluted from the column with 25 mM Tris-HCl, 0.2 mM DTT and 10 mM adenosine 5'-monophosphate (AMP) at pH 7.3 (Buffer B). GP-containing fractions are pooled following identification by determining enzyme activity described below and visualizing the M_r approximately 97 kdal GP protein band by sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) followed by silver staining (2D-silver Stain II "Daiichi Kit", Daiichi Pure Chemicals Co., LTD., Tokyo, Japan) and then pooled The pooled GP is dialyzed into 25 mM β-glycerophosphate, 0.2 mM DTT, 0.3 mM EDTA, 200 mM NaCl, pH 7.0 buffer (Buffer C) and stored on ice until use.

Prior to use of the GP enzyme, the enzyme is converted from the inactive form as expressed in *E. coli* strain XL-1 Blue (designated GPb) (Stratagene Cloning Systems, La Jolla, California), to the active form (designated GPa) by the procedure described in Section (A) Activation of GP below

60177700-012400

86
✗

Purification of Glycogen Phosphorylase expressed in Sf9 cells

The Sf9 cells in pellets described above are resuspended in 25 mM β -glycerophosphate (pH 7.0) with 0.2 mM DTT, 1 mM $MgCl_2$, plus the following protease inhibitors

5	0.7 μ g/ml	Pepstatin A
	0.5 μ g/ml	Leupeptin
	0.2 mM	phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF), and
	0.5 mM	EDTA,

lysed by pretreatment with 3 μ g/ml DNAase followed by sonication in batches for 3 x
 10 1 minute on ice using a Branson Model 450 ultrasonic cell disrupter (Branson Sonic Power Co., Danbury CT). The Sf9 cell lysates are then cleared by centrifugation at 35,000 X g for one hour followed by filtration through 0.45 micron filters. GP in the soluble fraction of the lysates (estimated to be 1.5% of the total protein) is purified by monitoring the enzyme activity (as described in GPa Activity Assay section, below)
 15 from a series of chromatographic steps detailed below

Immobilized Metal Affinity Chromatography (IMAC)

Immobilized Metal Affinity Chromatography is performed as described in the section above. The pooled, desalted GP is then stored on ice until further processed

Activation of GP

20 Before further chromatography, the fraction of inactive enzyme as expressed in Sf9 cells (designated GPb) is converted to the active form (designated GPa) by the following procedure described in Section (A) Activation of GP below

Anion Exchange Chromatography

Following activation of the IMAC purified GPb to GPa by reaction with the
 25 immobilized phosphorylase kinase, as described below, the pooled GPa fractions are dialyzed against 25 mM Tris-HCl, pH 7.5, containing 0.5 mM DTT, 0.2 mM EDTA, 1.0 mM phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF), 1.0 μ g/ml leupeptin and 1.0 μ g/ml pepstatin A. The fraction is then loaded onto a MonoQ Anion Exchange Chromatography column (Pharmacia Biotech. Inc., Piscataway, New Jersey). The
 30 column is washed with equilibration buffer until the A_{280} returns to baseline. The sample is then eluted from the column with a linear gradient of 0-0.25 M NaCl to remove the bound GP and other bound proteins. GP-containing fractions elute between 0.1-0.2 M NaCl range, as detected by monitoring the eluant for peak protein absorbance at A_{280} . The GP protein is then identified by visualizing the M,

601777-012400

87 ~~88~~

approximately 97 kdal GP protein band by sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) followed by silver staining (2D-silver Stain II "Daichi Kit", Daichi Pure Chemicals Co., LTD Tokyo, Japan) and then pooled. The pooled GP is dialyzed into 25 mM N,N-bis-(2-hydroxyethyl)-2-aminoethanesulfonic acid (BES), 1.0 mM DTT 0.5 mM EDTA, 5 mM NaCl, pH 6.8 buffer and stored on ice until use

Determination of GP Enzyme Activity

A) Activation of GP: Conversion of GPb to GPa

Prior to the determination of GP enzyme activity, the enzyme is converted from the inactive form as expressed in *E. coli* strain XL-1 Blue (designated GPb) (Stratagene Cloning Systems, La Jolla, California), to the active form (designated GPa) by phosphorylation of GP using phosphorylase kinase as follows. The fraction of inactive enzyme as expressed in Sf9 cells (designated GPb) is also converted to the active form (designated GPa) by the following procedure

15 GP reaction with Immobilized Phosphorylase Kinase

Phosphorylase kinase (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO) is immobilized on Affi-Gel® 10 (BioRad Corp., Melville, NY) as per the manufacturer's instructions. In brief, the phosphorylase kinase enzyme (10 mg) is incubated with washed Affi-Gel® beads (1 ml) in 2.5 ml of 100 mM HEPES and 80 mM CaCl₂ at pH 20 7.4 for 4 hours at 4°C. The Affi-Gel® beads are then washed once with the same buffer prior to blocking with 50 mM HEPES and 1 M glycine methyl ester at pH 8.0 for one hour at room temperature. Blocking buffer is removed and replaced with 50 mM HEPES (pH 7.4), 1 mM β-mercaptoethanol and 0.2% NaN₃ for storage. Prior to use to convert GPb to GPa, the Affi-Gel® immobilized phosphorylase kinase beads are 25 equilibrated by washing in the buffer used to perform the kinase reaction, consisting of 25 mM β-glycerophosphate, 0.3 mM DTT, and 0.3mM EDTA at pH 7.8 (kinase assay buffer)

The partially purified, inactive GPb obtained from 5'-AMP-Sepharose chromatography above (from *E. coli*) or the mixture of GPa and GPb obtained from 30 IMAC above (from Sf9 cells) is diluted 1:10 with the kinase assay buffer then mixed with the aforementioned phosphorylase kinase enzyme immobilized on the Affi-Gel® beads. NaATP is added to 5 mM and MgCl₂ to 6 mM. The resulting mixture is mixed gently at 25°C for 30 to 60 minutes. The activated sample is removed from the beads

60177700-012400

83

and the percent activation of GPb by conversion to GPa is estimated by determining GP enzyme activity in the presence and absence of 3.3 mM AMP. The percentage of total GP enzyme activity due to GPa enzyme activity (AMP-independent) is then calculated as follows.

$$\% \text{ of total HLGPa} = \frac{\text{HLGP activity} - \text{AMP}}{\text{HLGP activity} + \text{AMP}}$$

5 Alternately, the conversion of GPb to GPa can be monitored by isoelectric focusing, based on the shift in electrophoretic mobility that is noted following conversion of GPb to GPa. GP samples are analyzed by isoelectric focusing (IEF) utilizing the Pharmacia PfastGel System (Pharmacia Biotech, Inc., Piscataway, New Jersey) using precast gels (pI range 4-6.5) and the manufacturer's recommended method. The resolved GPa and GPb bands are then visualized on the gels by silver staining (2D-silver Stain II "Daiichi Kit" Daiichi Pure Chemicals Co., LTD Tokyo, Japan). Identification of GPa and GPb is made by comparison to *E. coli* derived GPa and GPb standards that are run in parallel on the same gels as the experimental samples.

15 B) GPa Activity Assay

The disease/condition treating activities described herein of the compounds of the present invention can be indirectly determined by assessing the effect of the compounds of this invention on the activity of the activated form of glycogen phosphorylase (GPa) by one of two methods; glycogen phosphorylase activity is measured in the forward direction by monitoring the production of glucose-1-phosphate from glycogen or by following the reverse reaction, measuring glycogen synthesis from glucose-1-phosphate by the release of inorganic phosphate. All reactions are run in triplicate in 96-well microtiter plates and the change in absorbance due to formation of the reaction product is measured at the wavelength specified below in a MCC/340 MKII Elisa Reader (Lab Systems, Finland), connected to a Titertech Microplate Stacker (ICN Biomedical Co, Huntsville, Alabama).

To measure the GPa enzyme activity in the forward direction, the production of glucose-1-phosphate from glycogen is monitored by the multienzyme coupled general method of Pesce *et al.* [Pesce, M.A., Bodourian, S.H., Harris, R.C. and Nicholson, J.F. *Clinical Chemistry* 23, 1711-1717 (1977)] modified as follows: 1 to 100 µg GPa, 10 units phosphoglucomutase and 15 units glucose-6-phosphate dehydrogenase (Boehringer Mannheim Biochemicals, Indianapolis, IN) are diluted to

01777-012400

89
8/10

1 mL in Buffer D (pH 7.2, 50 mM HEPES 100 mM KCl 2.5 mM ethyleneglycoltetraacetic acid (EGTA), 2.5 mM MgCl₂, 3.5 mM KH₂PO₄ and 0.5 mM dithiothreitol) Twenty μ l of this stock is added to 80 μ l of Buffer D containing 0.47 mg/mL glycogen, 9.4 mM glucose, 0.63 mM of the oxidized form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP⁺) The compound to be tested is added as 5 μ l of solution in 14% dimethylsulfoxide (DMSO) prior to the addition of the enzymes. The basal rate of GPa enzyme activity in the absence of inhibitors, e.g , a compound of this invention, is determined by adding 5 μ l of 14% DMSO and a fully-inhibited rate of GPa enzyme activity is obtained by adding 20 μ l of 50 mM of the positive control test substance, caffeine. The reaction is followed at room temperature by measuring the conversion of oxidized NADP⁺ to reduced NADPH at 340 nm.

To measure the GPa enzyme activity in the reverse direction, the conversion of glucose-1-phosphate into glycogen plus inorganic phosphate is measured by the general method described by Engers *et al.* [Engers, H.D , Shechosky, S. and Madsen, N B., *Can. J Biochem.* 48: 746-754 (1970)] modified as follows: 1 to 100 μ g GPa is diluted to 1 ml in Buffer E (pH 7.2, 50 mM HEPES, 100 mM KCl, 2.5 mM EGTA, 2.5 mM MgCl₂ and 0.5 mM dithiothreitol) Twenty μ l of this stock is added to 80 μ l of Buffer E with 1.25 mg/ml glycogen, 9.4 mM glucose, and 0.63 mM glucose-1-phosphate. The compound to be tested is added as 5 μ l of solution in 14% DMSO prior to the addition of the enzyme. The basal rate of GPa enzyme activity in the absence of added inhibitors, e.g , a compound of this invention, is determined by adding 5 μ l of 14% DMSO and a fully-inhibited rate of GPa enzyme activity is obtained by adding 20 μ L of 50 mM caffeine. This mixture is incubated at room temperature for 1 hour and the inorganic phosphate released from the glucose-1-phosphate is measured by the general method of Lanzetta *et al.* [Lanzetta, P.A., Alvarez, L.J., Reinach, P.S. and Candia, O.A. *Anal. Biochem.* 100: 95-97 (1979)] modified as follows: 150 μ l of 10 mg/ml ammonium molybdate, 0.38 mg/ml malachite green in 1 N HCl is added to 100 μ l of the enzyme mix. After a 20 minute incubation at room temperature, the absorbance is measured at 620 nm

The above assays carried out with a range of concentrations of test compound allows the determination of an IC₅₀ value (concentration of test compound required for 50% inhibition) for the *in vitro* inhibition of GPa enzyme activity by that test compound.

6017770-012400

90
~~8~~

Animal Models

Experimental models for the study of the treatment of diabetic cardiomyopathy include the streptozocin-induced diabetic rat with one-clip renal hypertension, or the Syrian hamster, a hereditary model of congestive cardiomyopathy, as referenced in Nagano, M., and Dhalla, N S *The Diabetic Heart*. Raven Press, NY 1991, pages 94-98. In general, for studies conducted in the streptozocin-diabetic rat with one-clip renal hypertension, rats are either left untreated, or treated with the glycogen phosphorylase inhibitor (GPI) for up to 7 months. Effects on diabetic cardiomyopathy can be determined by comparing the GPI treated group with the untreated group and looking for improvement in the following parameters: mortality rate, lung edema (as marker of congestive heart failure), myocardial fibrosis, contractile function of the papillary muscles, and histologic myocardial tissue markers of diabetic cardiomyopathy such as infarction, small vessel damage (microangiopathy), reperfusion necrosis, scarring, tortuosity, focal constrictions, and microaneurysms. A positive effect of the GPI treatment can be identified by a statistically significant difference between the GPI treated and the untreated group. Methods for performing these analyses are well known to those skilled in the art. See, for example, Nagano, M., and Dhalla, N S. *The Diabetic Heart*, Raven Press, NY 1991, pages 94-98.

In Vivo Experiments

The *in vivo* utility of glycogen phosphorylase inhibitors in the treatment of human diabetic cardiomyopathy can be demonstrated using a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.

In the study, both male and female patients between 18 and 65 years of age who demonstrate diabetes mellitus as defined by World Health Organization criteria (W H.O 1980/85 Technical Report Series No. 646/727) are initially evaluated for evidence of impaired cardiac performance indicative of diabetic cardiomyopathy

Accordingly, a placebo-controlled, single-blind baseline evaluation is performed on prospective patients over a four week period utilizing the determination of heart rate variability during controlled respiration, and during a Valsalva test, and radionuclide ventriculography using multi-gated acquisition (MUGA) methodology (B.L. Holman, *Heart Disease*, 3rd Edition, Chapter 11)

601777-012400

41
2/6

Radioventriculogram (RVG) determinations are made at rest, and during selected stages of exertion using a bicycle system suitable for use during ventriculography. Indicators of greatest importance are those involving rate of filling into and ejection of blood from the left ventricle, systolic and end diastolic volume of the left ventricle, calculated stroke volume, ejection fraction and cardiac output. The assessment of left ventricular volumes adds important complimentary information to the measurement of systolic and diastolic function. Absolute ventricular volumes are calculated according to the method of Massardo, et. al., *J. Nucl. Med.*, Vol. 31, pp. 450-458, 1990. To be admitted into the double-blind phase, each patient must demonstrate either a peak filling rate below 3 EDV (End Diastolic Volume)/sec, resting systolic ejection fraction (EF) below 50% of EDV, or a subnormal increase in left ventricular ejection fraction between resting and maximal level of exertion. It is noted that these are the current diagnostic criteria, which may be revised in the future. It is intended that the present methods track the most current diagnostic criteria.

The degree of impairment of cardiac autonomic activity may be shown by a reduction in the normal variability of EKG R-R interval, most obviously, during respiration. The standard deviation of the mean R-R interval for a five-minute period during quiet breathing is a commonly used method of determining R-R variation, which is primarily a measure of parasympathetic nervous system activity. See, for example, T. Roy, et. al., *Am. J. Med.*, Vol. 87, pp. 382-388, 1989. The Valsalva test (Gorlin, et. al., *Am. J. Med.*, Vol. 22, pp. 197-203, 1957) is a cardiovascular test that relies upon evaluation of cardiac responses during and after a standardized increase in intrathoracic pressure (Valsalva maneuver). An abnormally low Valsalva ratio (the fastest heart rate during the Valsalva maneuver divided by the slowest heart rate after the Valsalva maneuver) may be due either to decreased cardiac parasympathetic or decreased cardiac or vascular sympathetic tone. Thus, it serves as a general autonomic test.

A stress thallium test is also performed with concurrent determination of EKG changes to preclude participation of any patient presenting unequivocal evidence of coronary artery disease. Prospective patients exhibiting such evidence are withdrawn from the study.

The single-blind placebo baseline evaluation is followed by a double-blind period of 52 weeks duration during which patients are randomly assigned to a

60477700-012400

92
Z

treatment regimen consisting of either placebo or glycogen phosphorylase inhibitor
It is noted that the study can be designed to test more than one glycogen
phosphorylase dosage

- 5 The evaluation of cardiac performance endpoints as determined by
radionuclide ventriculography is conducted at weeks 4 and 16 and at week 52 of the
double-blind period

601777-012400

Claims

What is claimed is.

- 1 A method of treating diabetic cardiomyopathy, the method comprising
 5 administering to a patient having or at risk of having diabetic cardiomyopathy a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor
2. The method of claim 1 wherein the glycogen phosphorylase inhibitor is selected from 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ((1S)-((R)-hydroxy-dimethylcarbamoyl-methyl)-2-phenyl-ethyl)-amide;
 10 5,6-dichloro-1H-indole-2-carboxylic acid ((1S)-((R)-hydroxy-(methoxy-methyl-carbamoyl)-methyl)-2-phenyl-ethyl)-amide;
 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ((1S)-((R)-hydroxy-(methoxy-methyl-carbamoyl)-methyl)-2-phenyl-ethyl)-amide;
 15 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ((1S)-((R)-hydroxy-((2-hydroxy-ethyl)-methyl-carbamoyl)-methyl)-2-phenyl-ethyl)-amide,
 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ((1S)-benzyl-S-((3R,4S)-dihydroxypyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl)-amide;
 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ((1S)-((R)-hydroxy-(methyl-pyridin-2-yl-carbamoyl)-methyl)-2-phenyl-ethyl)-amide; or
 20 5-chloro-1H-indole-2-carboxylic acid ((1S)-((R)-hydroxy-(methyl-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-carbamoyl)-methyl)-2-phenyl-ethyl)-amide, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, or a salt of a prodrug
- 25 3. A method of treating diabetic cardiomyopathy, the method comprising administering to a patient having 1) diabetes and 2) cardiovascular disease, ischemic heart disease, congestive heart failure, congestive heart failure but not having coronary arteriosclerosis, hypertension, diastolic blood pressure abnormalities, microvascular diabetic complications, abnormal left ventricular function, myocardial
 30 fibrosis, abnormal cardiac function, pulmonary congestion, small vessel disease, small vessel disease without atherosclerotic cardiovascular disease or luminal narrowing, coagulopathy, cardiac contusion, or having had or at risk of having a myocardial infarction a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor

94
X

4. A method of preventing or decreasing injury to the myocardium, the method comprising administering to a diabetic patient who is at risk of suffering myocardial ischemia and reperfusion a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor
- 5
5. The method of claim 4 wherein the diabetic patient is at risk of suffering myocardial ischemia and reperfusion as a result of having to undergo a balloon
- 10 angioplasty
6. The method of claim 4 wherein the diabetic patient is at risk of suffering myocardial ischemia and reperfusion as a result of having to undergo bypass surgery
- 15
- 7 The method of claim 4 wherein the diabetic patient is at risk of suffering myocardial ischemia and reperfusion as a result of having to undergo major non-cardiac surgery
- 8 A method of preventing or delaying the onset of diabetic cardiomyopathy, the method comprising administering to a patient newly diagnosed as having diabetes a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor
- 20
- 9 A method of treating diabetic cardiomyopathy, the method comprising administering to a patient having or at risk of having diabetic cardiomyopathy a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor in combination with an additional compound, the additional compound being useful to treat diabetes, cardiovascular disease, ischemic heart disease, congestive heart failure, hypertension, diastolic blood pressure abnormalities, microvascular diabetic complications, abnormal left ventricular function, myocardial fibrosis, abnormal
- 25
- cardiac function, pulmonary congestion, small vessel disease, coagulopathy, cardiac contusion, or myocardial infarction
- 30
10. The method claim 9 wherein the additional compound is selected from insulin and insulin analogs; biguanides, α 2-antagonists and imidazolines;

6017770-012400

95
~~96~~

glitazones, PPAR-gamma agonists fatty acid oxidation inhibitors, α -
glucosidase inhibitors, β -agonists; phosphodiesterase inhibitors; lipid-lowering
agents, antiobesity agents; vanadate, vanadium and peroxovanadium
complexes, amylin antagonists; glucagon antagonists; gluconeogenesis
5 inhibitors, somatostatin analogs and antagonists; or antilipolytic agents.

11 The method of claim 9 wherein the additional compound is selected from
an aldose reductase inhibitor; a sorbitol dehydrogenase inhibitor; a
glucocorticoid receptor antagonist; a NHE-1 inhibitor; or a thyromimetic.

10

15

6017770-012400

Abstract

The present invention provides methods of treating diabetic cardiomyopathy, the methods comprising administering to a patient having or at risk of having diabetic cardiomyopathy a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor. The present invention also provides methods of treating diabetic cardiomyopathy, the methods comprising administering to a patient having 1) diabetes and 2) having cardiovascular disease, ischemic heart disease, congestive heart failure, congestive heart failure but not having coronary arteriosclerosis, hypertension, diastolic blood pressure abnormalities, microvascular diabetic complications, abnormal left ventricular function, myocardial fibrosis, abnormal cardiac function, pulmonary congestion, small vessel disease, small vessel disease without atherosclerotic cardiovascular disease or luminal narrowing, coagulopathy, cardiac contusion, or having had or at risk of having a myocardial infarction a therapeutically effective amount of a glycogen phosphorylase inhibitor.

20

6017770-012400

PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO DE CARDIOMIOPATIA
UTILIZANDO INHIBIDORES DE LA GLUCOGENO FOSFORILASA

Ambito de la invención

La presente invención se refiere a procedimientos de
5 tratamiento de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo
los procedimientos administrar a un paciente con
cardiomiopatía diabética o con riesgo de padecerla una
cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la
10 glucógeno fosforilasa La presente invención se refiere
también a procedimientos de tratamiento de la
cardiomiopatía diabética, comprendiendo los procedimientos
administrar a un paciente 1) con diabetes y 2) con
enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca isquémica,
insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca
15 congestiva pero sin arteriosclerosis coronaria,
hipertensión, anomalías de la presión sanguínea
diastólica, complicaciones diabéticas microvasculares,
función ventricular izquierda anormal, fibrosis de
miocardio, función cardíaca anormal, congestión pulmonar,
20 enfermedad de los vasos pequeños, enfermedad de los vasos
pequeños sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica o
estrechamiento luminal, coagulopatía, contusión cardíaca
o habiendo padecido o con riesgo de padecer un infarto de
miocardio, una cantidad terapéuticamente eficaz de un
25 inhibidor de la glucógeno fosforilasa

Antecedentes de la invención

La cardiomiopatía diabética, una enfermedad del músculo cardíaco (miocardio) se considera una entidad médica distinta de la diabetes o de la enfermedad cardiovascular. La cardiomiopatía diabética aparece en pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente (tipo 1) y en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2). La cardiomiopatía diabética se expresa clínicamente como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) e hipertrofia ventricular izquierda. La cardiomiopatía diabética está asociada también con una morbilidad y mortalidad elevadas. Patológicamente, la cardiomiopatía diabética se caracteriza por hipertrofia miocelular, fibrosis intersticial, depósito aumentado de lípidos en el miocardio y grados variables de enfermedad de los vasos pequeños. La cardiomiopatía diabética difiere de la cardiomiopatía isquémica en que el miocardio enfermo y la ICC resultante pueden aparecer en ausencia de aterosclerosis coronaria o estrechamiento luminal evidentes. Esto sugiere que los defectos metabólicos primarios relacionados con la hiperglicemia que existen en el tejido del miocardio y/o en la microcirculación misma son responsables del estado mórbido y pérdida de la función miocárdica en diabéticos. La hipertensión, complicaciones microvasculares, fibrinólisis dañada, enfermedad

cardiovascular aterosclerótica y/o isquemia miocárdica coexistentes, que aparecen frecuentemente en pacientes diabéticos, complican la gravedad de la cardiomiopatía diabética subyacente. Estas comorbilidades pueden reducir el umbral de la insuficiencia cardíaca descompensada, del edema pulmonar y de arritmias, lo que puede dar como resultado la muerte del paciente.

La cardiomiopatía diabética puede explicar en parte la mortalidad y morbilidad aumentadas observadas en pacientes diabéticos después de infarto de miocardio o de ciertas intervenciones cardiovasculares, como la cirugía de injerto de derivación arterial coronario o angioplastia. Las enfermedades microvasculares asociadas a la diabetes, por ejemplo íntima arterial engrosada (hialinización arteriolar), microaneurismas de arteriolas del miocardio, engrosamiento aumentado de la membrana basal capilar, y anomalías en el metabolismo endotelial, así como fibrinólisis dañada, pueden contribuir a un flujo sanguíneo regional comprometido en el corazón, resultando en una isquemia "no obstructiva" y daños.

La cardiomiopatía diabética está asociada a una disfunción mecánica del corazón. El miocardio fibrótico hipertrofiado tiene una capacidad reducida, que conduce a disfunción diastólica y a una presión de llenado ventricular izquierda elevada. La progresión del proceso

cardiomiopático puede dar como resultado en última instancia daños en la contracción del miocardio y disfunción sistólica. Un volumen sistólico reducido, una fracción de eyección baja y una reserva cardiaca dañada, 5 causarán un aumento adicional de la presión de llenado ventricular izquierda. Esto puede resultar en insuficiencia cardiaca fulminante. Esta patofisiología puede reproducirse y estudiarse en modelos animales de cardiomiopatía diabética.

10 La causa subyacente de la cardiomiopatía diabética parece estar relacionada con la hiperglicemia y con la resistencia a la insulina. La dolencia se exacerba por la hipertensión coexistente. La hiperglicemia produce "toxicidad de la glucosa", la naturaleza exacta de la cual 15 es desconocida, pero puede incluir metabolismo miocárdico anormal de carbohidratos, lípidos y nucleótidos de adenina, demanda de oxígeno en los tejidos alterada, excesiva glicosilación en proteínas y tejidos, formación de productos finales de glicación avanzada dañinos, 20 estimulación de la proliferación del músculo liso, adhesividad aumentada y agregación de plaquetas, y producción aumentada de PAI-1, entre otras cosas. Estas perturbaciones asociadas a la hiperglicemia contribuyen a los cambios bioquímicos miocárdicos (por ejemplo 25 metabolismo celular, y transporte de calcio defectuosos,

formación excesiva de colágeno) que se observan en el estado mórbido del miocardio en diabéticos

La causa más importante de morbilidad y mortalidad en la población diabética es la enfermedad cardiovascular (ECV). Las enfermedades cardíacas coronarias (ECC), también denominadas enfermedades arteriales coronarias (EAC), la causa principal de infarto de miocardio y apoplejía, y la enfermedad vascular periférica (EVP) son todas manifestaciones de ECV. Es bien reconocido que los diabéticos tienen un riesgo aumentado de mortalidad por ECV, lo que se ha atribuido principalmente a la hiperglicemia asociada a su enfermedad, independientemente de otras comorbilidades asociadas, como obesidad, hipertensión, aterosclerosis y dislipidemia. El riesgo independiente debido a hiperglucemia a menudo es difícil de distinguir en algunos diabéticos, porque también poseen habitualmente algunas de las demás comorbilidades mencionadas anteriormente. Además, su hiperglucemia puede exacerbar la gravedad de las demás comorbilidades, conduciendo a efectos interactivos. Sin embargo, muchos estudios han identificado a la hiperglicemia como un importante factor de riesgo independiente incluso en diabéticos con otros factores de riesgo significativos presentes. La hiperglicemia es un primer candidato para causar este riesgo en exceso, y contribuir a la alta

morbilidad y mortalidad debida a ECV en gente con diabetes debido a que la hiperglicemia produce toxicidad de la glucosa Los agentes que pueden reducir la toxicidad de la glucosa pueden tener efectos beneficiosos sobre las manifestaciones de cardiomiopatía crónica, pero también pueden proporcionar más cardioprotección inmediata

La cardioprotección farmacológica puede definirse como el uso de un agente para proteger al miocardio de daños isquémicos o de reperfusión El agente farmacológico puede, por ejemplo, proteger a células cardiacas del daño, necrosis o apoptosis durante el daño isquémico o de reperfusión imitando el preacondicionamiento isquémico, que es un fenómeno fisiológico de origen natural que proporciona cardioprotección endógena Los efectos cardioprotectores, dependiendo del agente utilizado, pueden ser inmediatos (minutos-horas) o retardados (24-72 horas) después de la isquemia Los agentes cardioprotectores pueden ser útiles para reducir tanto el daño isquémico perioperativo como no perioperativo Los agentes cardioprotectores pueden ser especialmente útiles en diabéticos que tienen un riesgo aumentado tanto de infarto de miocardio agudo como de cardiomiopatías crónicas

La patente de Estados Unidos número 5 990 111 describe el tratamiento de la cardiomiopatía diabética utilizando un inhibidor de la aldosa reductasa

Sumario de la invención

La presente invención proporciona procedimientos de tratamiento de la cardiomiopatía diabética, procedimientos que comprenden administrar a un paciente con cardiomiopatía diabética o con riesgo de padecerla una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa

En una realización preferida del procedimiento, el inhibidor de la glucógeno fosforilasa es [(1S)-((R)-hidroxidimetilcarbamoilmetil)-2-feniletil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

{(1S)-[(R)-hidroximetoximetilcarbamoilmetil]-2-feniletil}amida del ácido 5,6-dicloro-1H-indol-2-carboxílico,

{(1S)-[(R)-hidroximetoximetilcarbamoilmetil]-2-feniletil}amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

((1S)-{(R)-hidroximetilcarbamoilmetil}-2-feniletil)amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-3-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-(2R)-hidroximetil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

{(1S)-[(R)-hidroximetilpiridin-2-ilcarbamoilmetil]-2-feniletil}amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

o

104
2

((1S) - { (R) - hidroximetil - (2 - piridin - 2 -
1letil)carbamoil]metil} - 2 - feniletil)amida del ácido 5 -
cloro - 1H - indol - 2 - carboxílico, o una sal o un profármaco
farmacéuticamente aceptable de éstos, o una sal de un
5 profármaco

También se proporcionan procedimientos de tratamiento
de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo los
procedimientos administrar a un paciente con diabetes y
enfermedad cardiovascular una cantidad terapéuticamente
10 eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa

También se proporcionan procedimientos de tratamiento
de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo los
procedimientos administrar a un paciente con diabetes y
enfermedad cardíaca isquémica una cantidad terapéuticamente
15 eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa

También se proporcionan procedimientos de tratamiento
de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo los
procedimientos administrar a un paciente con diabetes y
habiendo padecido, o con riesgo de padecer, un infarto de
20 miocardio una cantidad terapéuticamente eficaz de un
inhibidor de la glucógeno fosforilasa

También se proporcionan procedimientos de tratamiento
de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo los
procedimientos administrar a un paciente con diabetes e
25 insuficiencia cardíaca congestiva una cantidad

105
H
21

terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa

También se proporcionan procedimientos de tratamiento de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo los procedimientos administrar a un paciente con diabetes e insuficiencia cardíaca congestiva, pero sin arterioesclerosis coronaria, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa

También se proporcionan procedimientos de tratamiento de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo los procedimientos administrar a un paciente con diabetes e hipertensión una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa

También se proporcionan procedimientos de tratamiento de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo los procedimientos administrar a un paciente con diabetes y anormalidades en la presión sanguínea diastólica una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa

También se proporcionan procedimientos de tratamiento de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo los procedimientos administrar a un paciente con diabetes y complicaciones diabéticas microvasculares una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa

También se proporcionan procedimientos de tratamiento de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo los procedimientos administrar a un paciente con diabetes y función ventricular izquierda anormal una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa

También se proporcionan procedimientos de tratamiento de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo los procedimientos administrar a un paciente con diabetes y fibrosis de miocardio una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa

También se proporcionan procedimientos de tratamiento de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo los procedimientos administrar a un paciente con diabetes y función cardíaca anormal una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa

También se proporcionan procedimientos de tratamiento de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo los procedimientos administrar a un paciente con diabetes y congestión pulmonar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa

También se proporcionan procedimientos de tratamiento de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo los procedimientos administrar a un paciente con diabetes y enfermedad de los vasos pequeños una cantidad

107
~~109~~
111

terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa

5 También se proporcionan procedimientos de tratamiento de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo los procedimientos administrar a un paciente con diabetes y enfermedad de los vasos pequeños, sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica o estrechamiento luminal, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa

10 También se proporcionan procedimientos de tratamiento de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo los procedimientos administrar a un paciente con diabetes y coagulopatía una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa

15 También se proporcionan procedimientos de tratamiento de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo los procedimientos administrar a un paciente con diabetes y contusión cardíaca una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa

20 También se proporcionan los procedimientos de prevención o reducción del daño al miocardio, comprendiendo los procedimientos administrar a un paciente diabético que tiene riesgo de padecer isquemia de miocardio y reperfusión una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la
25 glucógeno fosforilasa

En una realización preferida de los procedimientos de prevención o reducción del daño al miocardio, el paciente diabético tiene riesgo de padecer isquemia de miocardio y reperfusión como resultado de haber sido sometido a una angioplastia de balón

En otra realización preferida de los procedimientos de prevención o reducción del daño al miocardio, el paciente diabético tiene riesgo de padecer isquemia de miocardio y reperfusión como resultado de haber sido sometido a cirugía mayor no cardíaca

En otra realización preferida de los procedimientos de prevención o reducción del daño al miocardio, el paciente diabético tiene riesgo de padecer isquemia de miocardio y reperfusión como resultado de haber sido sometido a cirugía de derivación

Se observa que en los procedimientos de prevención o reducción del daño al miocardio, es preferible que la glucógeno fosforilasa se administre antes de padecer la isquemia de miocardio y reperfusión

También se proporcionan procedimientos de prevención o retraso del comienzo de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo los procedimientos administrar a un paciente recientemente diagnosticado de diabetes una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa

109
~~109~~

También se proporciona un procedimiento de tratamiento de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo el procedimiento administrar a un paciente con cardiomiopatía diabética o con riesgo de padecerla, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa en combinación con un compuesto adicional, siendo el compuesto adicional útil para tratar diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, anormalidades de la presión sanguínea diastólica, complicaciones diabéticas microvasculares, función ventricular izquierda anormal, fibrosis de miocardio, función cardíaca anormal, congestión pulmonar, enfermedad de los vasos pequeños, coagulopatía, contusión cardíaca o infarto de miocardio

En una realización preferida, el compuesto adicional se selecciona de insulina y análogos de insulina biguanidas, antagonistas de α -2 e imidazolinas, glitazonas, agonistas de PPAR-gamma, inhibidores de la oxidación de ácidos grasos, inhibidores de la α -glucosidasa, β -agonistas, inhibidores de la fosfodiesterasa, agentes reductores de lípidos, agentes antiobesidad, complejos de vanadato, vanadio y peroxovanadio, antagonistas de la amilina, antagonistas del glucagón, inhibidores de la gluconeogénesis, análogos y antagonistas de la

somatostatina o agentes antilipolíticos

En otra realización preferida, el compuesto adicional se selecciona de un inhibidor de la aldosa reductasa, un inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa, un antagonista del receptor de glucocorticoides, un inhibidor de NHE-1 o un tiromimético

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona procedimientos de tratamiento de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo los procedimientos administrar a un paciente con cardiomiopatía diabética, o con riesgo de padecerla, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa. La presente invención proporciona también procedimientos de tratamiento de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo los procedimientos administrar a un paciente 1) con diabetes y 2) con enfermedad cardiacaiovascular, enfermedad cardiaca isquémica, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia cardiaca congestiva pero sin arteriosclerosis coronaria, hipertensión, anormalidades de la presión sanguínea diastólica, complicaciones diabéticas microvasculares, función ventricular izquierda anormal, fibrosis de miocardio, función cardiaca anormal, congestión pulmonar, enfermedad de los vasos pequeños, enfermedad de los vasos

pequeños sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica o estrechamiento luminal, coagulopatía, contusión cardiaca o habiendo padecido o con riesgo de padecer un infarto de miocardio, una cantidad terapéuticamente eficaz de un
5 inhibidor de la glucógeno fosforilasa

Al tratar la cardiomiopatía diabética es importante observar que los pacientes con diabetes y una dolencia o enfermedad adicional tal como enfermedad cardiovascular, enfermedad cardiaca isquémica, insuficiencia cardiaca
10 congestiva, insuficiencia cardiaca congestiva pero sin arteriosclerosis coronaria, hipertensión, anormalidades de la presión sanguínea diastólica, complicaciones diabéticas microvasculares, función ventricular izquierda anormal, fibrosis de miocardio, función cardiaca anormal, congestión
15 pulmonar, enfermedad de los vasos pequeños, enfermedad de los vasos pequeños sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica o estrechamiento luminal, coagulopatía, contusión cardiaca o habiendo padecido o con riesgo de padecer un infarto de miocardio, tienen un riesgo
20 particular de desarrollar insuficiencias cardiacas muy serias, incluyendo la muerte, debido a que la cardiomiopatía diabética afecta además adversamente al corazón y al sistema cardiovascular del paciente

El término "cantidad terapéuticamente eficaz"
25 significa una cantidad de un compuesto o combinación de

compuestos que mejora, atenúa o elimina uno o más síntomas de una enfermedad o dolencia particular o que previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de una enfermedad o dolencia particular

5 El término "paciente" significa animales, como perros, gatos, vacas, caballos, ovejas, y humanos. Los pacientes particularmente preferidos son mamíferos. El término incluye machos y hembras.

10 El término "farmacéuticamente aceptable" significa que el vehículo, diluyente, excipientes, y/o sal debe ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no debe ser perjudicial para el paciente.

15 Los términos "tratar" o "tratamiento" incluyen el tratamiento preventivo (por ejemplo profiláctico) y el paliativo.

20 La frase "inhibidor de la glucógeno fosforilasa" se refiere a cualquier sustancia o cualquier combinación de sustancias que reduce, retarda o elimina la acción enzimática de la glucógeno fosforilasa. La acción enzimática actualmente conocida de la glucógeno fosforilasa es la degradación de glucógeno por catálisis de la reacción reversible de una macromolécula de glucógeno y fosfato inorgánico para dar glucosa-1-fosfato y una macromolécula de glucógeno que es un residuo de glucosilo más corto que
25 la macromolécula de glucógeno original (hacia la dirección

de la glucogenolisis) La frase inhibidor de la glucógeno fosforilasa incluye los estereoisómeros, sales y profármaco farmacéuticamente aceptables y sales farmacéuticamente aceptables de los profármacos del inhibidor de la glucógeno fosforilasa

La frase "recientemente diagnosticado de diabetes" significa que al paciente se le ha diagnosticado una diabetes, de Tipo 1 o Tipo 2, en el intervalo de un año Preferiblemente al paciente se le ha diagnosticado una diabetes en el intervalo de seis meses, y más preferiblemente en un mes

La frase "cirugía mayor no cardíaca" significa cirugía que no está dirigida al corazón y que requiere una estancia de al menos un día en el hospital o bajo observación equivalente Ejemplos de cirugía mayor no cardíaca incluyen extirpación de tumores, amputación de miembros, cirugía cerebral, cirugía de trasplante y similares

La frase "enfermedad cardiovascular" significa una enfermedad (o enfermedades) referentes o que afectan al corazón, vasos sanguíneos y/o sistema circulatorio

La frase "enfermedad cardíaca isquémica" (también llamada isquemia de miocardio) significa un flujo sanguíneo de miocardio inadecuado (perfusión) u otra dolencia del corazón que dé como resultado una falta de oxígeno y una eliminación inadecuada de metabolitos Esto incluye

cualquier dolencia en la que haya un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno miocárdico

La frase "anormalidades de la presión sanguínea diastólica" significa cualquier dolencia que dé como
5 resultado, en las condiciones de ensayo descritas por la American Heart Associations (AHA), un valor de presión sanguínea diastólica superior o igual a 90 mm Hg (American Heart Association's Sixth Report of the Joint National
10 Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, publicación NIH) Se observa que las anormalidades de la presión sanguínea diastólica pueden conducir también a anormalidades de la presión sanguínea diastólica (disfunción), contribuyendo a una dolencia del corazón en la que, por ejemplo, existe una capacidad
15 reducida para aumentar la fracción de eyección durante el esfuerzo Se observa también que la cifra de 90 mm Hg fijada actualmente por la AHA puede cambiar en el futuro El significado de la frase anormalidades de la presión sanguínea diastólica se pretende que siga los criterios
20 proporcionados por la AHA

La frase "complicaciones diabéticas microvasculares" significa retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética, que pueden conducir a insuficiencia renal, enfermedad arterial periférica o amputación de miembros

25 La frase "función ventricular izquierda anormal"

significa una dolencia del corazón, vasos sanguíneos y/o sistema circulatorio que da como resultado un funcionamiento ventricular izquierdo (VI) reducido o anormal, como se detecta, por ejemplo, por ecocardiografía o ventriculografía con radionucleidos. Los factores contribuyentes a la función del VI anormal incluyen rigidez aumentada de la pared del corazón, capacidad VI reducida y/o resistencia vascular periférica aumentada. El funcionamiento anormal del VI puede manifestarse, por ejemplo, como contractilidad de miocardio alterada (dp/dt reducido, duración prolongada de la contracción y relajación retrasada), asinergia del VI, tasa de llenado diastólico de pico reducida y/o fracción de eyección del VI anormal, en condiciones de ensayo normal o con ejercicio.

La disfunción del VI es también cualquier dolencia del corazón, vasos sanguíneos y/o sistema circulatorio que conduce a que el ventrículo izquierdo tenga una relajación anormal y una capacidad reducida asociada con un llenado cardiaco lento e incompleto.

La frase "función cardiaca anormal" significa cualquier estado mórbido o estado anormal del corazón que impide o reduce la función cardiaca normal, como se define por el ritmo cardiaco normal, presión sanguínea normal y lecturas de ECG normales. Lo más relevante para la

116
117

cardiomiopatía diabética es el funcionamiento anormal del miocardio que conduce a anormalidades de la presión sanguínea, principalmente a una presión sanguínea diastólica elevada, que puede conducir a su vez a una presión sanguínea sistólica elevada y/o a una disfunción sistólica (por ejemplo una fracción de eyección reducida durante el ejercicio) La presión sanguínea normal es definida nominalmente como una presión sistólica <140 mm Hg y una presión diastólica <90 mm Hg por las directrices actuales de la AHA (American Heart Association's Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, publicación NIH, 1997) También se observa que los criterios de presión sanguínea normal fijados actualmente por la AHA pueden cambiar en el futuro El significado de la frase función cardiaca anormal se pretende que siga los criterios proporcionados por la AHA

La frase "enfermedad de los vasos pequeños" (también denominada microangiopatía) significa un estado mórbido de las arterias, arteriolas y vasos intramiocárdicos distales a las arteriolas, es decir, capilares, vénulas y venas pequeñas La microangiopatía puede caracterizarse por aneurisma, microaneurismas, degeneración, necrosis (por ejemplo necrosis miocitolítica), espasmo, hiperreactividad, permeabilidad, edema intersticial, fibrosis perivascular,

117
~~117~~
111

esclerosis, cicatrización sustitutiva, tortuosidad, constricciones focales, engrosamiento aumentado de la membrana basal capilar, anormalidades en el metabolismo endotelial o daño causado por fibrinólisis dañada

5 La frase "enfermedad cardiovascular aterosclerótica" significa una enfermedad cardiovascular que está asociada con o es secundaria a una dolencia aterosclerótica, por ejemplo un estado mórbido de las arterias caracterizado por una acumulación de células de músculo liso de la íntima,
10 acumulación de macrófagos y linfocitos T, formación de grandes cantidades de matriz de tejido conectivo y acumulación de lípidos, principalmente en forma de colesterol y de ésteres de colesterol, en las células y en el tejido conectivo circundante, y acumulación de desechos
15 necróticos

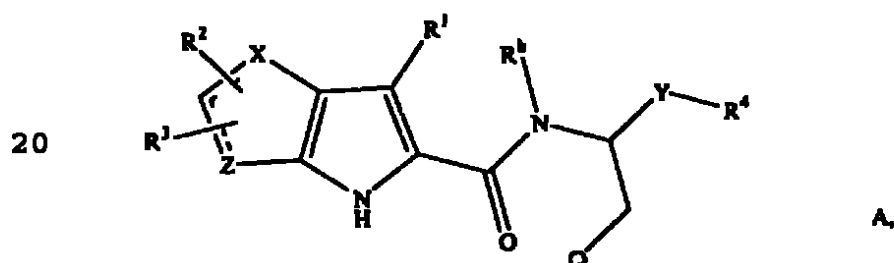
 La frase "enfermedad microvascular" significa un estado mórbido de las arteriolas y/o vasos distales a las arteriolas, incluyendo, aunque sin limitarse a ellos los vasos de resistencia La enfermedad microvascular puede
20 caracterizarse por un engrosamiento distribuido de forma irregular (o hialinización) de la íntima de pequeñas arteriolas, principalmente debido a la acumulación de colágeno de tipo IV en la membrana basal, o por microaneurismas de las arteriolas, lo que compromete la
25 extensión de la dilatación arteriolar máxima que puede

118
221

conseguirse y deteriora el suministro de nutrientes y hormonas a los tejidos y/o la eliminación de desechos La vasculatura distal a las arteriolas puede verse también afectada, tal como por un engrosamiento aumentado de la membrana basal capilar, anormalidades en el metabolismo endotelial o por fibrinólisis dañada, que resulta también en un suministro reducido de nutrientes y hormonas a los tejidos y/o eliminación de desechos en los tejidos La enfermedad microvascular puede dar como resultado complicaciones diabéticas microvasculares

La presente invención contempla el uso de cualquier compuesto que sea un inhibidor de la glucógeno fosforilasa Se citan a continuación ejemplos de algunos inhibidores de la glucógeno fosforilasa útiles

Un grupo de inhibidores de la glucógeno fosforilasa que puede utilizarse para tratar la cardiomiopatía diabética incluye compuestos de Fórmula A



un estereoisómero, una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de éste, o una sal farmacéuticamente aceptable del profármaco,

119
28

en la que

Q es arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido,

cada Z y X es independientemente (C, CH, o CH₂), N, O o S,

5 X¹ es NR^a, -CH₂-, O o S,

cada línea de puntos ---- es independientemente un enlace o está ausente, con la condición de que ambos ----- no sean simultáneamente enlaces,

10 R¹ es hidrógeno, halógeno, -O(alquilo C₁-C₈), -S(alquilo C₁-C₈), -alquilo C₁-C₈, -CF₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₈), -N(alquilo C₁-C₈)₂, -NO₂, -CN, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₈), -alquenilo C₂-C₈ o -alquinilo C₂-C₈,

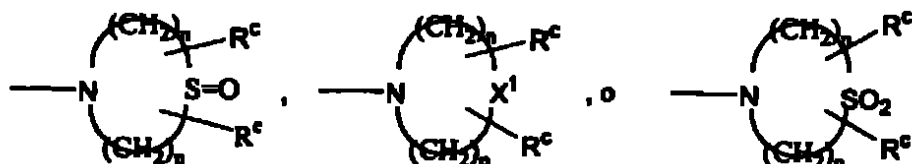
cada R^a y R^b es independientemente hidrógeno o -alquilo C₁-C₈,

15 Y es $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{---C---} \\ | \\ \text{H} \end{array}$ o está ausente,

R² y R³ son independientemente hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁-C₈, -CN, -C≡C-Si(CH₃)₃, -O(alquilo C₁-C₈), -S(alquilo C₁-C₈), -CF₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₈), -N(alquilo C₁-C₈)₂, -NO₂, -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁-C₈), -alquenilo C₂-C₈ o -alquinilo C₂-

C₈, o R² y R³ junto con los átomos del anillo al que están
unidos forman un anillo de cinco o seis miembros que
contiene de 0 a 3 heteroátomos y de 0 a 2 dobles enlaces,
R⁴ es -C(=O)-A,

5 A es -NR^dR^d, -NR^aCH₂CH₂OR^a,



10 cada R^d es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈,
alcoxi C₁-C₈, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o
heteroarilo sustituido,
cada R^c es independientemente hidrógeno, -C(=O)OR^a, -OR^a,
-SR^a o -NR^aR^a y cada n es independientemente 1-3

15 Los ejemplos preferidos de inhibidores de la glucógeno
fosforilasa de fórmula A incluyen [(1S)-bencil-3-((3R,4S)-
dihidroxipirrolidín-1-il)-(2R)-hidroxí-3-oxopropil]amida
del ácido 6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico,

20 [(1S)-bencil-3-((3R,4S)-dihidroxipirrolidín-1-il)-
(2R)-hidroxí-3-oxopropil]amida del ácido 2-bromo-6H-
tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico,

[(1S)-bencil-3-((3R,4S)-dihidroxipirrolidín-1-il)-
(2R)-hidroxí-3-oxopropil]amida del ácido 2-metil-6H-
tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico,

25 [1-bencil-2-((3R,4S)-dihidroxipirrolidín-1-il)-2-

oxoetil]amida del ácido ($\pm$)-2-metil-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico,

5 [(1S)-bencil-2-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 2-bromo-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-(2R)-hidroxí-3-oxopropil]amida del ácido 2-cloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico,

10 [(1S)-bencil-3-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 2-cloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico,

[(1S)-bencil-3-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-(2R)-hidroxí-3-oxopropil]amida del ácido 2,4-dicloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico,

15 [1-bencil-2-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido ($\pm$)-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

20 [(1S)-bencil-3-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-(2R)-hidroxí-3-oxopropil]amida del ácido 2-bromo-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

[(1S)-bencil-3-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-(2R)-hidroxí-3-oxopropil]amida del ácido 4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

25 [1-bencil-2-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido ($\pm$)-2-bromo-4H-furo[3,2-b]pirrol-5-

carboxílico,

[(1S)-bencil-3-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-(2R)-hidroxí-3-oxopropil]amida del ácido 2-bromo-4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

5 [(1S)-bencil-2-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico,

10 [(1S)-bencil-2-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 2-bromo-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 2-metil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

15 [(1S)-bencil-2-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 2,4-dicloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 2-ciano-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico,

20 [(1S)-bencil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]amida del ácido 2-cloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico,

[(1S)-dimetilcarbamoil-2-feniletíl]amida del ácido 2-cloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico,

25 [(1S)-bencil-2-(1,1-dioxo-1-tiazolidin-3-il)-2-oxoetil]amida del ácido 2-cloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-

carboxílico,

éster etílico del ácido 1-{(2S)-[(2-cloro-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carbonil)amino]-3-fenilpropionil}piperidín-4-carboxílico,

5 [(1S)-bencil-2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 2-bromo-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico,

10 [(1S)-bencil-2-((3R,4S)-dihidroxipirrolidín-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 2-metil-4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 2-trimetilsilaniletín-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico,

15 [(1S)-bencil-2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 2-etín-6H-tieno[2,3-b]pirrol-5-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-((3R,4S)-dihidroxipirrolidín-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 2-fluoro-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

20 [(1S)-bencil-2-(3-hidroxiazetidín-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 2-ciano-4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

25 [(1S)-bencil-2-((3R,4S)-dihidroxipirrolidín-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 2-cloro-4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

[(1S)-bencil-3-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-(2R)-hidroxí-3-oxopropil]amida del ácido 2-cloro-4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

ácido 1-{(2S)-[(2-cloro-6H-tieno[2,3b]pirrol-5-carbonil)amino]-3-fenilpropionil}piperidin-4-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 3-cloro-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

[(1S)-bencil-3-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-(2R)-hidroxí-3-oxopropil]amida del ácido 3-cloro-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 3-bromo-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

[(1S)-bencil-3-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-(2R)-hidroxí-3-oxopropil]amida del ácido 3-bromo-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

[(1S)-bencil-3-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-(2R)-hidroxí-3-oxopropil]amida del ácido 2-cloro-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 2-cloro-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 3-metil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-

125
727

carboxílico,

[(1S)-bencil-3-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-(2R)-hidroxí-3-oxopropil]amida del ácido 3-metil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

5 [(1S)-bencil-2-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 2-ciano-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

10 [(1S)-bencil-3-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-(2R)-hidroxí-3-oxopropil]amida del ácido 2-ciano-4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 3-bromo-4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

15 [(1S)-bencil-3-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-(2R)-hidroxí-3-oxopropil]amida del ácido 3-bromo-4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

[(1S)-bencil-3-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-(2R)-hidroxí-3-oxopropil]amida del ácido 4H-1,7-ditía-4-azaciclopenta[a]pentalen-5-carboxílico,

20 [(1S)-bencil-2-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 4H-1,7-ditía-4-azaciclopenta[a]pentalen-5-carboxílico,

25 [(1S)-bencil-2-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 2-cloro-3-metil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

[(1S)-bencil-3-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-(2R)-hidroxí-3-oxopropil]amida del ácido 2-cloro-3-metil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 2-metilsulfanil-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 2-bromo-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-(1,1-dioxo-1-tiazolidin-3-il)-2-oxoetil]amida del ácido 2-bromo-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil]amida del ácido 2-bromo-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-((3S,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 2-bromo-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico,

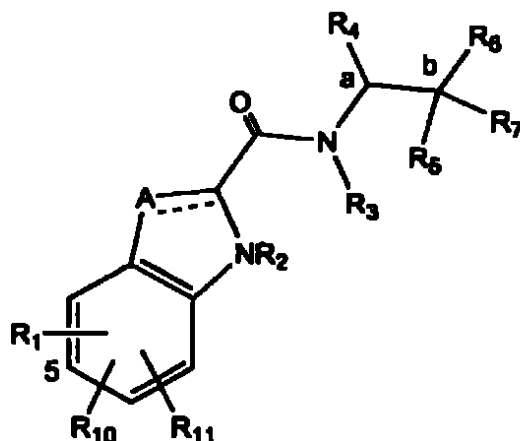
[(1S)-bencil-2-((3R,4R)-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 2-bromo-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico y

[(1S)-bencil-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 2-bromo-4H-tieno[3,2-b]pirrol-5-carboxílico, y los estereoisómeros, sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los profármacos

Pueden encontrarse los procedimientos para preparar los inhibidores de la glucógeno fosforilasa anteriormente indicados de Fórmula A en la solicitud de patente provisional de Estados Unidos n° 60/157 148, presentada el 30 de septiembre de 1999

Las solicitudes publicadas PCT cedidas legalmente WO 96/39384 y WO 96/39385 describen a continuación los inhibidores de la glucógeno fosforilasa de fórmulas I y IA a continuación, que pueden utilizarse para tratar la cardiomiopatía diabética según la presente invención

Un grupo de inhibidores de la glucógeno fosforilasa que puede utilizarse en la presente invención incluye compuestos de fórmula I



Fórmula I

y las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de éstos,

en la que

la línea de puntos (---) es un enlace opcional,

A es -C(H)=, -C(alquilo C₁-C₄)= o -C(halo)= cuando la línea de puntos (---) es un enlace, o A es metileno o -CH(alquilo C₁-C₄)- cuando la línea de puntos (---) no es un enlace,

R₁, R₁₀ o R₁₁ son cada uno independientemente H, halo, 4-, 6- ó 7-nitro, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo,

R₂ es H,

R₃ es H o alquilo (C₁-C₃),

R₄ es H, metilo, etilo, n-propilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃)alquilo (C₁-C₃), fenilalquilo (C₁-C₄), fenilhidroxialquilo (C₁-C₄), fenilalcoxi (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), tien-2- o -3-ilalquilo (C₁-C₄) o fur-2- o -3-ilalquilo (C₁-C₄), estando los citados anillos R₄ mono-, di- o trisustituídos independientemente sobre el carbono con H, halo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxil, amino o ciano, o

R₄ es pirid-2-, -3- o -4-ilalquilo (C₁-C₄), triazol-2-, -4- o -5-ilalquilo (C₁-C₄), imidazol-1-, -2-, -4- o -5-ilalquilo (C₁-C₄), pirrol-2- o -3-ilalquilo (C₁-C₄), oxazol-2-, -4- o -5-ilalquilo (C₁-C₄), pirazol-3-, -4- o -5-ilalquilo (C₁-C₄), isoxazol-3-, -4- o -5-ilalquilo (C₁-C₄), isotiazol-3-, -4- o -5-ilalquilo (C₁-C₄), piridazin-3- o -4-ilalquilo (C₁-C₄), pirimidin-2-, -4-, -5- o -6-ilalquilo

(C₁-C₄), pirazin-2- o -3-ilalquilo (C₁-C₄) ó 1,3,5-triazin-2-il(alquilo (C₁-C₄), estando los citados heterociclos R₄ anteriores opcionalmente mono- o disustituidos independientemente con halo, trifluorometilo, alquilo (C₁-C₄), alcoxí (C₁-C₄), amino o hidroxí y estando los citados mono o disustituyentes unidos a carbono,

R₅ es H, hidroxí, fluoro, alquilo (C₁-C₅), alcoxí (C₁-C₅), alcanofilo (C₁-C₆), aminoalcoxí (C₁-C₄), mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₄)amino alcoxí (C₁-C₄), carboxialcoxí (C₁-C₄), alcoxí (C₁-C₅)-carbonilalcoxí (C₁-C₄), benciloxícarbonilalcoxí (C₁-C₄), o carboniloxí, estando el citado carboniloxí unido mediante un enlace carbono-carbono a fenilo, tiazolilo, imidazolilo, 1H-indolilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o 1,3,5-triazinilo y estando los citados anillos R₅ anteriores opcionalmente mono-sustituidos con halo, alquilo (C₁-C₄), alcoxí (C₁-C₄), hidroxí, amino o trifluorometilo y estando los citados monosustituyentes unidos a carbono,

R₇ es H, fluoro o alquilo (C₁-C₅), o

R₅ y R₇ pueden tomarse conjuntamente para ser oxo,

R₆ es carboxí, alcoxí(C₁-C₆)carbonilo , C(O)NR₈R₉ o C(O)R₁₂, en la que

R₈ es H, alquilo (C₁-C₃), hidroxí o alcoxí (C₁-C₃), y

R₉ es H, alquilo (C₁-C₆), hidroxí, alcoxí (C₁-C₆),

metilén-alquilo (C_1-C_8) perfluorado, fenilo, piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piranilo, piperidinilo, morfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo o 1,3,5-triazinilo, estando los citados anillos R_9 anteriores unidos mediante un enlace carbono-nitrógeno, o

R_9 es alquilo (C_1-C_5) mono-, di- o trisustituido, siendo los citados sustituyentes, independientemente, H, hidroxilo, amino, mono-N o di-N,N- alquil(C_1-C_5)amino, o,

R_9 es alquilo (C_1-C_5) mono-, di- o trisustituido, siendo los citados sustituyentes, independientemente, fenilo, piridilo, furilo, pirrolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piranilo, piridinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo o 1,3,5-triazinilo,

estando los anillos R_9 no aromáticos que contienen nitrógeno opcionalmente monosustituidos en el nitrógeno con alquilo (C_1-C_6), bencilo, benzoílo o alcóxicarbonilo (C_1-C_6), y estando los citados anillos R_9 opcionalmente monosustituidos en el carbono con halo, alquilo (C_1-C_4), alcóxido (C_1-C_4), hidroxilo, amino o mono-N- y di-N,N-alquil(C_1-

C₃)amino, con la condición de que no se incluye un nitrógeno cuaternizado y no hay enlaces nitrógeno-oxígeno, nitrógeno-nitrógeno ni nitrógeno-halo,

5 R₁₂ es piperazin-1-ilo, 4-alquil(C₁-C₄)piperazin-1-ilo, 4-formilpiperazin-1-ilo, morfolino, tiomorfolino, 1-oxotiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, tiazolidin-3-ilo, 1-oxotiazolidin-3-ilo, 1,1-dioxotiazolidin-3-ilo, 2-alcoxi(C₁-C₆)carbonilpirrolidin-1-ilo, oxazolidin-3-ilo o (2R)-hidroximetilpirrolidin-1-ilo, o

10 R₁₂ es oxazetidín-2-ilo 3- y/o 4-mono- o disustituido, oxazolidin-3-ilo 2-, 4- y/o 5-mono- o disustituido, tiazolidin-3-ilo 2-, 4- y/o 5-mono- o disustituido, 1-oxotiazolidin-3-ilo 2-, 4- y/o 5- mono- o disustituido, 1,1-dioxotiazolidin-3-ilo 2-, 4- y/o -5 mono- o
15 disustituido, pirrolidin-1-ilo 3- y/o 4-mono- o disustituido, piperidin-1-ilo 3-, 4- y/o 5-mono, di- o trisustituido, piperazin-1-ilo 3-, 4- y/o 5-mono, di- o trisustituido, azetidín-1-ilo 3-sustituido, 1,2-oxazinan-2-ilo 4- y/o 5-mono o disustituido, pirazolidin-1-ilo 3- y/o
20 4-mono o disustituido, isoxazolidin-2-ilo 4- y/o 5-mono- o disustituido, isotiazolidin-2-ilo 4- y/o 5-mono y/o disustituido, siendo los citados sustituyentes R₁₂, independientemente, H, halo, alquilo(C₁-C₃), hidroxí, amino, mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₃)amino, formilo, oxo,
25 hidroxíimino, alcoxi (C₁-C₃), carboxí, carbamóilo, mono-N-

o di-N,N-alkuil (C₁-C₄) carbamóilo, alcoxí (C₁-C₄) imino, alcoxí (C₁-C₄) metoxí, alcoxí (C₁-C₄) carbonilo, carboxialquilo (C₁-C₅) o hidroxialquilo (C₁-C₅),

con la condición de que si R₄ es H, metilo, etilo, o n-propilo, R₅ es OH,

con la condición de que si R₅ y R₇ son H, entonces R₄ no es H, metilo, etilo, n-propilo, hidroxialquilo (C₁-C₅) o alcoxí (C₁-C₅) alquilo (C₁-C₅) y R₆ es C(O)NR₈R₉, C(O)R₁₂ o alcoxí (C₁-C₄) carbonilo

10 Un primer grupo de compuestos preferidos de Fórmula I consiste en los compuestos en los que

R₁ es 5-H, 5-halo, 5-metilo o 5-ciano,

R₁₀ y R₁₁ son cada uno independientemente H o halo,

A es -C(H)=,

15 R₂ y R₃ son H,

R₄ es fenilalquilo (C₁-C₂), estando los citados grupos fenilo mono-, di- o trisustituídos independientemente con H o halo o mono- o disustituídos independientemente con H, halo, alquilo (C₁-C₄), alcoxí (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxí, amino o ciano, o

20 R₄ es tien-2- o -3-ilalquilo (C₁-C₂), pirid-2-, -3- o -4-ilalquilo (C₁-C₂), tiazol-2-, -4-, o -5-ilalquilo (C₁-C₂), imidazol-1-, -2-, -4- o -5-ilalquilo (C₁-C₂), fur-2- o -3-il(alquilo C₁-C₂), pirrol-2- o -3-ilalquilo (C₁-C₂), oxazol-25 2-, -4- o -5-ilalquilo (C₁-C₂), pirazol-3-, -4- o

-5-ilalquilo (C_1-C_2), isoxazol-3-, -4- o -5-ilalquilo (C_1-C_2), estando los citados heterociclos R_4 anteriores opcionalmente mono- o disustituidos independientemente con halo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), amino
5 o hidroxí y estando unidos los citados mono- o disustituyentes a carbono,

R_5 es hidroxí,

R_6 es $C(O)NR_8R_9$ o $C(O)R_{12}$, y

R_7 es H

10 Dentro del primer grupo anterior de compuestos preferidos de fórmula I, existe un grupo de compuestos especialmente preferidos, en el que

el átomo de carbono a tiene una estereoquímica (S),

el átomo de carbono b tiene una estereoquímica (R),

15 R_4 es fenilalquilo (C_1-C_2), tien-2-ilalquilo (C_1-C_2), tien-3-ilalquilo (C_1-C_2), fur-2-ilalquilo (C_1-C_2) fur-3-ilalquilo (C_1-C_2), estando los citados anillos mono- o disustituidos independientemente con H o fluoro,

R_6 es $C(O)NR_8R_9$,

20 R_8 es alquilo (C_1-C_3), hidroxí o alcoxi (C_1-C_3), y

R_9 es H, alquilo (C_1-C_8), hidroxí, hidroxialquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_8), piridilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolilo o tiazolilo o alquilo (C_1-C_4) monosustituido con piridilo, morfolinilo,
25 piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, imidazolilo o

136 134
2/1

tiazolilo

Dentro del primer grupo anterior de compuestos especialmente preferidos, los compuestos particularmente preferidos son

5 [(1S) - ((R) - hidroxidimetilcarbamoilmetil) - 2-feniletil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

{(1S) - [(R) - hidroximetoximetilcarbamoil]metil} - 2-feniletil]amida del ácido 5,6-dicloro-1H-indol-2-carboxílico,

10 {(1S) - [(R) - hidroximetoximetilcarbamoil]metil} - 2-feniletil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

((1S) - {(R) - hidroximetilcarbamoil} - 2-hidroxietil]metil} - 2-feniletil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

15 [(1S) - bencil-3-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il) - (2R) - hidroximetil-3-oxopropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

{(1S) - [(R) - hidroximetilpiridin-2-ilcarbamoil]metil} - 2-feniletil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

20 y

((1S) - {(R) - hidroximetil - (2-piridin-2-iletil)carbamoil]metil} - 2-feniletil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico

25 Dentro del primer grupo anterior de compuestos especialmente preferidos están los compuestos en los que

135
182

- 5 a R_1 es 5-cloro
 R_{10} y R_{11} son H,
 R_4 es bencilo,
 R_8 es metilo, y
 R_9 es metilo,
- 10 b R_1 es 5-cloro,
 R_{11} es H,
 R_{10} es 6-cloro,
 R_4 es bencilo,
 R_8 es metilo, y
 R_9 es metoxi,
- 15 c R_1 es 5-cloro,
 R_{11} y R_{11} son H,
 R_4 es bencilo,
 R_8 es metilo, y
 R_9 es metoxi,
- 20 d R_1 es 5-cloro,
 R_{10} y R_{11} son H,
 R_4 es bencilo,
 R_8 es metilo, y
 R_9 es 2-(hidroxí)etilo,
- 25 e R_1 5-cloro,
 R_{10} y R_{11} son H,
 R_4 es bencilo,
 R_8 es metilo, y

136
~~136~~

R₉ es piridin-2-ilo, y

f R₁ es 5-cloro,

R₁₀ y R₁₁ son H,

R₄ es bencilo,

5 R₈ es metilo, y

R₉ es 2-(piridin-2-il)etilo

Dentro del anterior primer grupo de compuestos preferidos de Fórmula I existe un segundo grupo de compuestos especialmente preferidos en los que

10 el átomo de carbono a tiene una estereoquímica (S),

el átomo de carbono b tiene una estereoquímica (R),

R₄ es fenilalquilo (C₁-C₂), tien-2-ilalquilo (C₁-C₂),

tien-3-ilalquilo (C₁-C₂), fur-2-ilalquilo (C₁-C₂) fur-3-

ilalquilo (C₁-C₂), estando los citados anillos mono- o

15 disustituidos independientemente con H o fluoro,

R₆ es C(O)R₁₂,

R₁₂ es morfolino, 4-alkil(C₁-C₄)piperazin-1-ilo,

azetidin-1-ilo 3-sustituido, pirrolidin-1-ilo 3- y/o 4-

mono- o disustituido, isoxazolidin-2-ilo 4- y/o 5-mono- o

20 disustituido, 1,2-oxazinan-2-ilo 4- y/o 5-mono- o

disustituido, siendo los citados sustituyentes

independientemente H, halo, hidroxí, amino, mono-N- o di-

N,N-alkil(C₁-C₆)amino, oxo, hidroxíimino o alcoxi

Dentro del anterior segundo grupo de compuestos especialmente preferidos están los compuestos

25

139 137
15

particularmente preferidos

Clorhidrato de [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-(4-metil-piperazin-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

5 [(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-(3-hidroxiazetidín-1-il-3-oxopropil)amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

((1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-isoxazolidín-2-il-3-oxopropil)amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

10 ((1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-[1,2]oxazinan-2-il-3-oxopropil)amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-((3S)-hidroxipirrolidín-1-il)-3-oxopropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

15 [(1S)-bencil-3-((3S,4S)-dihidroxipirrolidín-1-il)-(2R)-hidroxi-3-oxopropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-3-(cis-3,4-dihidroxipirrolidín-1-il)-(2R)-hidroxi-3-oxopropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico, y

20 ((1S)-bencil-(2R)-hidroxi-3-morfolín-4-il-3-oxopropil)amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico

Dentro del anterior segundo grupo de compuestos especialmente preferidos están los compuestos en los que

a R₁ es 5-cloro

25 R₁₀ y R₁₁ son H,

138
S
1

- R_4 es bencilo, y
 R_{12} es 4-metilpiperazín-1-ilo,
- b R_1 es 5-cloro,
 R_{10} y R_{11} son H,
- 5 R_4 es bencilo, y
 R_{12} es 3-hidroxiazetídín-1-ilo,
- c R_1 es 5-cloro,
 R_{10} y R_{11} son H,
 R_4 es bencilo, y
- 10 R_{12} es isoxazolidín-2-ilo,
- d R_1 es 5-cloro,
 R_{10} y R_{11} son H,
 R_4 es bencilo, y
 R_{12} es (1,2)-oxazinan-2-ilo,
- 15 e R_1 es 5-cloro,
 R_{10} y R_{11} son H,
 R_4 es bencilo, y
 R_{12} es 3(S)-hidroxipirrolídín-1-ilo,
- f R_1 es 5-cloro,
20 R_{10} y R_{11} son H,
 R_4 es bencilo, y
 R_{12} es (3S,4S)-dihidroxipirrolídín-1-ilo,
- g R_1 es 5-cloro,
 R_{10} y R_{11} son H,
- 25 R_4 es bencilo, y

139
721

R_{12} es *cis*-3,4-dihidroxipirrolidin-1-ilo, y
h R_1 es 5-cloro,
 R_{10} y R_{11} son H,
 R_4 es bencilo, y
5 R_{12} es morfolino

Un segundo grupo de compuestos preferidos de Fórmula I consiste en aquellos compuestos en los que

R_1 es H, halo, metilo o ciano,
 R_{10} y R_{11} son independientemente cada uno H o halo,
10 A es $-C(H)=$,
 R_2 y R_3 son H,
 R_4 es fenilalquilo (C_1-C_2), estando el citado grupo fenilo mono-, di- o trisustituido independientemente con H o halo o mono- o disustituido independientemente con H,
15 halo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, amino o ciano, o

R_4 es tien-2- o -3-ilalquilo (C_1-C_2), pirid-2-, -3- o -4-ilalquilo (C_1-C_2), triazol-2-, -4-, o -5-ilalquilo (C_1-C_2), imidazol-1-, -2-, -4- o -5-ilalquilo (C_1-C_2), fur-2- o -3-ilalquilo (C_1-C_2), pirrol-2- o -3-ilalquilo (C_1-C_2), oxazol-2-, -4- o -5-ilalquilo (C_1-C_2), pirazol-3-, -4- o -5-ilalquilo (C_1-C_2), isoxazol-3-, -4- o -5-ilalquilo (C_1-C_2), estando los citados heterociclos R_4 anteriores opcionalmente mono- o disustituidos independientemente con
20 halo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), amino
25

140
27

o hidroxil y estando unidos los citados mono- o disustituyentes a carbono,

R_5 es hidroxil,

R_6 es carboxil o alcoxil (C_1-C_6) carbonilo, y

5 R_7 es H, fluoro o alquilo (C_1-C_6)

Dentro del segundo grupo de compuestos preferidos de Fórmula I existe un grupo de compuestos especialmente preferidos en los que

el átomo de carbono a tiene una estereoquímica (S),

10 el átomo de carbono b tiene una estereoquímica (R),

R_4 es fenilalquilo (C_1-C_2), tien-2-ilalquilo (C_1-C_2), tien-3-ilalquilo (C_1-C_2), fur-2-ilalquilo (C_1-C_2) o fur-3-ilalquilo (C_1-C_2), estando los citados anillos mono- o disustituidos independientemente con H o fluoro,

15 R_{10} y R_{11} son H,

R_6 es carboxil, y

R_7 es H

Se prefiere dentro del grupo inmediatamente anterior un compuesto en el que

20 R_1 es 5-cloro,

R_{10} y R_{11} son H, y

R_4 es bencilo

Un tercer grupo de compuestos preferidos de Fórmula I consiste en aquellos compuestos en los que

25 R_1 es H, halo, metilo o ciano,

141
~~141~~

R_{10} y R_{11} son cada uno independientemente H o halo,

A es $-C(H)=$,

R_2 y R_3 son H,

R_4 es fenilalquilo (C_1-C_2), estando el citado grupo
5 fenilo mono-, di- o trisustituido independientemente con
H o halo o mono- o disustituido independientemente con H,
halo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo,
hidroxi, amino o ciano, o

R_4 es tien-2- o 3-ilalquilo (C_1-C_2), pirid-2-, -3- o -
10 4-ilalquilo (C_1-C_2), tiazol-2-, -4-, o -5-ilalquilo (C_1-C_2),
imidazol-1-, -2-, -4- o -5-ilalquilo (C_1-C_2), fur-2- o -3-
ilalquilo (C_1-C_2), pirrol-2- o -3-ilalquilo (C_1-C_2), oxazol-
2-, -4- o -5-ilalquilo (C_1-C_2), pirazol-3-, -4- o -5-
ilalquilo (C_1-C_2), isoxazol-3-, -4- o -5-ilalquilo (C_1-C_2),
15 estando los citados heterociclos R_4 anteriores
opcionalmente mono- o disustituidos independientemente con
halo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), amino
o hidroxi y estando unidos los citados mono o
disustituyentes a carbono,

20 R_5 es fluoro, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_5),
aminoalcoxi (C_1-C_4), mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_4)amino
alcoxi (C_1-C_4), carboxialcoxi (C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_5)carbonil-
alcoxi (C_1-C_4), benciloxycarbonilalcoxi (C_1-C_4),

R_6 es carboxi o alcoxicarbonilo (C_1-C_8), y

25 R_7 es H, fluoro o alquilo (C_1-C_6)

142
~~111~~
~~111~~
~~111~~

Un cuarto grupo de compuestos preferidos de Fórmula I consiste en aquellos compuestos en los que

R_1 es H, halo, metilo o ciano,

R_{10} y R_{11} son cada uno independientemente H o halo,

5 A es $-C(H)=$,

R_2 y R_3 son H,

R_4 es fenilalquilo (C_1-C_2), estando el citado grupo fenilo mono-, di- o trisustituido independientemente con H o halo o mono- o disustituido independientemente con H, halo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxí, amino o ciano, o

R_4 es tien-2- o -3-ilalquilo (C_1-C_2), pirid-2-, -3- o -4-ilalquilo (C_1-C_2), triazol-2-, -4-, o -5-ilalquilo (C_1-C_2), imidazol-1-, -2-, -4- o -5-ilalquilo (C_1-C_2), fur-2- o -3-il(alquilo (C_1-C_2), pirrol-2- o -3-ilalquilo (C_1-C_2), oxazol-2-, -4- o -5-ilalquilo (C_1-C_2), pirazol-3-, -4- o -5-ilalquilo (C_1-C_2), isoxazol-3-, -4- o -5-ilalquilo (C_1-C_2), estando los citados heterociclos R_4 anteriores opcionalmente mono- o disustituidos independientemente con halo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), amino o hidroxí y estando unidos los citados mono o disustituyentes a carbono,

R_5 es fluoro, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_5), aminoalcoxi (C_1-C_4), mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_4)amino alcoxi (C_1-C_4), carboxialcoxi (C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_5)carbonilo

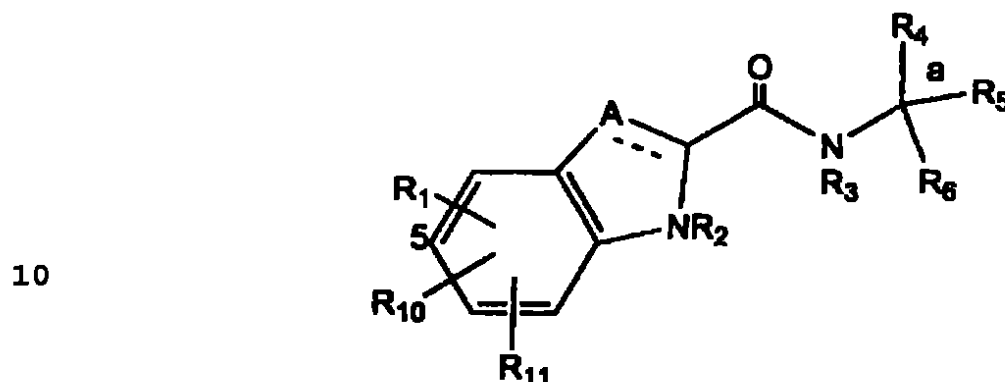
143
✓
1

alcoxi (C₁-C₄), benciloxycarbonilalcoxi (C₁-C₄),

R₆ es C(O)NR₈R₉ o C(O)R₁₂, y

R₇ es H, fluoro o alquilo (C₁-C₆)

Otro grupo de inhibidores de la glucógeno fosforilasa
5 incluye compuestos de fórmula IA



Fórmula IA

y las sales y promefármacos farmacéuticamente aceptables
15 de éstos, en los que

la línea de puntos (---) es un enlace opcional,

A es -C(H)=, -C(alquilo C₁-C₄)=, -C(halo)= o -N=,
cuando la línea de puntos (---) es un enlace, o A es
metileno o -CH(alquilo C₁-C₄) - cuando la línea de puntos (---
20 -) no es un enlace,

R₁, R₁₀ o R₁₁ son cada uno independientemente H, halo,
ciano 4-, 6- o 7-nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄),
fluorometilo, difluorometilo o trifluorometilo,

R₂ es H,

25 R₃ es H o alquilo (C₁-C₅),

144
3/2/1

R_4 es H, metilo, etilo, n-propilo, hidroxialquilo (C_1-C_3), alcoxí (C_1-C_3)alquilo (C_1-C_3), fenilalquilo (C_1-C_4), fenilhidroxialquilo (C_1-C_4), (fenilalcoxí (C_1-C_4))alquilo (C_1-C_4), tien-2- o -3-ilalquilo (C_1-C_4) o fur-2- o 3-ilalquilo (C_1-C_4), estando los citados anillos R_4 mono-, di- o trisustituidos independientemente sobre el carbono con H, halo, alquilo (C_1-C_4), alcoxí (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxí, amino, ciano, o 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, o

R_4 es piríd-2-, -3- o -4-ilalquilo (C_1-C_4), tiazol-2-, -4- o -5-ilalquilo (C_1-C_4), imidazol-2-, -4- o -5-ilalquilo (C_1-C_4), pirrol-2- o -3-ilalquilo (C_1-C_4), oxazol-2-, -4- o -5-ilalquilo (C_1-C_4), pirazol-3-, -4- o -5-ilalquilo (C_1-C_4), isoxazol-3-, -4- o -5-ilalquilo (C_1-C_4), isotiazol-3-, -4- o -5-ilalquilo (C_1-C_4), piridazin-3- o -4-ilalquilo (C_1-C_4), pirimidín-2-, -4-, -5- o -6-ilalquilo (C_1-C_4), pirazín-2- o -3-ilalquilo (C_1-C_4) o 1,3,5-triazín-2-il(alquilo C_1-C_4), o indol-2-(alquilo C_1-C_4) estando los citados heterociclos R_4 anteriores opcionalmente mono- o disustituidos independientemente con halo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), alcoxí (C_1-C_4), amino, hidroxí o ciano y estando los citados mono- o disustituyentes unidos a carbono, o

R_4 es R_{15} -carboniloximetilo, siendo el citado R_{15} fenilo, tiazolilo, imidazolilo, 1H-indolilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirídilo, piridazinilo, pirimidinilo,

145
7
(

pirazinilo ó 1,3,5-triazinilo y estando los citados anillos R_{15} anteriores opcionalmente mono- o disustituidos independientemente con halo, amino, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) o trifluorometilo y estando unidos los

5 citados mono- o disustituyentes a carbono,

R_5 es H,

R_6 es carboxilo, alcoxi (C_1-C_8) carbonilo, benciloxicarbonilo, $C(O)NR_8R_9$ o $C(O)R_{12}$

en los que

10 R_8 es H, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalquil (C_3-C_6)alquilo (C_1-C_3), hidroxilo o alcoxi (C_1-C_8), y

R_9 es H, cicloalquilo (C_3-C_8), cicloalquil (C_3-C_8)alquilo (C_1-C_3), cicloalquenilo (C_4-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)alcoxi (C_1-C_3), cicloalquiloxilo (C_3-C_7), hidroxilo, metilentalquilo (C_1-C_8) perfluorado, fenilo, o un heterociclo en el que el citado heterociclo es piridilo, furilo, pirrolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piranilo, piridinilo, piperidinilo, morfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, 1,3,5-triazinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoimidazolilo, tiocromanilo o tetrahidrobenzotiazolilo, estando los citados anillos

20 heterociclo unidos mediante enlaces carbono-nitrógeno, o

25

146
~~171~~

R_9 es alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_8), estando los citados alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_8) opcionalmente monosustituídos con cicloalqueno(C_4-C_7)-1-ilo, fenilo, tienilo, piridilo, furilo, pirrolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxotiomorfolinilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, 1,3,5-triazinilo o indolilo y estando adicionalmente los citados alquilo (C_1-C_6) o alcoxi (C_1-C_8) opcionalmente mono- o disustituídos independientemente con halo, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_3), amino, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_3)amino, ciano, carboxilo o alcoxi(C_1-C_4)carbonilo, y

estando los anillos R_9 opcionalmente mono- o disustituídos independientemente en el carbono con halo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), hidroxilo, hidroxialquilo (C_1-C_4), aminoalquilo (C_1-C_4), mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_4)aminoalquilo(C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)alquil(C_1-C_4)amino, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_4)amino, ciano, carboxilo, alcoxi(C_1-C_3)carbonilo, carbamilo, formilo o trifluorometilo y pudiendo estar adicionalmente los citados anillos R_9 opcionalmente mono- o disustituídos independientemente con alquilo (C_1-C_3) o halo,

con la condición de que no se incluya un nitrógeno

147
~~171~~

cuaternizado en ningún heterociclo R_9 ,

R_{12} es morfolino, tiomorfolino, 1-oxotiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, tiazolidín-3-ilo, 1-oxotiazolidín-3-ilo, 1,1-dioxotiazolidín-3-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, piperazín-1-ilo, piperazín-4-ilo, azetidín-1-ilo, 1,2-oxazinan-2-ilo, pirazolidín-1-ilo, isoxazolidín-2-ilo, isotiazolidín-2-ilo, 1,2-oxazetidín-2-ilo, oxazolidín-3-ilo, 3,4-dihidroisoquinolín-2-ilo, 1,3-dihidroisoindol-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-quinol-1-ilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]oxazín-4-ilo, 2,3-dihidrobenczo[1,4]tiazín-4-ilo, 3,4-dihidro-2H-quinoxalín-1-ilo, 3,4-dihidrobenczo[c][1,2]oxazín-1-ilo, 1,4-dihidrobenczo[d][1,2]oxazín-3-ilo, 3,4-dihidrobenczo[e][1,2]oxazín-2-ilo, 3H-benczo[d]isoxazol-2-ilo, 3H-benczo[c]isoxazol-1-ilo o azepan-1-ilo,

estando los citados anillos R_{12} opcionalmente mono-, di- o trisustituídos independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3), hidroxí, amino, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_3)amino, formilo, carboxí, carbamóilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_3)carbamóilo, alcoxi (C_1-C_6)alcoxi (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3)carbamóilo, benciloxícarbonílo, alcoxi (C_1-C_3)carbonílalquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_4)carbonílamino, carboxílalquilo (C_1-C_3), carbamoílalquilo (C_1-C_3), mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_3)carbamoíl-alquilo (C_1-C_3), hidroxílalquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_4)alquilo (C_1-C_4), aminoalquilo (C_1-C_4),

mono-N- o di-N,N-alkil(C₁-C₄)aminoalkilo (C₁-C₄), oxo, hidroxilimino o alcoxil(C₁-C₆)imino y no seleccionándose más de dos sustituyentes de oxo, hidroxilimino o alcoxil(C₁-C₆)imino y estando oxo, hidroxilimino o alcoxil(C₁-C₆)imino sobre un carbono no aromático, y

estando adicionalmente los citados anillos R₁₂ opcionalmente mono- o disustituídos independientemente con alkilo (C₁-C₅) o halo,

con la condición de que cuando R₆ es alcoxil(C₁-C₅)carbonilo o benciloxycarbonilo, entonces R₁ es 5-halo, 5-alkilo (C₁-C₄) o 5-ciano y R₄ es (fenil)(hidroxil)alkilo (C₁-C₄), (fenil)(alcoxil(C₁-C₄))alkilo (C₁-C₄), hidroximetilo o Ar-alkilo (C₁-C₂), siendo Ar tien-2- o -3-ilo, fur-2- o -3-ilo o fenilo, estando el citado Ar opcionalmente mono- o disustituído independientemente con halo, con la condición de que cuando R₁ y R₁₀ y R₁₁ son H, R₄ no es imidazol-4-ilmetilo, 2-feniletilo o 2-hidroxil-2-feniletilo,

con la condición de que cuando R₈ es H y R₉ es alkilo (C₁-C₆), R₉ no está sustituido con carboxil o alcoxycarbonilo (C₁-C₄) en el carbono al que está unido el átomo de nitrógeno de NHR₉,

con la condición de que cuando R₆ es carboxil y R₁, R₁₀, R₁₁ y R₅ son todos H, entonces R₄ no es bencilo, H, (fenil)(hidroxil)metilo, metilo, etilo, o n-propilo, y

con la condición de que cuando R₈ y R₉ son ambos n-pentilo,

149
Z

R¹ es 5-cloro, 5-bromo, 5-ciano, 5-alquilo (C₁-C₃), 5-alcoxi (C₁-C₃) o 5-trifluorometilo

Un primer grupo de compuestos preferidos de Fórmula IA consiste en aquellos compuestos en que

5 R₁ es 5-H, 5-halo, 5-metilo, 5-ciano o 5-trifluorometilo,

R₁₀ y R₁₁ son cada uno independientemente H o halo,

A es -C(H)=,

R₂ y R₃ son H,

10 R₄ es H, metilo, fenilalquilo (C₁-C₂), estando el citado grupo fenilo mono o disustituido independientemente con H, halo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, amino o ciano, y estando adicionalmente los citados grupos R₄ opcionalmente
15 monosustituidos con halo, o

R₄ es tien-2- o -3-ilalquilo (C₁-C₂), pirid-2-, -3- o -4-ilalquilo (C₁-C₂), tiazol-2-, -4-, o -5-ilalquilo (C₁-C₂), imidazol-2-, -4- o -5-ilalquilo (C₁-C₂), fur-2- o -3-ilalquilo (C₁-C₂), pirrol-2- o -3-ilalquilo (C₁-C₂), oxazol-
20 2-, -4- o -5-ilalquilo (C₁-C₂), pirazol-3-, -4- o -5-ilalquilo (C₁-C₂), isoxazol-3-, -4- o -5-ilalquilo (C₁-C₂), isotiazol-3-, -4- o -5-ilalquilo (C₁-C₂), piridazin-3- o -4-ilalquilo (C₁-C₂), pirimidin-2-, -4- o -5- o -6-ilalquilo (C₁-C₂), pirazin-2- o -3-ilalquilo (C₁-C₂) ó 1,3,5-triazin-2-
25 ilalquilo (C₁-C₂), estando los citados heterociclos R₄

150
152

anteriores opcionalmente mono- o disustituidos independientemente con halo, trifluorometilo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), amino o hidroxilo y estando unidos los citados mono o disustituyentes a carbono,

5 R_3 es H,

R_6 es $C(O)NR_8R_9$ o $C(O)R_{12}$

Dentro del anterior primer grupo de compuestos preferidos de Fórmula IA existe un primer grupo de compuestos especialmente preferidos en los que

10 R_4 es H, fenilalquilo (C_1-C_2), tien-2- o -3-ilalquilo (C_1-C_2), fur-2- o 3-ilalquilo (C_1-C_2), estando los citados anillos R_4 mono o disustituidos independientemente con H o fluoro,

R_6 es $C(O)R_{12}$, y

15 R_{12} es morfolino, tiomorfolino, 1-oxotiomorfolino, 1,1-dioxotiomorfolino, tiazolidin-3-ilo, 1-oxotiazolidin-3-ilo, 1,1-dioxotiazolidin-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-4-ilo, azetidin-1-ilo, 1,2-oxazinan-2-ilo, isoxazolidin-2-ilo, isotiazolidin-2-ilo, 20 1,2-oxazetidin-2-ilo, oxazolidin-3-ilo, 1,3-dihidroisoindol-2-ilo o azepan-1-ilo,

estando los citados anillos R_{12} opcionalmente mono- o disustituidos independientemente con halo, alquilo (C_1-C_5), alcoxi (C_1-C_5), hidroxilo, amino, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_5)amino, formilo, carboxilo, carbamóilo, mono-N- o di-N,N-

25

151
~~15~~

alquil (C₁-C₃) carbamóilo, alcoxi (C₁-C₃) carbonilo,
hidroxialquilo (C₁-C₃), aminoalquilo (C₁-C₄), mono-N- o di-
N,N-alquil (C₁-C₄) aminoalquilo (C₁-C₄), oxo, hidroxíimino o
alcoxi (C₁-C₆) imino, con la condición de que sólo los
5 heterociclos R₁₂ tiazolidin-3-ilo, pirrolidin-1-ilo,
piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-4-ilo,
azetidin-1-ilo, 1,2-oxazinan-2-ilo, isoxazolidin-2-ilo u
oxazolidin-3-ilo están opcionalmente mono- o disustituidos
con oxo, hidroxíimino o alcoxi (C₁-C₆) imino, y
10 estando adicionalmente los citados anillos R₁₂
opcionalmente mono- o disustituidos independientemente con
alquilo (C₁-C₃)

Dentro del grupo anterior de compuestos especialmente
preferidos están los compuestos

15 [(1S)-bencil-2-(3-hidroxíiminopirrolidin-1-il)-2-oxo-
etil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,
[2-(cis-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida
del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,
[2-((3S,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida
20 del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,
[(1S)-bencil-2-(cis-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-
oxoetil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,
[2-(1,1-dioxotiazolidin-3-il)-2-oxoetil]amida del
ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,
25 [2-oxo-2-tiazolidin-3-il-etil]amida del ácido 5-cloro-

1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-(4-fluorobencil)-2-(4-hidroxipiperidín-1-il)-2-oxo-etil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-((3RS)-hidroxipiperidín-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[2-oxo-2-((1RS)-oxo-1-tiazolidín-3-il)etil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-(2-fluorobencil)-2-(4-hidroxipiperidín-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-((3S,4S)-dihidroxipirrolidín-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-(3-hidroxiacetidín-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-(3-hidroxiiminoacetidín-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-(4-hidroxiiminopiperidín-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico, y

[1-bencil-2-(3-hidroxipirrolidín-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico

Dentro del grupo anterior de compuestos especialmente preferidos existe un primer grupo de compuestos particularmente preferidos en los que

R_4 es H, y

R_{12} es tiazolidín-3-ilo, 1-oxo-tiazolidín-3-ilo, 1,1-dioxotiazolidín-3-ilo u oxazolidín-3-ilo o los citados

153
~~5~~
 1

sustituyentes R_{12} están opcionalmente mono- o disustituidos independientemente con carboxi, alcoxi (C_1-C_3) carbonilo, hidroxialquilo (C_1-C_3), aminoalquilo (C_1-C_3), mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_3) aminoalquilo (C_1-C_3) o

5 R_{12} es pirrolidin-1-ilo mono- o disustituido, siendo los citados sustituyentes independientemente carboxi, alcoxi (C_1-C_3) carbonilo, alcoxi (C_1-C_3), hidroxialquilo (C_1-C_3), amino, aminoalquilo (C_1-C_3), mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_3) aminoalquilo (C_1-C_3), o mono-N- o di-
 10 N,N-alquil (C_1-C_4) amino, y

estando adicionalmente los anillos R_{12} opcionalmente disustituidos independientemente con alquilo (C_1-C_3)

Los compuestos preferidos dentro del grupo inmediatamente anterior de compuestos particularmente
 15 preferidos son compuestos en los que

a R_1 es 5-cloro
 R_{10} y R_{11} son H, y
 R_{12} es cis-3,4-dihidroxipirrolidin-1-ilo,

b R_1 es 5-cloro,
 20 R_{10} y R_{11} son H, y
 R_{12} es (3S,4S)-dihidroxipirrolidin-1-ilo,

c R_1 es 5-cloro,
 R_{10} y R_{11} son H, y
 R_{12} es 1,1-dioxotiazolidin-3-ilo,

25 d R_1 es 5-cloro,

154
~~153~~

R_{10} y R_{11} son H, y

R_{12} es tiazolidin-3-ilo,

e R_1 5-cloro,

R_{10} y R_{11} son H, y

5 R_{12} es 1-oxotiazolidin-3-ilo

Dentro del anterior grupo de compuestos especialmente preferidos existe un segundo grupo de compuestos especialmente preferidos en los que

10 R_4 es fenilmetilo, tien-2- o -3-ilmetilo, estando los citados anillos R_4 opcionalmente mono- o disustituídos con fluoro, y

R_{12} es tiazolidin-3-ilo, 1-oxo-tiazolidin-3-ilo, 1,1-dioxotiazolidin-3-ilo u oxazolidin-3-ilo o los citados sustituyentes R_{12} están opcionalmente mono- o disustituídos
15 independientemente con carboxi, alcoxi (C_1-C_3) carbonilo, hidroxialquilo (C_1-C_3), aminoalquilo (C_1-C_3), mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_3) aminoalquilo (C_1-C_3) o

R_{12} es azetidín-1-ilo mono- o disustituído o pirrolidín-1-ilo mono- o disustituído o piperidín-1-ilo
20 mono- o disustituído, siendo los citados sustituyentes independientemente carboxi, alcoxi (C_1-C_3) carbonilo, hidroxialquilo (C_1-C_3), aminoalquilo (C_1-C_3), mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_3) aminoalquilo (C_1-C_3), hidroxí, alcoxi (C_1-C_3), amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_3) amino, oxo,
25 hidroxíimino o alcoxi (C_1-C_3) imino, y

155
~~7~~
~~5~~

estando adicionalmente los anillos R_{12} opcionalmente mono- o disustituídos independientemente con alquilo (C_1 - C_3)

Los compuestos preferidos dentro del grupo
5 inmediatamente anterior de compuestos particularmente preferidos son los compuestos en los que

a R_1 es 5-cloro

R_{10} y R_{11} son H,

R_4 es 4-fluorobencilo y

10 R_{12} es 4-hidroxipiperidin-1-ilo, y

la esteroquímica del carbono (a) es (S),

b R_1 es 5-cloro,

R_{10} y R_{11} son H,

R_4 es bencilo,

15 R_{12} es 3-hidroxipiperidin-1-ilo, y

la estereoquímica del carbono (a) es (S),

c R_1 es 5-cloro,

R_{10} y R_{11} son H,

R_4 es bencilo,

20 R_{12} es cis-3,4-dihidroxipirrolidin-1-ilo, y

la estereoquímica del carbono (a) es (S),

d R_1 es 5-cloro,

R_{10} y R_{11} son H, R_4 es bencilo,

R_{12} es 3-hidroxiiminopirrolidin-1-ilo, y

25 la estereoquímica del carbono (a) es (S),

~~157~~

- e R_1 es 5-cloro,
 R_{10} y R_{11} son H,
 R_4 es 2-fluorobencilo,
 R_{12} es 4-hidroxipiperidín-1-ilo, y
5 la estereoquímica del carbono (a) es (S),
- f R_1 es 5-cloro,
 R_{10} y R_{11} son H,
 R_4 es bencilo,
 R_{12} es (3S,4S)-dihidroxipirrolidín-1-ilo, y
10 la estereoquímica del carbono (a) es (S),
- g R_1 es 5-cloro,
 R_{10} y R_{11} son H,
 R_4 es bencilo,
 R_{12} es 3-hidroxiazetidín-1-ilo, y
15 la estereoquímica del carbono (a) es (S),
- h R_1 es 5-cloro,
 R_{10} y R_{11} son H,
 R_4 es bencilo,
 R_{12} es 3-hidroxiiminoazetidín-1-ilo, y
20 la estereoquímica del carbono (a) es (S),
- i R_1 es 5-cloro,
 R_{10} y R_{11} son H,
 R_4 es bencilo,
 R_{12} es 4-hidroxiiminopiperidín-1-ilo, y
25 la estereoquímica del carbono (a) es (S),

157
6/1

Un segundo grupo de compuestos especialmente preferidos dentro del primer grupo de compuestos preferidos son los compuestos en los que

5 R_4 es H, fenilalquilo (C_1-C_2), tien-2- o -3-ilalquilo (C_1-C_2), fur-2- o -3-ilalquilo (C_1-C_2), estando los citados anillos R_4 mono- o disustituídos independientemente con H o fluoro,

R_5 es $C(O)NR_6R_7$, y

R_6 es H, alquilo (C_1-C_5), hidroxil o alcoxil (C_1-C_4), y

10 R_7 es H, cicloalquilo (C_4-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6)alquilo (C_1-C_3), metilenalquilo (C_1-C_3)perfluorado, piridilo, pirrolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, piperidinilo, benzotiazolilo o tiocromanilo, o

R_8 es alquilo (C_1-C_3), estando el citado alquilo (C_1-C_3)
15 opcionalmente sustituido con cicloalqueno (C_4-C_6), fenilo, tienilo, piridilo, pirrolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxotiomorfolinilo o 1,1-dioxotiomorfolinilo y estando adicionalmente los citados
20 alquilo (C_1-C_3) y alcoxil (C_1-C_4) opcionalmente mono- o disustituídos independientemente con halo, hidroxil, alcoxil (C_1-C_3), amino, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_3)amino, ciano, carboxil o alcoxil(C_1-C_4)carbonilo, y

estando los anillos R_9 opcionalmente mono- o
25 disustituídos independientemente en el carbono con halo,

158
~~161~~

alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), hidroxil, amino, mono-N- o
di-N,N-alquil(C₁-C₄)amino, carbamóilo, alcoxi(C₁-C₃)carbonilo
o carbamóilo

5 Dentro del segundo grupo inmediatamente anterior de
compuestos especialmente preferidos están los compuestos
en los que

a R₁ es 5-cloro

R₁₀ y R₁₁ son H,

R₄ es bencilo,

10

R₈ es metilo, y

R₉ es 3-(dimetilamino)propilo,

b la estereoquímica del carbono (a) es (S),

R₁ es 5-cloro,

R₁₀ y R₁₁ son H,

15

R₄ es bencilo,

R₈ es metilo, y

R₉ es 3-piridilo,

c la estereoquímica del carbono (a) es (S),

R₁ es 5-cloro,

20

R₁₀ y R₁₁ son H,

R₄ es bencilo,

R₈ es metilo, y

R₉ es 2-hidroxietilo, y

d la estereoquímica del carbono (a) es (S),

25

R₁ es 5-cloro,

R_{10} y R_{11} son H,

R_4 es 4-fluorofenilmetilo,

R_8 es metilo, y

R_9 es 2-morfolinoetilo

5 Un tercer grupo de compuestos especialmente preferidos dentro del primer grupo de compuestos preferidos son los compuestos en los que

10 R_4 es H, fenilalquilo (C_1-C_2), tien-2- o -3-ilalquilo (C_1-C_2), fur-2- o -3-ilalquilo (C_1-C_2), estando los citados anillos R_4 mono- o disustituídos independientemente con H o fluoro,

R_6 es $C(O)NR_8R_9$, y

R_8 es H, alquilo (C_1-C_3), hidroxil o alcoxil (C_1-C_4), y

15 R_9 es alcoxil (C_1-C_4), estando el citado alcoxil (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con cicloalquenilo (C_4-C_6), fenilo, tienilo, piridilo, pirrolidinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxotiomorfolinilo o 1,1-dioxotiomorfolinilo y estando adicionalmente los citados alquilo (C_1-C_3) o alcoxil (C_1-C_4) opcionalmente mono- o
20 disustituídos independientemente con halo, hidroxil, alcoxil (C_1-C_3), amino, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_3)amino, ciano, carboxil o alcoxil(C_1-C_4)carbonilo, y

25 estando los citados anillos R_9 opcionalmente mono- o disustituídos independientemente sobre el carbono con halo,

160
~~161~~

alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), hidroxí, amino, mono-N- o di-N,N-alquil(C_1-C_4)amino, carbamóilo, alcoxi(C_1-C_3)carbonilo o carbamóilo

5 Dentro del tercer grupo inmediatamente anterior de compuestos especialmente preferidos están los compuestos en los que

a R_1 es 5-cloro,

R_{10} y R_{11} son H,

R_4 es bencilo,

10 R_8 es metilo, y

R_9 es 2-hidroxietoxi,

b la estereoquímica del carbono (a) es (S),

R_1 es 5-cloro,

R_{10} y R_{11} son H,

15 R_4 es 4-fluorofenilmetilo,

R_8 es metilo, y

R_9 es metoxi,

c la estereoquímica del carbono (a) es (S),

R_1 es 5-cloro,

20 R_{10} y R_{11} son H,

R_4 es bencilo,

R_8 es metilo, y

R_9 es metoxi

25 Un segundo grupo de compuestos preferidos de Fórmula IA son aquellos compuestos en los que

R_1 es 5-halo, 5-metilo, 5-ciano o trifluorometilo,

R_{10} y R_{11} son independientemente cada uno H o halo,

A es $-C(H)=$,

R_2 y R_3 son H,

5 R_4 es H, fenilalquilo (C_1-C_2), tien-2- o -3-ilalquilo (C_1-C_2), fur-2- o -3-ilalquilo (C_1-C_2), estando los citados anillos mono- o disustituídos independientemente con H o fluoro,

R_5 es H, y

10 R_6 es alcoxi (C_1-C_3) carbonilo

Un tercer grupo de compuestos preferidos de Fórmula IA son aquellos compuestos en los que

R_1 es 5-halo, 5-metilo, 5-ciano o trifluorometilo,

R_{10} y R_{11} son independientemente cada uno H o halo,

15 A es $-C(H)=$,

R_2 y R_3 son H,

R_4 es H, metilo o fenilalquilo (C_1-C_2), estando el citado grupo fenilo mono- o disustituído independientemente con H, halo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4),
20 trifluorometilo, hidroxilo, amino o ciano y estando el citado grupo fenilo adicionalmente mono- o disustituído independientemente con H o halo, o

R_4 es tien-2- o 3-ilalquilo (C_1-C_2), pirid-2-, -3- o -4-ilalquilo (C_1-C_2), tiazol-2-, -4-, o -5-ilalquilo (C_1-C_2),
25 imidazol-2-, -4- o -5-ilalquilo (C_1-C_2), fur-2- o -3-

11(alquilo (C_1-C_2), pirrol-2- o -3-ilalquilo (C_1-C_2), oxazol-
2-, -4- o -5-ilalquilo (C_1-C_2), pirazol-3-, -4- o
-5-ilalquilo (C_1-C_2), isoxazol-3-, -4- o -5-ilalquilo (C_1-
 C_2), isotiazol-3-, -4- o -5-ilalquilo (C_1-C_2), piridazin-3-
5 o -4-ilalquilo (C_1-C_2), pirimidin-2-, -4-, -5- o -6-
ilalquilo (C_1-C_2), pirazin-2- o -3-ilalquilo (C_1-C_2) ó 1,3,5-
triazin-2-ilalquilo (C_1-C_2), estando los citados
heterociclos R_4 anteriores opcionalmente mono- o
disustituidos independientemente con halo, trifluorometilo,
10 alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), amino o hidroxil y estando
unidos los citados mono- o disustituyentes a carbono,

R_5 es H, y

R_6 es carboxil

Dentro del tercer grupo de compuestos preferidos
15 existe un primer grupo de compuestos especialmente
preferidos en los que

R_{10} y R_{11} son H, y

R_4 es H

Dentro del grupo inmediatamente anterior especialmente
20 preferido es particularmente preferido un compuesto en el
que

R_1 es 5-cloro

Otro grupo de inhibidores de la glucógeno fosforilasa
preferido incluye

25 [(1S) - ((R) -hidroxidimetilcarbamoilmetil) -2-

541

feniletíl]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-(R)-hidroxí(metoximetilcarbamoíl)metíl)-2-

feniletíl]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-3-((3-hidroxiázetidín-1-íl)-(2R)-hidroxí-

5 3-oxopropíl]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-(R)-hidroxí-[metíl-(2-

hidroxíetil)carbamoíl]metíl-2-feniletíl]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-(2R)-hidroxí-3-((3S)-hidroxípirrolidín-1-

10 11)-3-oxopropíl]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-(2R)-hidroxí-3-((3S,4S)-

dihidroxípirrolidín-1-íl)-3-oxopropíl]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

15 [(1S)-bencil-3-(cis-3,4-dihidroxípirrolidín-1-íl)-(2R)-hidroxí-3-oxopropíl]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[1-bencil-2-(3-hidroxípirrolidín-1-íl)-2-oxoetil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

20 [(1S)-bencil-2-(cis-3,4-dihidroxípirrolidín-1-íl)-2-oxoetil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-(4-fluorobencil-2-(4-hidroxípiperidín-1-íl)-2-oxoetil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

25 (2-oxo-2-tiazolidín-3-íletíl)amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

164
181

[(1S)-bencil-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

[(1S)-bencil-2-(3-hidroxiiminoacetidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico, y

5 [(1S)-bencil-2-((3S,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-2-oxoetil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico, y las sales, profármacos y sales de los profármacos farmacéuticamente aceptables

Puede utilizarse cualquier inhibidor de la glucógeno fosforilasa como compuesto (agente activo) en la presente
10 invención. La inhibición de la glucógeno fosforilasa es determinada fácilmente por los expertos en la técnica según ensayos estándar (por ejemplo Pesce et al, (1977) *Clinical Chemistry* 23 1711-1717). Se describen anteriormente una
15 serie de inhibidores de la glucógeno fosforilasa, sin embargo, otros inhibidores de la glucógeno fosforilasa serán conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo del documento WO 95/24391-A y los descritos en la patente de Estados Unidos n° 5 952 363). Los siguientes documentos
20 describen también inhibidores de la glucógeno fosforilasa que pueden utilizarse en la presente invención: patente de Estados Unidos n° 5 998 463, Oikonomakos et al, *Protein Science*, 1999 8(10), 1930-1945, que describe en particular el compuesto 3-isopropil-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-1-
25 etil-2-metilpiridina, documentos WO 9524391, WO 9709040,

WO 9840353, WO 9850359, WO 9731901, EP 884050, y Hoover et al , *J Med Chem* , 1998, 41, 2934-2938

Se administra un inhibidor de la glucógeno fosforilasa a un paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz El inhibidor de la glucógeno fosforilasa puede administrarse solo o como parte de una composición o formulación farmacéuticamente aceptable Además, el inhibidor de la glucógeno fosforilasa o la composición puede administrarse en una vez, como por ejemplo mediante una inyección de bolo, múltiples veces, como mediante una serie de comprimidos, o suministrarse de manera sustancialmente uniforme durante un periodo de tiempo, como por ejemplo utilizando suministro transdérmico También se observa que la dosis de inhibidor de la glucógeno fosforilasa puede variar con el tiempo

Además, puede administrarse un inhibidor de la glucógeno fosforilasa solo, en combinación con otros inhibidores de la glucógeno fosforilasa o en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos Se pretende que los demás compuestos farmacéuticamente activos traten la misma enfermedad o dolencia que el inhibidor de la glucógeno fosforilasa u otra enfermedad o dolencia distinta Si el paciente va a recibir o está recibiendo múltiples compuestos farmacéuticamente activos, pueden administrarse los compuestos simultánea, o secuencialmente

~~166~~
167

Por ejemplo, en el caso de comprimidos, los compuestos activos pueden encontrarse en un solo comprimido o en comprimidos separados, que pueden administrarse de una vez o secuencialmente en cualquier orden. Además, debe reconocerse que las composiciones pueden adoptar diferentes formas. Por ejemplo, pueden suministrarse uno o más compuestos por medio de un comprimido, mientras que el otro o los otros se administran por medio de una inyección u oralmente en forma de jarabe. Se contemplan todas las combinaciones, procedimientos de suministro y secuencias de administración.

Puesto que un aspecto de la presente invención contempla el tratamiento de las enfermedades/dolencias descritas con una combinación de agentes farmacéuticamente activos que pueden administrarse separadamente en cualquier orden, la invención se refiere también a la combinación de composiciones farmacéuticas por separado en forma de un estuche. El estuche comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: un inhibidor de la glucógeno fosforilasa y un segundo compuesto farmacéutico. El estuche comprende un envase para contener las composiciones separadas tal como un frasco dividido o un envase de lámina metálica dividido. Otros ejemplos de envases incluyen jeringas, cajas, bolsas y similares. De forma típica, el estuche comprende instrucciones para la administración de

167
~~167~~
167

los componentes separados La forma de estuche es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral), cuando se
5 administran con diferentes intervalos de dosificación, o cuando el médico encargado desea la valoración de los componentes individuales de la combinación

Un ejemplo de dicho estuche es el denominado envase blíster Los envases blíster son bien conocidos en la
10 industria del envasado y se utilizan ampliamente para envasar formas de dosificación unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares) Los envases blíster consisten por lo general en una lámina de material relativamente rígido cubierta con una delgada hoja de un
15 material plástico, preferiblemente transparente Durante el procedimiento de envasado, se conforman unos alveolos en la hoja delgada de plástico Los alveolos tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas a envasar A continuación, se colocan en los alveolos los comprimidos
20 o cápsulas y se sella la lámina de material relativamente rígido a la hoja delgada de plástico por la cara de la hoja opuesta a la dirección en que se han conformado los alveolos Como resultado, los comprimidos o cápsulas quedan herméticamente cerrados en los alveolos entre la hoja
25 delgada de plástico y la lámina Preferiblemente, la

168
D
F

resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas se pueden extraer del envase blíster aplicando una presión manual sobre los alveolos, mediante la cual se practica una abertura en la lámina en la posición donde se encuentra el alveolo El comprimido o cápsula pueden extraerse entonces a través de dicha abertura

Puede ser deseable proporcionar un recordatorio en el estuche, por ejemplo, en forma de números junto a los comprimidos o cápsulas, de forma que los números correspondan a los días del régimen de administración en los que deben ingerirse los comprimidos o cápsulas así especificados Otro ejemplo de dicho recordatorio es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, tal como sigue" Primera semana, Lunes, Martes, y así sucesivamente Segunda semana, Lunes, Martes, y así sucesivamente" Serán evidentes otras variaciones de recordatorio Una "dosis diaria" puede ser un único comprimido o cápsula o varias píldoras o cápsulas que se deben tomar en un día dado Además, una dosis diaria de inhibidor de la glucógeno fosforilasa puede consistir en un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varios comprimidos o cápsulas y viceversa El recordatorio deberá reflejar esto y ayudar a la correcta administración de los agentes activos

En otra realización específica de la invención, se

~~169~~

proporciona un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias en cada momento en el orden de uso deseado. Preferiblemente, el dispensador está dotado de un recordatorio, para facilitar el cumplimiento del régimen de dosificación. Un ejemplo de dicho recordatorio es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de dicho recordatorio es una memoria de microprocesador que funciona a pilas acoplada a una pantalla de cristal líquido, o una señal de recuerdo audible que, por ejemplo, muestra la fecha en que se ha tomado la última dosis y/o recuerda cuando debe tomarse la dosis siguiente.

Si se desea, el inhibidor de la glucógeno fosforilasa y los demás agentes farmacéuticamente activos se pueden administrar a un paciente por vía oral, rectal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesicular, local (por ejemplo, polvos, pomadas o gotas) o como pulverizador bucal o nasal.

Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles fisiológicamente aceptables, acuosas o no acuosas, y polvos estériles para su reconstitución en disoluciones o dispersiones estériles inyectables. Ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos

o no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de éstos, aceites vegetales (como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables como oleato de etilo. Se puede mantener una fluidez adecuada, por ejemplo, usando un recubrimiento como lecitina, manteniendo el tamaño de partículas deseado en el caso de dispersiones y usando tensioactivos.

Estas composiciones pueden contener además coadyuvantes como conservantes, humectantes, emulsionantes y agentes de dispersión. La contaminación por microorganismos se puede evitar añadiendo diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. Puede ser deseable también incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro sódico y similares. La absorción prolongada de composiciones farmacéuticas inyectables se puede conseguir mediante el uso de agentes que retarden la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla al menos con un excipiente convencional inerte (o portador) tal como citrato sódico o fosfato dicálcico.

o con (a) cargas o extendedores, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, manitol y ácido silícico, (b) ligantes, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol, (d) agentes disgregantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos complejos y carbonato sódico, (e) retardadores de la disolución, como por ejemplo, parafina, (f) aceleradores de la absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (g) agentes humectantes, como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, (h) adsorbentes, como por ejemplo, caolín o bentonita, e (i) lubricantes, como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico o mezclas de éstos En el caso de cápsulas y comprimidos, las formas de dosificación pueden comprender además agentes de tamponado

En cápsulas de gelatina dura y blanda rellenas se pueden utilizar también composiciones sólidas de un tipo similar utilizando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares

Las formas de dosificación sólidas como comprimidos,

172
~~171~~

grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y envueltas, tales como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. Pueden contener también agentes de opacidad y también pueden estar
5 constituidos por una composición tal que libere el compuesto o compuestos activos en una parte determinada del tracto intestinal de una forma retardada. Ejemplos de composiciones embebidas que se pueden usar son sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos pueden estar
10 en forma microencapsulada, si es apropiada, con uno o más de los excipientes anteriormente citados.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente
15 aceptables. Además del compuesto o compuestos activos, la forma de dosificación líquida puede contener diluyentes inertes utilizados habitualmente en la técnica, como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol
20 isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y
25 aceite de semilla de sésamo, glicerol, alcohol

123 5
17

tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano o mezclas de estas sustancias y similares

Además de los diluyentes inertes, la composición puede
5 incluir también coadyuvantes, como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumes

Las suspensiones, además del compuesto activo, pueden
10 contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma de tragacanto o mezclas de estas sustancias y similares

Las composiciones para administración rectal o vaginal
15 son preferiblemente supositorios, que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, que son sólidos a la temperatura ambiente
20 habitual pero líquidos a la temperatura corporal y, por tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el componente activo

Las formas de dosificación para administración tópica
de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa incluyen
25 pomadas, polvos, pulverizadores e inhaladores El compuesto

124
~~124~~

o compuestos activos se mezclan en condiciones estériles con un portador fisiológicamente aceptable y los conservantes, tampones o impulsores que puedan ser necesarios Las formulaciones oftálmicas, pomadas, polvos
5 y disoluciones oculares también se contemplan dentro del alcance de la presente invención

Los inhibidores de la glucógeno fosforilasa de la presente invención se pueden administrar a un paciente en niveles de dosificación que varían en el intervalo de
10 alrededor de 0,7 a alrededor de 7000 mg por día Para un humano adulto normal que tiene un peso corporal de alrededor de 70 kg, una ersas harinas como la harina de alfalfa, harina de soja, harina de aceite de algodón, harina de aceite de linaza, harina de mazorcas de maíz y
15 harina de maíz, melazas, urea, harina de huesos y mezclas minerales tales como las que se emplean corrientemente en alimentos para aves de corral Un portador particularmente eficaz es el propio alimento del animal, es decir, una pequeña parte de dicho alimento El portador facilita la
20 distribución uniforme de los materiales activos en el alimento final con el que se mezcla la premezcla Es importante que el compuesto se mezcle de forma uniforme en la premezcla y, por consiguiente, en el alimento En este sentido, el agente se puede dispersar o disolver en un
25 vehículo oleoso adecuado tal como aceite de semilla de

soja, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón y similares, o en un disolvente orgánico volátil y luego se mezcla con el portador. Se apreciará que las proporciones de material activo en el concentrado pueden variar
5 ampliamente puesto que la cantidad de agente en el alimento final puede ajustarse mezclando la proporción apropiada de premezcla con el alimento para obtener un nivel deseado de agente terapéutico.

El fabricante del alimento puede mezclar concentrados
10 de alta potencia con un portador protéico tal como harina de aceite de soja y otras harinas como las descritas anteriormente, para producir suplementos concentrados que son adecuados para la alimentación directa de animales. En tales casos, se permite a los animales consumir su dieta
15 habitual. Como alternativa, tales suplementos concentrados se pueden añadir directamente al alimento produciendo un alimento final nutricionalmente equilibrado que contiene un nivel terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención. Las mezclas se combinan uniformemente por
20 procedimientos convencionales, tales como una mezcladora de doble carcasa, para garantizar la homogeneidad.

Si el suplemento se usa como aderezo añadido superficialmente al alimento, éste puede igualmente ayudar a garantizar la uniformidad de la distribución del material
25 activo en toda la parte superior del alimento aderezado.

176
~~177~~

El alimento medicado preferido para cerdos, vacas, ovejas y cabras contiene por lo general de alrededor de 1 a alrededor de 400 gramos de ingrediente activo por tonelada de alimento, siendo normalmente la cantidad óptima para estos animales de alrededor de 50 a alrededor de 300 gramos por tonelada de alimento

Los alimentos preferidos para aves de corral y mascotas domésticas contienen normalmente de alrededor de 1 a alrededor de 400 g y preferiblemente de alrededor de 10 a alrededor de 400 g de ingrediente activo por tonelada de alimento

Para administración parenteral a animales, puede prepararse el inhibidor de la glucógeno fosforilasa en forma de una pasta o gránulo y administrarse como implante, normalmente bajo la piel de la cabeza o de la oreja del animal

En general, la administración parenteral implica la inyección de una cantidad suficiente de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa para proporcionar al animal de alrededor de 0,01 a alrededor de 100 mg/kg/día de peso corporal del ingrediente activo. La dosificación preferida para aves de corral, cerdos, vacas, ovejas y cabras y mascotas domésticas varía en el intervalo de alrededor de 0,1 a alrededor de 50 mg/kg/día

Las formulaciones de pasta se pueden preparar

177
171

dispersando el compuesto activo en un aceite farmacéuticamente aceptable tal como aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de maíz o similares

5 Los gránulos que contienen una cantidad eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa se pueden preparar mezclando un inhibidor de la glucógeno fosforilasa con un diluyente como Carbowax, cera de carnauba y similares, y se puede añadir un lubricante como estearato de magnesio o de calcio para mejorar las condiciones del proceso de
10 granulado

Se sabe que puede administrarse más de un gránulo a un animal para conseguir el nivel de dosis deseado. Además, se ha encontrado que los implantes se pueden realizar de forma periódica durante el período de tratamiento del
15 animal con el fin de mantener el nivel de agente activo correcto en el cuerpo del animal

Los términos sales, ésteres, amidas o profármacos farmacéuticamente aceptables se refieren a sales carboxilato, sales de adición de aminoácidos, ésteres,
20 amidas y profármacos de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, que están dentro del alcance del criterio médico competente, adecuados para usar con pacientes sin toxicidad, irritación o respuestas alérgicas indebidas, o efectos similares, de forma equilibrada con la relación
25 beneficio/riesgo y eficaces para el uso deseado de los

178
28
11
mismos, así como las formas dipolares, cuando sean posibles, de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa

El término "sales" se refiere a las sales inorgánicas y orgánicas de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa

5 Las sales se pueden preparar *in situ* durante la fase final de aislamiento y purificación del compuesto, o bien se puede hacer reaccionar por separado un compuesto con un ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislar la sal así formada. Las sales representativas incluyen las sales
10 bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, besilato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato,
15 y similares. Las sales pueden incluir cationes basados en metales alcalinos y alcalinotérreos, como el sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como los cationes amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos, incluyendo, aunque no limitados a ellos, amonio,
20 tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Por ejemplo, véase S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66 1-19 (1977).

Ejemplos de ésteres no tóxicos farmacéuticamente
25 aceptables de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, si

se da el caso, incluyen ésteres de alquilo C_1-C_8 . Los ésteres aceptables incluyen también ésteres de cicloalquilo C_3-C_7 , así como los ésteres de arilalquilo como bencilo. Se prefieren los ésteres de alquilo C_1-C_4 . Los ésteres de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa se pueden preparar según procedimientos que son bien conocidos en la técnica.

Ejemplos de amidas no tóxicas farmacéuticamente aceptables de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa incluyen las amidas derivadas de amoniaco, alquil(C_1-C_8)aminas primarias y dialquil(C_1-C_8)aminas secundarias. En el caso de aminas secundarias, la amina puede estar también en forma de grupo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno. Las amidas derivadas del amoniaco, las alquil(C_1-C_3)aminas primarias y las dialquil(C_1-C_2)aminas secundarias son las preferidas. Las amidas de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa pueden prepararse según procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

El término "profármaco" significa un compuesto que se transforma *in vivo* proporcionando un inhibidor de la glucógeno fosforilasa. La transformación puede producirse por diversos mecanismos, tales como mediante hidrólisis en la sangre. En T. Higuchi and W. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B.

Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, puede encontrarse una discusión del uso de profármacos

Por ejemplo, si el inhibidor de la glucógeno fosforilasa contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo ácido por un grupo como alquilo C_1-C_8 , alcanoiloxi(C_2-C_{12})metilo, 1-(alcanoiloxi)etilo con de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo con de 5 a 10 átomos de carbono, alcóxicarboniloximetilo con de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcóxicarboniloxi)etilo con de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcóxicarboniloxi)etilo con de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcóxicarbonil)aminometilo con de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcóxicarbonil)amino)etilo con de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquil(C_1-C_2)aminoalquilo (C_2-C_3) (tal como β -dimetilaminoetilo), carbamoilalquilo (C_1-C_2), N,N-dialquil(C_1-C_2)carbamoil-alquilo (C_1-C_2) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo (C_2-C_3)

De modo similar, si el inhibidor de la glucógeno fosforilasa comprende un grupo funcional alcohol, se puede formar un profármaco mediante la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo como alcanoiloxi(C_1-C_6)metilo, 1-(alcanoil(C_1-C_6)oxi)etilo, 1-

metil-1-(alcanoil(C₁-C₆)oxi)etilo, alcoxí(C₁-C₆)carboniloximetilo, N-alcoxí(C₁-C₆)carbonilaminometilo, succinofilo, alcanofilo(C₁-C₆), α-aminoalcanofilo(C₁-C₄), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, estando cada uno de los grupos α-aminoacilo seleccionado independientemente de los L-aminoácidos naturales, P(O)(OH)₂, -P(O)-(O-alkilo(C₁-C₆))₂ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación del grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato)

Si el inhibidor de glucógeno fosforilasa comprende un grupo funcional amina, se puede formar un profármaco por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo amina por un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo, siendo R y R' independientemente alkilo C₁-C₁₀, cicloalkilo C₃-C₇, bencilo, o R-carbonilo es un α-aminoacilo natural o un α-aminoacilo natural-α-aminoacilo natural, -C-(OH)C(O)OY, siendo Y H, alkilo(C₁-C₆) o bencilo, -C(OY₀)Y₁, siendo Y₀ alkilo(C₁-C₄) e Y₁ alkilo C₁-C₆, carboxialkilo(C₁-C₆), aminoalkilo(C₁-C₄) o mono-N- o di-N,N-alkil(C₁-C₆)aminoalkilo, -C(Y₂)Y₃, siendo Y₂ H o metilo e Y₃ mono-N- o di-N,N-alkil(C₁-C₆)amino, morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo

Un inhibidor de la glucógeno fosforilasa puede contener centros asimétricos o quirales y, por tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas Se

contempla que formen parte de la presente invención todas las formas estereoisoméricas del inhibidor de la glucógeno fosforilasa, así como las mezclas de las mismas, incluyendo las mezclas racémicas. Además, la presente invención
5 contempla todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si el inhibidor de la glucógeno fosforilasa contiene un doble enlace, se contemplan tanto las formas cis como las trans, además de sus mezclas.

Las mezclas de diastereoisómeros se pueden separar en
10 sus componentes estereoquímicos individuales en base a sus diferencias físico-químicas por procedimientos bien conocidos, como por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla de enantiómeros en una mezcla de
15 diastereoisómeros mediante la reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, un alcohol), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, por hidrólisis) los diastereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos
20 de los inhibidores de la glucógeno fosforilasa de esta invención pueden ser atropoisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención.

Un inhibidor de la glucógeno fosforilasa puede existir en forma solvatada y no solvatada con disolventes
25 farmacéuticamente aceptables como agua, etanol y similares.

183
~~18~~
1

La presente invención contempla e incluye las formas solvatadas y las no solvatadas

También es posible que el inhibidor de la glucógeno fosforilasa pueda existir en formas tautómeras diferentes

5 Se contemplan todos los tautómeros del inhibidor de la glucógeno fosforilasa Por ejemplo, todas las formas tautómeras del resto imidazol están incluidas en la invención Además, por ejemplo, se incluyen en esta invención todas las formas ceto-enol o imina-enamina de los
10 compuestos

Los expertos en la técnica reconocerán que los nombres de los compuestos contenidos en la presente memoria pueden basarse en un tautómero particular de un compuesto Aunque se pueda usar el nombre para un único tautómero particular,
15 se pretende que todos los tautómeros estén incluidos en el nombre del tautómero particular y se incluyen como parte de la invención

También se pretende que la invención descrita en la presente memoria abarque los compuestos que se sintetizan
20 in vitro utilizando técnicas de laboratorio, tales como las bien conocidas por los químicos de síntesis, o que se sintetizan usando técnicas in vivo tales como mediante metabolismo, fermentación, digestión y similares También se contempla que los compuestos de la presente invención
25 se puedan sintetizar usando una combinación de técnicas in

vivo e in vitro

La presente invención también incluye compuestos marcados con radioisótopos, que son idénticos a los mencionados en la presente memoria, salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrado normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los inhibidores de la glucógeno fosforilasa que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos, están dentro del alcance de esta invención. Ciertos inhibidores de la glucógeno fosforilasa compuestos marcados con radioisótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se han incorporado isótopos radiactivos como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución en tejidos de medicamentos y/o substratos. Los isótopos tritio, es decir, ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y de detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas originadas por la mayor

175
187

estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o la necesidad de dosificación menores y, por tanto, pueden ser preferidos en algunas circunstancias

Agentes representativos que se pueden usar en
5 combinación con un inhibidor de la glucógeno fosforilasa incluyen agentes utilizados para tratar la diabetes como insulina y análogos de insulina (por ejemplo, insulina LysPro), GLP-1 (7-37) (insulinotropina) y GLP-1 (7-36)-NH₂, biguanidas metformina, fenformina, buformina, antagonistas
10 de $\alpha 2$ e imidazolidinas midaglizol, isaglidol, deriglidol, idazoxano, efaroxano, fluparoxano, sulfonilureas y análogos clorpropamida, glibenclamida, tolbutamida, tolazamida, acetohexamida, glipizida, glimepirida, repaglinida, meglitinida, otros secretagogos de insulina
15 linoglitirida, A-4166, glitazonas ciglitazona, pioglitazona, englitazona, troglitazona, darglitazona, rosiglitazona, agonistas de PPAR-gamma, inhibidores de la oxidación de ácidos grasos clomoxir, etomoxir, inhibidores de la α -glucosidasa acarbosa, miglitol, emiglitato, voglibosa,
20 MDL-25 637, camiglibosa, MDL-73 945, β -agonistas BRL 35135, BRL 37344, Ro 16-8714, ICI D7114, CL 316 243, inhibidores de la fosfodiesterasa L-386 393, agentes para reducir los niveles de lípidos benfluorex, agentes antiobesidad fenfluramina, complejos de vanadato y de
25 vanadio (por ejemplo, Naglivan®) y complejos de



peroxovanadio, agonistas de amilina, antagonistas del glucagón, inhibidores de la gluconeogénesis, análogos de la somatostatina y antagonistas de la somatostatina, agentes antilipolíticos ácido nicotínico, acipimox, WAG 994 También se contemplan para uso en combinación con un inhibidor de la glucógeno fosforilasa el acetato de pramlintida (Symlin™), AC2993 y nateglinida Se puede administrar cualquier combinación de agentes como de describe anteriormente

El inhibidor de la glucógeno fosforilasa se puede utilizar también combinado con un inhibidor de la aldosa reductasa Los inhibidores de la aldosa reductasa constituyen una clase de compuestos que cada vez son más conocidos por su utilidad en prevenir y tratar dolencias derivadas de complicaciones de la diabetes como la neuropatía y la nefropatía diabéticas Dichos compuestos son bien conocidos por los expertos en la técnica y se identifican fácilmente por ensayos biológicos convencionales Por ejemplo, los inhibidores de la aldosa reductasa zopolrestat, ácido 1-ftalazinacético, 3,4-dihidro-4-oxo-3-[[5-(trifluorometil)-2-benzotiazolil]metil]- y los compuestos relacionados se describen en la patente de los Estados Unidos 4 939 140 de Larson et al

Los inhibidores de la aldosa reductasa se han descrito

187
X
17

por su uso para reducir los niveles de lípidos en mamíferos Véase por ejemplo, la patente de los Estados Unidos 4 492 706 de Kallai-sanfacon y el documento EP 0 310 931 A2 (Ethyl Corporation)

5 La patente de los Estados Unidos 5 064 830 de Going describe el uso de ciertos inhibidores de la aldosa reductasa a base de ácido oxoftalazinilacético, incluyendo el zopolrestat, para reducir los niveles de ácido úrico en sangre

10 La patente de los Estados Unidos 5 391 551, cedida legalmente, describe el uso de ciertos inhibidores de la aldosa reductasa, incluyendo el zopolrestat, para reducir los niveles de lípidos en sangre en seres humanos La descripción expone qué utilidades terapéuticas se derivan
15 del tratamiento de enfermedades provocadas por un nivel elevado de triglicéridos en sangre, incluyendo tales enfermedades trastornos cardiovasculares como trombosis, arteriosclerosis, infarto de miocardio y angina de pecho Un inhibidor de la aldosa reductasa preferido es
20 zopolrestat

 El término inhibidor de la aldosa reductasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de glucosa en sorbitol, que está catalizada por la enzima aldosa reductasa

25 Se puede utilizar cualquier inhibidor de la aldosa

188
7

reductasa combinado con un inhibidor de la glucógeno fosforilasa. La inhibición de la aldosa reductasa es determinada fácilmente por los expertos en la técnica según ensayos convencionales (J. Malone, *Diabetes*, 29 861-864 (1980) "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control"). En la presente memoria se describen una serie de inhibidores de la aldosa reductasa, sin embargo, los expertos en la técnica conocerán bien otros inhibidores de la aldosa reductasa útiles en las composiciones y procedimientos de esta invención.

La actividad de un inhibidor de la aldosa reductasa en un tejido se puede determinar ensayando la cantidad de inhibidor de la aldosa reductasa que es necesaria para reducir el sorbitol del tejido (es decir, inhibiendo la producción adicional de sorbitol después de bloquear la aldosa reductasa) o para reducir la fructosa en el tejido (inhibiendo la producción de sorbitol después de bloquear la aldosa reductasa y, por consiguiente, la producción de fructosa).

En consecuencia, ejemplos de inhibidores de la aldosa reductasa que son útiles en las composiciones, combinaciones y procedimientos de la presente invención incluyen

1. ácido 3-(4-bromo-2-fluorobencil)-3,4-dihidro-4-oxo-1-ftalazinacético (ponalrestat, patente de EE UU

139
157

4 251 528),

2 N [[(5-trifluorometil) -6-metoxi-1-naftalenil]tioxometil]-N-metilglicina (tolrestat, patente de EE UU 4 600 724),

5 3 ácido 5-[(Z,E)- β -metilcinnamildeno]-4-oxo-2-tioxo-3-tiazolidenacético (epalrestat, patentes U S 4 464 382, U S 4 791 126 y U S 4 831 045),

4 ácido 3-(4-bromo-2-fluorobencil)-7-cloro-3,4-dihidro-2,4-dioxo-1(2H)-quinazolinacético (zenarestat, 10 patentes U S 4 734 419 y 4 883 800),

5 ácido 2R,4R-6,7-dicloro-4-hidroxi-2-metilcroman-4-acético (patente de EE UU 4 883 410),

6 ácido 2R,4R-6,7-dicloro-6-fluoro-4-hidroxi-2-metilcroman-4-acético (patente de EE UU 4 883 410),

15 7 ácido 3,4-dihidro-2,8-diisopropil-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-acético (patente de EE UU 4 771 050),

8 ácido 3,4-dihidro-3-oxo-4-[(4,5,7-trifluoro-2-benzotiazolil)metil]-2H-1,4-benzotiazin-2-acético (SPR-210, patente de EE UU 5 252 572),

20 9 N-[3,5-dimetil-4-[(nitrometil)sulfonil]fenil]-2-metil-bencenoacetamida (ZD5522, patentes U S 5 270 342 y U S 5 430 060),

10 (S)-6-fluoroespiro[croman-4,4'-imidazolidina]-2,5'diona (sorbinilo, patente de EE UU 4 130 714),

25 11 d-2-metil-6-fluoro-espiro(croman-4',4'-

190
~~187~~

imidazolidina)-2',5'-diona (patente de EE UU 4 540 704),

12 2-fluoro-espiro(9H-fluoreno-9,4'-imidazolidina)-2',5'-diona (patente de EE UU 4 438 272),

13 2,7-difluoro-espiro(9H-fluoreno-9,4'-imidazolidina)-2',5'-diona (patentes U S 4 436 745 y U S
5 4 438 272),

14 2,7-difluoro-5-metoxi-espiro(9H-fluoreno-9,4'-imidazolidina)-2',5'-diona (patentes U S 4 436 745 y U S
4 438 272),

10 15 7-fluoro-espiro(5H-indenol[1,2-b]piridina-5,3'-pirrolidina)-2,5'-diona (patentes U S 4 436 745 y U S
4 438 272),

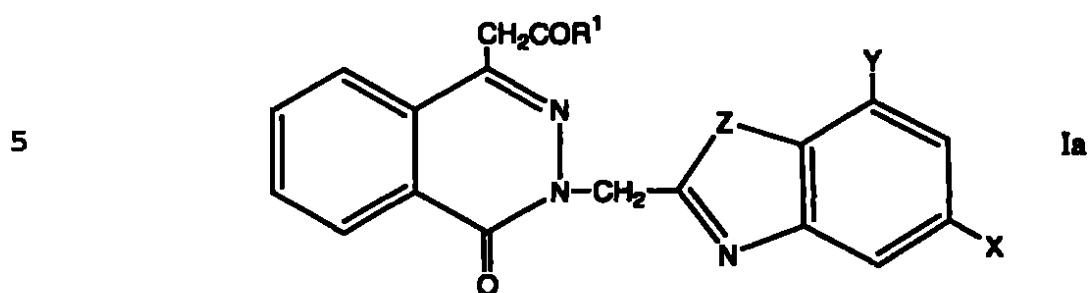
16 d-cis-6'-cloro-2',3'-dihidro-2'-metil-espiro-(imidazolidina-4,4'-4'-H-pirano(2,3-b)piridina)-2,5-diona
15 (patente de EE UU 4 980 357),

17 espiro[imidazolidina-4,5'(6H)quinolina]2,5-diona-3'-cloro-7',8'-dihidro-7'-metil-(5'-cis) (patente de EE UU
5 066 659),

18 (2S,4S)-6-fluoro-2',5'-dioxoespiro(croman-4,4'-imidazolidin)-2-carboxamida (patente de EE UU 5 447 946),
20 y

19 2-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]-6-fluoroespiro[isoquinolina-4(1H),3'-pirrolidina]-1,2',3,5'(2H)-tetrona (ARI-509, patente de EE UU
25 5 037 831)

Otros inhibidores de la aldosa reductasa incluyen los compuestos con la fórmula Ia siguiente



o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la que

Z es O u S,

R¹ es hidroxil o un grupo capaz de ser eliminado in vivo produciendo un compuesto de fórmula Ia, en el que R¹ es OH, y

15 X e Y son iguales o distintos y se seleccionan de hidrógeno, trifluorometilo, fluoro y cloro

Un subgrupo preferido dentro del grupo anterior de inhibidores de la aldosa reductasa incluye los compuestos numerados como 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10 y 17 y los siguientes compuestos de Fórmula Ia

20 ácido 3,4-dihidro-3-(5-fluorobenzotriazol-2-ilmetil)-4-oxoftalazin-1-il-acético [R¹ = hidroxil, X = F, Y = H],

21 ácido 3-(5,7-difluorobenzotriazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oxoftalazin-1-ilacético [R¹ = hidroxil, X = Y =

F],

22 ácido 3-(5-clorobenzotiazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oxoftalazin-1-il-acético [R¹ = hidroxil, X = Cl, Y = H],

5 23 ácido 3-(5,7-diclorobenzotiazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oxoftalazin-1-ilacético [R¹ = hidroxil, X = Y = Cl],

10 24 ácido 3,4-dihidro-4-oxo-3-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-ilmetil)ftalazin-1-il-acético [R¹ = hidroxil, X = CF₃, Y = H],

25 ácido 3,4-dihidro-3-(5-fluorobenzoxazol-2-ilmetil)-4-oxoftalazin-1-il-acético [R¹ = hidroxil, X = F, Y = H],

15 26 ácido 3-(5,7-difluorobenzoxazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oxoftalazin-1-ilacético [R¹ = hidroxil, X = Y = F],

27 ácido 3-(5-clorobenzoxazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oxoftalazin-1-il-acético [R¹ = hidroxil, X = Cl, Y = H],

20 28 ácido 3-(5,7-diclorobenzoxazol-2-ilmetil)-3,4-dihidro-4-oxoftalazin-1-ilacético [R¹ = hidroxil, X = Y = Cl], y

25 29 zopolrestat, ácido 1-ftalazinacético, 3,4-dihidro-4-oxo-3-[[5-(trifluorometil)-2-benzotiazolil]metil]-, [R¹=hidroxil, X=trifluorometilo,

Y=H]

En los compuestos 20 a 23 y 29, Z es S En los compuestos 24 a 28, Z es O

5 Del subgrupo anterior, los compuestos 20 a 29 son los más preferidos, siendo el 29 especialmente preferido Los procedimientos para preparar los inhibidores de la aldosa reductasa de fórmula Ia se pueden encontrar en la publicación de documento PCT número WO 99/26659

10 Cada uno de los inhibidores de la aldosa reductasa citados anteriormente y otros inhibidores de la aldosa reductasa se pueden utilizar combinados con uno o más inhibidores de la glucógeno fosforilasa para tratar la cardiomiopatía diabética

15 Los inhibidores de la glucógeno fosforilasa se pueden utilizar también en combinación con inhibidores de la sorbitol deshidrogenasa Los inhibidores de la sorbitol deshidrogenasa reducen los niveles de fructosa y se han usado para tratar o prevenir complicaciones diabéticas como neuropatía, nefropatía, retinopatía, cardiomiopatía, 20 microangiopatía y macroangiopatía Las patentes de los Estados Unidos números 5 728 704 y 5 866 578 describen compuestos y procedimientos para tratar las complicaciones diabéticas inhibiendo la enzima sorbitol deshidrogenasa

25 Cada uno de los inhibidores de la sorbitol deshidrogenasa citados anteriormente y otros inhibidores

194
10/1

de la sorbitol deshidrogenasa se pueden utilizar en combinación con uno o más inhibidores de la glucógeno fosforilasa para tratar cardiomiopatía diabética

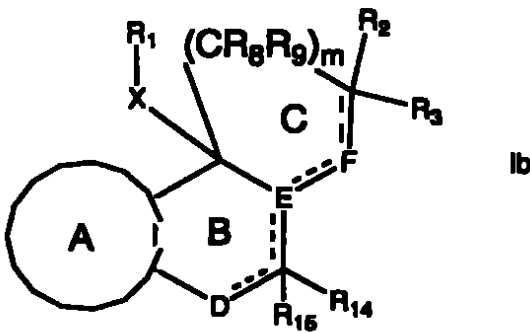
Los inhibidores de la glucógeno fosforilasa se pueden
5 utilizar también combinados con un antagonista del receptor de glucocorticoides. El receptor de glucocorticoides (GR) está presente en las células sensibles a los glucocorticoides en las que reside en el citosol en estado inactivo hasta que es estimulado por un agonista. Después
10 de la estimulación, el receptor de glucocorticoides se traslada al núcleo de la célula en el que interacciona específicamente con el ADN y/o proteínas y regula la transcripción de una forma sensible a los glucocorticoides. Dos ejemplos de proteínas que interaccionan con el receptor
15 de glucocorticoides son los factores de transcripción, API y NF- κ B. Dichas interacciones tienen como resultado la inhibición de la transcripción mediada por API y NF- κ B y se cree que son responsables de la actividad antiinflamatoria de los glucocorticoides administrados de forma endógena.
20 Además, los glucocorticoides pueden ejercer también efectos fisiológicos independientes de la transcripción nuclear. Los agonistas del receptor de glucocorticoides biológicamente relevantes incluyen el cortisol y la corticosterona. Existen muchos agonistas del receptor de
25 glucocorticoides sintéticos, incluyendo dexametasona,

195
7/10

prednisona y prednisolona Por definición, los antagonistas del receptor de glucocorticoide se unen al receptor y evitan que los agonistas del receptor de glucocorticoides se unan y desencadenen los sucesos mediados por el GR, incluyendo la transcripción El RU486 es un ejemplo de un antagonista del receptor de glucocorticoides no selectivo Los antagonistas del GR se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades asociadas a un exceso o una deficiencia de glucocorticoides en el cuerpo Como tales, se pueden utilizar también para tratar los siguientes trastornos obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular, hipertensión, síndrome X, depresión, ansiedad, glaucoma, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), neurodegeneración (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer o de Parkinson), potenciación de la cognición, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison, osteoporosis, fragilidad ósea, enfermedades inflamatorias (como osteoartritis, artritis reumatoide, asma y rinitis), ensayos de la función suprarrenal, infección vírica, inmunodeficiencia, inmunomodulación, enfermedades autoinmunes, alergias, cicatrización de heridas, conducta compulsiva, resistencia multi-fármaco, adicción, psicosis, anorexia, caquexia, síndrome de estrés postraumático, fractura ósea postquirúrgica, catabolismo médico y prevención de la

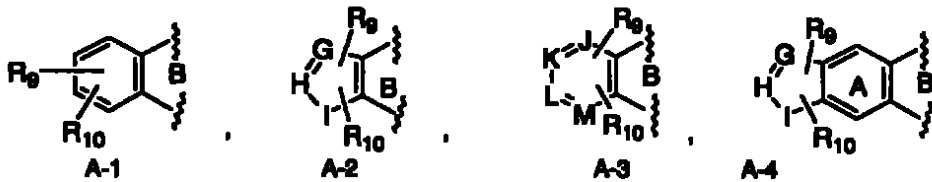
fragilidad muscular

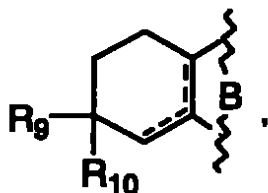
Ejemplos o antagonistas del GR que se pueden usar en combinación con un inhibidor de la glucógeno fosforilasa incluyen compuestos con la fórmula Ib siguiente



un isómero del mismo, un profármaco de dicho compuesto o isómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, isómero o profármaco, en la que m es 1 ó 2,

15 --- representa un enlace opcional,
 A se selecciona del grupo formado por





5 A-5

y

D es CR₇, CR₇R₁₆, N, NR₇ u O,

E es C, CR₆ o N,

F es CR₄, CR₄R₅ u O,

10 G, H e I, junto con 2 átomos de carbono del anillo A o 2 átomos de carbono del anillo B, forman un anillo heterocíclico de 5 miembros que comprende uno o más átomos de N, O o S, con la condición de que exista al menos un átomo de O y S por anillo,

15 J, K, L y M, junto con 2 átomos de carbono del anillo B, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que comprende 1 o más átomos de N,

X a) está ausente, o es b) -CH₂-, c) -CH(OH)- o d) -C(O)-,

20 R₁ es a) -H, b) -Z-CF₃, c) -alquilo (C₁-C₆), d) -alquenilo (C₂-C₆), e) -alquinilo (C₂-C₆), f) -CHO, g) -CH=N-OR₁₂, h) -Z-C(O)OR₁₂, i) -Z-C(O)-NR₁₂R₁₃, j) -Z-C(O)-NR₁₂-Z-het, k) -Z-NR₁₂R₁₃, l) -Z-NR₁₂het, m) -Z-het, n) -Z-O-het, o) -Z-arilo', p) -Z-O-arilo', q) -CHOH-arilo' o r) -C-(O)-arilo',
25 estando el arilo' en los sustituyentes o) a r) sustituido



independientemente con 0, 1 ó 2 de los siguientes -Z-OH, -
 Z-NR₁₂R₁₃, -Z-NR₁₂-het, -C(O)NR₁₂R₁₃, -C-(O)O-alquilo (C₁-C₆), -
 C(O)OH, -C(O)het, -NR₁₂-C(O)-alquilo (C₁-C₆), -NR₁₂-
 C(O)alquenilo (C₂-C₆), -NR₁₂-C(O)alquinilo (C₂-C₆), -NR₁₂-C(O)-
 5 Z-het, -CN, -Z-het, -O-alquil (C₁-C₃)-C(O)-NR₁₂R₁₃, -O-alquil
 (C₁-C₃)-C(O)Oalquilo (C₁-C₆), -NR₁₂-Z-C(O)O-alquilo (C₁-C₆), -
 N(Z-C(O)O-alquilo (C₁-C₆))₂, -NR₁₂-Z-C(O)-NR₁₂R₁₃, -Z-NR₁₂-SO₂-
 R₁₃, -NR₁₂-SO₂-het, -C(O)H, -Z-NR₁₂-Z-O-alquilo (C₁-C₆), -Z-
 NR₁₂-Z-NR₁₂R₁₃, -Z-NR₁₂-cicloalquilo (C₃-C₆), -Z-N(Z-O-alquilo
 10 (C₁-C₆))₂, -SO₂R₁₂, -SOR₁₂, -SR₁₂, -SO₂NR₁₂R₁₃, -O-C(O)-alquilo
 (C₁-C₄), -O-SO₂-alquilo (C₁-C₄), -halo o -CF₃,

Z en cada aparición es independientemente a) -alquilo
 (C₀-C₆), b) -alquenilo (C₂-C₆) o c) -alquinilo (C₂-C₆),

R₂ es a) -H, b) -halo, c) -OH, d) -alquilo (C₁-C₆)
 15 sustituido con 0 ó 1 -OH, e) -NR₁₂R₁₃, f) -Z-C(O)O-alquilo
 (C₁-C₆), g) -Z-C(O)NR₁₂R₁₃, h) -O-alquilo (C₁-C₆), i) -Z-O-
 C(O)-alquilo (C₁-C₆), j) -Z-O-alquil (C₁-C₃)-C(O)-NR₁₂R₁₃, k) -
 Z-O-alquil (C₁-C₃)-C(O)-O-alquilo (C₁-C₆), l) -O-alquenilo
 (C₂-C₆), m) -O-alquinilo (C₂-C₆), n) -O-Z-het, o) -COOH, p)
 20 -C(OH)R₁₂R₁₃ o q) -Z-CN,

R₃ es a) -H, b) -alquilo (C₁-C₁₀), pudiendo estar 1 ó
 2 átomos de carbono, distintos de los átomos de carbono de
 unión, opcionalmente reemplazados por 1 ó 2 heteroátomos
 seleccionados independientemente de S, O y N y estando cada
 25 uno de los átomos de carbono sustituido con 0, 1 ó 2 R_y, c)

- alquenilo (C_2-C_{10}) sustituido con 0, 1 ó 2 R_y , d)
 -alquinilo (C_2-C_{10}), pudiendo estar 1 átomo de carbono, distinto del átomo de carbono de unión, opcionalmente reemplazado por 1 átomo de oxígeno y estando cada uno de los átomos de carbono sustituido con 0, 1 ó 2 R_y , e)
 5 -CH=C=CH₂, f) -CN, g) -cicloalquilo (C_3-C_6), h) -Z-arilo, i) -Z-het, j) -C-(O)O-alquilo (C_1-C_6), k) -O-alquilo (C_1-C_6), l) -Z-S- R_{12} , m) -Z-S(O)- R_{12} , n) -Z-S(O)₂- R_{12} , o) -CF₃, p) -NR₁₂-O-alquilo (C_1-C_6) o q) -CH₂OR_y,
 10 con la condición de que uno de R_2 y R_3 está ausente cuando existe un doble enlace entre CR₂R₃ (posición 7) y el resto F (posición 8) del anillo C,
 R_y es para cada aparición independientemente, a) -OH, b) -halo, c) -Z-CF₃, d) -Z-CF(alquilo (C_1-C_3))₂, e) -CN, f) -NR₁₂R₁₃, g) -cicloalquilo (C_3-C_6), h) -cicloalquenilo (C_3-C_6),
 15 i) -alquil(C_0-C_3)arilo, j) -het o k) -N₃,
 o R_2 y R_3 se toman conjuntamente formando a) =CHR₁₁, b) =NOR₁₁, c) =O, d) =N-NR₁₂, e) =N-NR₁₂C(O)- R_{12} , f) oxiranilo o g) 1,3-dioxolan-4-ilo,
 20 R_4 y R_5 son para cada aparición, independientemente a) -H, b) -CN, c) -alquilo (C_1-C_6) sustituido con de 0 a 3 grupos halo, d) -alquenilo (C_2-C_6) sustituido con de 0 a 3 grupos halo, e) -alquinilo (C_2-C_6) sustituido con de 0 a 3 grupos halo, f) -O-alquilo (C_1-C_6) sustituido con de 0 a 3 grupos halo, g) -O-alquenilo (C_2-C_6) sustituido con de 0 a
 25

200
7/2

3 grupos halo, h), -O-alquínilo (C_2-C_6) sustituido con de
0 a 3 grupos halo, i) halo, j) -OH, k) -cicloalquilo (C_3-C_6)
o l) -cicloalquénilo (C_3-C_6),

o R_4 y R_5 se toman conjuntamente formando =O,

5 R_6 es a) -H, b) -CN, c) -alquilo (C_1-C_6) sustituido con
de 0 a 3 grupos halo, d) -alquénilo (C_2-C_6) sustituido con
de 0 a 3 grupos halo, e) -alquínilo (C_2-C_6) sustituido con
de 0 a 3 grupos halo o f) -OH,

10 R_7 y R_{16} son para cada aparición independientemente a)
-H, b) -halo, c) -CN, d) -alquilo (C_1-C_6) sustituido con de
0 a 3 grupos halo, e) -alquénilo (C_2-C_6) sustituido con de
0 a 3 grupos halo, o f) -alquínilo (C_2-C_6) sustituido con
de 0 a 3 grupos halo, con la condición de que R_7 es
distinto de -CH o -halo cuando D es NR_7 ,

15 o R_7 y R_{16} se toman conjuntamente formando =O,

R_8 , R_9 , R_{14} y R_{15} son para cada aparición a) -H, b)
-halo, c) alquilo (C_1-C_6) sustituido con de 0 a 3 grupos
halo, d) -alquénilo (C_2-C_6) sustituido con de 0 a 3 grupos
halo, e) -alquínilo (C_2-C_6) sustituido con de 0 a 3 grupos
20 halo, f) -CN, g) -cicloalquilo (C_3-C_6), h) -cicloalquénilo
(C_3-C_6), i) -OH, j) -O-alquilo (C_1-C_6), k) -O-alquénilo (C_1-
 C_6), l) -O-alquínilo (C_1-C_6), m) $-NR_{12}R_{13}$, n) $C(O)OR_{12}$ u o) -
 $C(O)NR_{12}R_{13}$,

25 o R_8 y R_9 se toman conjuntamente sobre el anillo de C
formando =O, con la condición de que cuando m es 2, sólo

2d
23

un grupo de R_8 y R_9 se toma conjuntamente formando =O,

o R_{14} y R_{15} se toman conjuntamente formando =O, con la condición de que cuando R_{14} y R_{15} se toman conjuntamente formando =O, D es distinto de CR_7 y E es distinto de C,

- 5 R_{10} es a) -alquilo (C_1-C_{10}) sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de -halo, -OH y $-N_3$, b) -alquenilo (C_2-C_{10}) sustituido con de 0 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de -halo, -OH y N_3 , c) -alquinilo (C_2-C_{10}) sustituido con de 0 a 3
- 10 sustituyentes seleccionados independientemente de -halo, -OH y N_3 , d) -halo, e) -Z-CN, f) -OH, g) -Z-het, h) -Z- $NR_{12}R_{13}$, i) -Z-C(O)-het, j) -Z-C(O)-alquilo (C_1-C_6), k) -Z-C(O)- $NR_{12}R_{13}$, l) -Z-C(O)- NR_{12} -Z-CN, m) -Z-C(O)- NR_{12} -Z-het, n) -Z-C(O)- NR_{12} -Z-arilo, o) -Z-C(O)- NR_{12} -Z- $NR_{12}R_{13}$, p) -Z-C(O)- NR_{12} -Z-O-alquilo (C_1-C_6), q) -alquil (C_1-C_6)-C(O)OH, r) -Z-C(O)-O-alquilo (C_1-C_6), s) -Z-O-alquil (C_0-C_6)-het, t) -Z-O-alquil(C_0-C_6)aril, u) -Z-O-alquilo (C_1-C_6) sustituido con de 0 a 2 R_x , v) -Z-O-alquil (C_1-C_6)-CH(O), w) -Z-O-alquil (C_1-C_6)- NR_{12} -het, x) -Z-O-Z-het-Z-het, y) -Z-O-Z-het-Z- $NR_{12}R_{13}$, z)
- 20 -Z-O-Z-het-C(O)-het, a1) -Z-O-Z-C(O)-het, b1) -Z-O-Z-C(O)-het-het, c1) -Z-O-Z-C(O)-alquilo (C_1-C_6), d1) -Z-O-Z-C(S)- $NR_{12}R_{13}$, e1) -Z-O-Z-C(O)- $NR_{12}R_{13}$, f1) -Z-O-Z-alquil (C_1-C_3)-C(O)- $NR_{12}R_{13}$, g1) -Z-O-Z-C(O)-O-alquilo (C_1-C_6), h1) -Z-O-Z-C(O)-OH, i1) -Z-O-Z-C(O)- NR_{12} -O-alquilo (C_1-C_6), j1) -Z-O-Z-C(O)- NR_{12} -OH, k1) -Z-O-Z-C(O)- NR_{12} -Z- $NR_{12}R_{13}$, l1) -Z-O-Z-C(O)-
- 25

202
202

NR₁₂-Z-het, m1) -Z-O-Z-C(O)-NR₁₂-SO₂-alquilo (C₁-C₆), n1) -Z-O-Z-C(=NR₁₂)(NR₁₂R₁₃), o1) -Z-O-Z-C(=NOR₁₂)(NR₁₂R₁₃), p1) -Z-NR₁₂-C(O)-O-Z-NR₁₂R₁₃, q1) -Z-S-C(O)-NR₁₂R₁₃, r1) -Z-O-SO₂-alquilo (C₁-C₆), s1) -Z-O-SO₂-arilo, t1) -Z-O-SO₂-NR₁₂R₁₃, u1) -Z-O-SO₂-CF₃, v1) -Z-NR₁₂C(O)OR₁₃ o w1) -Z-NR₁₂C(O)R₁₃,

o R₉ y R₁₀ se toman conjuntamente sobre el resto de fórmula A-5 formando a) =O o b) =NOR₁₂,

R₁₁ es a) -H, b) -alquilo (C₁-C₅), c) -cicloalquilo (C₃-C₆) o d) -alquil(C₀-C₃)arilo,

R₁₂ y R₁₃ para cada caso son independientemente a) -H, b) -alquilo (C₁-C₆), pudiendo estar 1 ó 2 átomos de carbono, distintos de los átomos de carbono de unión, opcionalmente reemplazados por 1 ó 2 heteroátomos seleccionados independientemente de S, O y N y estando cada átomo de carbono sustituido con de 0 a 6 grupos halo, c) -alquenilo (C₂-C₆) sustituido con de 0 a 6 grupos halo o d) -alquinilo (C₁-C₆), pudiendo estar 1 átomo de carbono, distinto del átomo de carbono de unión, opcionalmente reemplazado por 1 átomo de oxígeno y estando sustituido cada átomo de carbono con de 0 a 6 grupos halo,

o R₁₂ y R₁₃ se toman conjuntamente con el N formando het,

o R₆ y R₁₄ o R₁₅ se toman conjuntamente formando 1,3-dioxolanilo,

arilo es a) fenilo sustituido con de 0 a 3 grupos R_i,

b) naftilo sustituido con de 0 a 3 grupos R_x o c) bifenilo sustituido con de 0 a 3 grupos R_x ,

het es un anillo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene de uno (1) a tres (3) heteroátomos seleccionados independientemente del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, e incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriores está condensado con un anillo bencénico o con otro heterociclo, y el nitrógeno puede estar en el estado de oxidación que da la forma N-óxido, y está sustituido con de 0 a 3 grupos R_x ,

R_x es, para cada aparición, independientemente a) -halo, b) -OH, c) -alquilo (C_1-C_6), d) -alquenilo (C_2-C_6), e) -alquinilo (C_2-C_6), f) -O-alquilo (C_1-C_6), g) -O-alquenilo (C_2-C_6), h) -O-alquinilo (C_2-C_6), i) -alquil (C_0-C_6)- $NR_{12}R_{13}$, j) -C(O)- $NR_{12}R_{13}$, k) -Z-SO₂R₁₂, l) -Z-SOR₁₂, m) -Z-SR₁₂, n) -NR₁₂-SO₂R₁₃, o) -NR₁₂-C(O)-R₁₃, p) -NR₁₂-OR₁₃, q) -SO₂-NR₁₂R₁₃, r) -CN, s) -CF₃, t) -C(O)alquilo (C_1-C_6), u) =O, v) -Z-SO₂-fenilo o w) -Z-SO₂het',

arilo' es fenilo, naftilo o bifenilo,

het' es un anillo de 5, 6 ó 7 miembros saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene de uno (1) a tres (3) heteroátomos seleccionados independientemente del grupo formado por nitrógeno, oxígeno y azufre, y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de

204
~~204~~
204

los anillos heterocíclicos anteriores está condensado con un anillo bencénico o con otro heterociclo,

con la condición de que

1) $X-R_1$ es distinto de hidrógeno o metilo,

5 2) cuando R_9 y R_{10} son sustituyentes sobre el anillo A, éstos son distintos de mono- o di-metoxi,

3) cuando R_2 y R_3 se toman juntos formando $=CHR_{11}$ u $=O$, en el que R_{11} es -O-alquilo (C_1-C_6), entonces $-X-R_1$ es distinto de alquilo (C_1-C_4),

10 4) cuando R_2 y R_3 tomados conjuntamente son $C=O$ y R_9 es hidrógeno sobre el anillo A, o cuando R_2 es hidroxil, R_3 es hidrógeno y R_9 es hidrógeno sobre el anillo A, entonces R_{10} es distinto de -O-alquilo (C_1-C_6) o de -O-CH₂-fenilo en la posición 2 del anillo A,

15 5) cuando $X-R_1$ es alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 o alquino C_2-C_4 , R_9 y R_{10} son distintos de monohidroxil u $=O$, incluyendo su forma diol, cuando se toman conjuntamente, y

20 6) cuando X no está presente, R_1 es distinto de un resto que contiene un heteroátomo seleccionado independientemente de N, O o S, directamente unido a la unión del anillo B y el anillo C (Véase la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos número 60/132 130, presentada el 30 de abril de 1999)

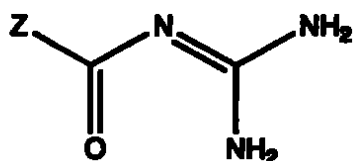
25 Cada uno de los antagonistas del receptor de

206
207

glucocorticoides citados anteriormente y otros antagonistas del receptor de glucocorticoides se pueden usar combinados con un inhibidor de la glucógeno fosforilasa para tratar la cardiomiopatía diabética

5 Los inhibidores de glucógenofosforilasa se pueden utilizar también en combinación con inhibidores del tipo I del intercambiador de sodio-hidrógeno (NHE-1). Ejemplos de inhibidores de NHE-1 incluyen un compuesto de Fórmula Ic

10



Fórmula Ic

15 un profármaco de éste o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o de dicho profármaco, en la que

Z es un anillo de cinco miembros diaza, diinsaturado unido a través de un carbono, que tiene dos nitrógenos contiguos, estando dicho anillo opcionalmente mono-, di-
20 o trisustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de R¹, R² y R³,

o

Z es un anillo de cinco miembros triaza, diinsaturado unido a través de un carbono, estando dicho anillo
25 opcionalmente mono- o disustituido con hasta dos

sustituyentes seleccionados independientemente de R^4 y R^5 ,
siendo cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5
independientemente hidrógeno, hidroxialquilo (C_1-C_4),
alquilo C_1-C_4 , alquil(C_1-C_4)tio, cicloalquilo C_3-C_4 ,
5 cicloalquil (C_3-C_7)alquilo (C_1-C_4), alcoxi C_1-C_4 , alcoxi (C_1-C_4)alquilo (C_1-C_4), mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)carbamóilo, M o M-alquilo (C_1-C_4), teniendo cualquiera de los restos alquilo C_1-C_4 anteriores de uno a nueve átomos de flúor, estando dichos alquilo C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_4
10 opcionalmente mono- o disustituídos independientemente con hidroxí, alcoxi (C_1-C_4), alquil(C_1-C_4)tio, alquil(C_1-C_4)sulfinilo, alquil(C_1-C_4)sulfinilo, alquilo (C_1-C_4), mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)carbamóilo o mono-N, o di-N,N-alquil(C_1-C_4)aminosulfonilo, y teniendo dicho cicloalquilo
15 C_3-C_4 opcionalmente de uno a siete átomos de flúor,
siendo M un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que opcionalmente tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno,
20 azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que comprende dos anillos de tres a seis miembros condensados parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que opcionalmente tienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de
25 nitrógeno, azufre y oxígeno,

207
~~208~~

estando dicho M opcionalmente sustituido, sobre un anillo si el resto es monocíclico, o sobre uno o ambos anillos si el resto es bicíclico, sobre carbono o nitrógeno con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente de R⁶, R⁷ y R⁸, siendo uno de R⁶, R⁷ y R⁸ opcionalmente un anillo de tres a siete miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que opcionalmente tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ y además, R⁶, R⁷ y R⁸ son opcionalmente hidroxilo, nitro, halo, alcoxi C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, alquilo C₁-C₄, formilo, alcanofilo C₁-C₄, alcanoilC₁-C₄oxi, alcanoil(C₁-C₄)amino, alcoxi(C₁-C₄)carbonilamino, sulfonamido, alquil(C₁-C₄)sulfonamido, amino, mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₄)amino, carbamofilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₄)carbamofilo, ciano, tiol, alquil(C₁-C₄)tio, alquil(C₁-C₄)sulfinilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilo, mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₄)aminosulfonilo, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄ o cicloalquenilo C₃-C₇,
estando dichos sustituyentes R⁶, R⁷ y R⁸ alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, alcanofilo C₁-C₇, alquil(C₁-C₄)tio, mono-N- o di-N,N-alquil(C₁-C₄)amino o cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente monosustituídos independientemente con hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄)carbonilo, cicloalquilo C₃-C₇, alcanofilo C₁-C₄, alcanoil(C₁-C₄)amino, alcanoil(C₁-C₄)oxi, alcoxi(C₁-

208
~~272~~

C₄) carbonilamino, sulfonamido, alquil (C₁-C₄) sulfonilamido, amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄) amino, carbamoilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄) carbamoilo, ciano, tiol, nitro, alquil (C₁-C₄) tio, alquil (C₁-C₄) sulfinilo, alquil (C₁-C₄) sulfonilo, o mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄) aminosulfonilo u opcionalmente sustituidos con de uno a nueve átomos de flúor (Véase la solicitud de patente PCT número WO 99/43663)

Cada uno de los inhibidores del NHE-1 citados anteriormente y otros inhibidores del NHE-1 se pueden utilizar en combinación con un inhibidor de la glucógeno fosforilasa para tratar la cardiomiopatía diabética

Además, puede utilizarse un inhibidor de la glucógeno fosforilasa en combinación con un tiromimético. Se acepta de forma general que las hormonas tiroideas, en especial, las yodotironinas biológicamente activas, son críticas para el desarrollo normal y para mantener la homeostasis metabólica. Las hormonas tiroideas estimulan el metabolismo del colesterol a ácidos biliares y potencian la respuesta lipolítica de las células grasas a otras hormonas. Las patentes de los Estados Unidos números 4 766 121, 4 826 876, 4 910 305 y 5 061 798 describen ciertos miméticos de hormonas tiroideas (tiromiméticos), a saber, 3,5-dibromo-3'-[6-oxo-3(1H)-piridazinilmetil]-tironinas. La patente de los Estados Unidos número 5 284 971 describe

209
172

ciertos agentes tiromiméticos que reducen los niveles de colesterol, a saber, compuestos 4-(3-ciclohexil-4-hidroxí o -metoxí fenilsulfonil)-3,5-dibromo-fenilacéticos Las patentes de los Estados Unidos números 5 401 772, 5 654 468 y 5 569 674 describen ciertos tiromiméticos que son agentes que reducen los niveles de lípidos, a saber, derivados de ácido heteroacético Además, en la técnica se conocen ciertos derivados de ácidos oxámicos de hormonas tiroideas Por ejemplo, N Yokoyama, et al , en un artículo publicado en el *Journal of Medicinal Chemistry*, 38(4) 695-707 (1995) describen reemplazar un grupo -CH₂ en un metabolito natural de T₃ por un grupo -NH, dando como resultado -HNCOCO₂H Igualmente, R E Steele et al , en un artículo publicado en el *International Congressional Service (Atherosclerosis X)* 1066 321-324 (1995) y Z F Stephan et al , en un artículo publicado en *Atherosclerosis*, 126 53-63 (1996) describen ciertos derivados de ácidos oxámicos útiles como agentes tiromiméticos que reducen los niveles de lípidos y están exentos de actividad cardíaca indeseable

Cada uno de los compuestos tiromiméticos citados anteriormente y otros compuestos tiromiméticos se pueden utilizar en combinación con uno o más inhibidores de la glucógeno fosforilasa para tratar la cardiomiopatía diabética

En otro aspecto de la presente invención del

tratamiento de la cardiomiopatía diabética, puede administrarse un inhibidor de la glucógeno fosforilasa en combinación con un compuesto que puede utilizarse para tratar la hipertensión. Ejemplos de las clases de compuestos que pueden utilizarse para tratar la hipertensión incluyen bloqueantes de calcio, inhibidores de ACE, diuréticos, bloqueantes de receptor de angiotensina II, β -bloqueantes y bloqueantes α -adrenérgicos. Además, se han utilizado combinaciones de compuestos de las clases anteriormente indicadas para tratar la hipertensión y estas combinaciones de agentes anti-hipertensión pueden utilizarse en combinación con uno o más inhibidores de la glucógeno fosforilasa. Ejemplos de compuestos específicos utilizados para tratar la hipertensión que pueden utilizarse en combinación con un inhibidor de la glucógeno fosforilasa para tratar la cardiomiopatía diabética incluyen Cardizem[®], Adalat[®], Calan[®], Cardene[®], Covera[®], Dilacor[®], DynaCirc[®], Procardia XL[®], Sular[®], Tiazac[®], Vasacor[®], Verelan[®], Isoptin[®], Nimotop[®], Norvas[®], Plendil[®], Accupril[®], Altace[®], Captopril[®], Lotensin[®], Mavik[®], Monopril[®], Prinivil[®], Univasc[®], Vasotec[®] y Zestril[®].

Los ejemplos presentados a continuación se pretende que ilustren realizaciones particulares de la invención, y no se pretende que limiten el alcance de la especificación, incluyendo las reivindicaciones, de ninguna

21
2/3

manera Todas las patentes, solicitudes de patente y demás referencias citadas en esta solicitud se incorporan a la presente como referencia

5

Ejemplos

La utilidad de los compuestos de la presente invención como agentes médicos en el tratamiento o prevención de enfermedades (tales como las detalladas en la presente memoria) en animales, en particular, en mamíferos (por ejemplo, seres humanos) se demuestra por la actividad de los compuestos de esta invención en ensayos convencionales y en los ensayos *in vitro* e *in vivo* descritos a continuación Tales ensayos proporcionan además un medio mediante el cual se pueden comparar las actividades de los compuestos de esta invención con las actividades de otros compuestos conocidos Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar los niveles de dosificación en animales, en particular, en mamíferos, incluyendo a los seres humanos, para el tratamiento de tales enfermedades

20

Producción y ensayos de la glucógeno fosforilasa

Las tres isoenzimas diferentes de la glucógeno fosforilasa (GP) purificadas, en las que la glucógeno fosforilasa está en el estado activado "a" (denominado glucógeno fosforilasa a, o con la abreviatura GP_a), y denominadas aquí glucógeno fosforilasa a hepática humana

(HLGPa), glucógeno fosforilasa a de músculo humano (HMGPa) y glucógeno fosforilasa a de cerebro humano (HBGPa), pueden obtenerse por los siguientes procedimientos

Expresión y fermentación

5 Los cDNA de HLGP (obtenidos como se describe en Newgard et al , *Proc Natl Acad Sci* , 83 8132-8136 (1986) y Newgard et al , *Proc Natl Acad Sci* , 263 3850-3857 (1988), respectivamente) y los cDNA de HMGP (obtenidos por rastreo de una genoteca de cDNA de músculo humano de
10 Stratagene (Stratagene Cloning Systems, La Jolla, CA) con un fragmento de cDNA generado por reacción en cadena con polimerasa (PCR) en base a la información y metodología descrita para aislar el gen de la glucógeno fosforilasa de
15 músculo esquelético humano y la secuencia parcial de cDNA de Kubisch et al , Center for Molecular Neurobiology, University of Hamburg, Martinistrasse 85, Hamburg, 20246, Alemania, Genbank (National Center for Biotechnology Information, National Institutes of Health, USA), números de acceso U94774, U94775, U94776 y U94777, presentados el
20 20 de marzo de 1997, Burke et al *Proteins*, 2:177-187 (1987), y Hwang et al *Eur J Biochem* , 152 267-274 (1985)), se expresan a partir del plásmido pKK233-2 (Pharmacia Biotech Inc , Piscataway, New Jersey) en la
25 cepa XL-1 Blue de *E coli* (Stratagene Cloning Systems, LaJolla, CA) La cepa se inocula en medio LB (que consta

213
~~214~~
215

de 10 g de triptona, 5 g de extracto de levadura, 5 g de NaCl y 1 ml de NaOH 1 N por litro) más 100 mg/l de ampicilina, 100 mg/l de piridoxina y 600 mg/l de MnCl_2 , y se deja crecer a 37°C hasta una densidad celular de $\text{DO}_{550} = 1,0$. En este momento, las células se inducen con isopropil-1-tio- β -D-galactósido (IPTG) 1 mM. Tres horas después de la inducción, las células se recogen por centrifugación y los sedimentos celulares se congelan a -70°C hasta que se necesiten para la purificación.

El cDNA de HBGP puede expresarse por varias metodologías, por ejemplo, por el procedimiento descrito por Crerar et al, (*J Biol Chem* 270 13748-13756 (1995)). El procedimiento descrito por Crerar et al, (*J Biol Chem* 270 13748-13756 (1995)) para la expresión de HBGP es el siguiente: el cDNA de HBGP puede expresarse en el plásmido pTACTAC en la cepa 25A6 de *E coli*. La cepa se inocula en medio LB (que consta de 10 g de triptona, 5 g de extracto de levadura, 5 g de NaCl y 1 ml de NaOH 1N por litro) más 50 mg/l de ampicilina, se deja crecer durante una noche, después se resuspende en medio LB nuevo más 50 mg/l de ampicilina, se vuelve a inocular en un volumen de 40 veces de medio LB/amp que contiene isopropil-1-tio- β -D-galactósido (IPTG) 250 μM , piridoxina 0,5 mM y MnCl_2 3 mM y se deja crecer a 22°C durante 48-50 horas. Las células después pueden recogerse por centrifugación y los

214
~~12~~

sedimentos celulares se congelan a -70°C hasta que se necesiten para la purificación

El cDNA de HLGP se expresa en el plásmido pBlueBac III (Invitrogen Corp San Diego, CA) que se utiliza para co-
5 transfectar con el DNA Viral Lineal de BaculoGold (Pharmingen, San Diego, CA) en células Sf9 Posteriormente, los virus recombinantes se purifican en placas Para la producción de proteína, se infectan las células Sf9 crecidas en un medio sin suero (Sf 900-II sin suero, Gibco
10 BRL Life Technologies, Grand Island, NY) con una multiplicidad de infección (moi) de 0,5 y a una densidad celular de 2×10^6 células/ml Después de dejarlas crecer durante 72 horas a 27°C , las células se centrifugan y los sedimentos celulares se congelan a -70°C hasta que se
15 necesiten para la purificación

Purificación de la glucógeno fosforilasa expresada en *E. coli*

Las células de *E. coli* de los sedimentos descritos anteriormente, se resuspenden en β -glicerofosfato 25 mM (pH
20 7,0) con DTT 0,2 mM, MgCl_2 1 mM, más los siguientes inhibidores de proteasa

0,7 $\mu\text{g/ml}$	Pepstatina A
0,5 $\mu\text{g/ml}$	Leupeptina
0,2 mM	fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF),

25 y

0,5 mM

EDTA

se lisan por pretratamiento con 200 $\mu\text{g/ml}$ de lisozima y 3 $\mu\text{g/ml}$ de DNAasa, seguido de sonicación en lotes de 250 ml 5 veces durante 1,5 minutos cada vez en hielo, usando un fragmentador de células ultrasónico Branson Modelo 450 (Branson Sonic Power Co Danbury CT) Los lisados de células *E coli* después se retiran por centrifugación a 35 000 X g durante 1 hora, seguido de filtración a través de filtros de 0,45 μm La GP en la fracción soluble de los lisados (que se estima que es inferior a un 1% de la proteína total) se purifica controlando la actividad enzimática (como se describe en la sección de Ensayo de Actividad de la GP, mostrada más adelante) en una serie de etapas cromatográficas detalladas más adelante

15 Cromatografía de Afinidad en Metal Inmovilizado (IMAC)

Esta etapa se basa en el procedimiento de Luong et al (Luong et al *Journal of Chromatography* 584 77-84 (1992)) Se introducen 500 ml de la fracción soluble filtrada de los lisados celulares (preparados a partir de alrededor de 160-250 g de sedimento de células originales) en una columna de 130 ml de IMAC Chelating-Sepharose (Pharmacia LKB Biotechnology, Piscataway, New Jersey) que se había cargado con CuCl_2 50 mM y β -glicerofosfato 25 mM, NaCl 250 mM e imidazol 1 mM a pH 7 (tampón de equilibrio) La columna se lava con tampón de equilibrio hasta que la A_{280} vuelve a la

referencia Después, la muestra se eluye de la columna con el mismo tampón que contiene imidazol 100 mM para eliminar la GP unida y otras proteínas unidas Las fracciones que contienen actividad GP se reúnen (alrededor de 600 ml) y se añaden ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), DL-ditiotreitol (DTT), fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF), leupeptina y pepstatina A para obtener concentraciones 0,3 mM, 0,2 mM, 0,2 mM, 0,5 μ g/ml y 0,7 μ g/ml, respectivamente La GP reunida se desaliniza sobre una columna Sephadex G-25 (Sigma Chemical Co , St Louis, Missouri) equilibrada con Tris-HCl 25 mM (pH 7,3) y tampón DTT 3 mM (Tampón A) para eliminar el imidazol y se almacena en hielo hasta la segunda etapa cromatográfica (a continuación) si fuera necesario

15 Cromatografía en 5'-AMP-Sepharose

La muestra de GP reunida y desaliniza (alrededor de 600 ml) se mezcla a continuación con 70 ml de 5'-AMP Sepharose (Pharmacia LKB Biotechnology, Piscataway, New Jersey) que se ha equilibrado con Tampón A (véase anteriormente) La mezcla se agita suavemente durante 1 hora a 22°C y después se introduce en una columna y se lava con Tampón A hasta que la A_{280} vuelve a la referencia La GP y otras proteínas se eluyen de la columna con Tris-HCl 25 mM, DTT 0,2 mM y adenosina-5'-monofosfato (AMP) 10 mM a pH 7,3 (Tampón B) Las fracciones que contienen GP se reúnen

217
~~274~~

después de la identificación, determinando la actividad enzimática descrita mas adelante, y visualizando la banda proteica de GP de alrededor de 97 kdaltons M, mediante electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico (PAGE-SDS) seguido de tinción con plata (2D-silver Stain II "Daiichi Kit", Daiichi Pure Chemicals Co , LTD , Tokyo, Japón) y después se reúnen La GP reunida se dializa en β -glicerofosfato 25 mM, DTT 0,2 mM, EDTA 0,3 mM, NaCl 200 mM, tampón pH 7,0 (Tampón C) y se almacena en hielo hasta su uso

Antes del uso de la enzima GP, la enzima se convierte desde la forma inactiva que se expresa en la cepa XL-1 Blue de *E coli* (denominada GPb) (Stratagene Cloning Systems, La Jolla, California), en la forma activa (denominada GPa) por el procedimiento descrito en la sección (A) Activación de la GP, mostrada más adelante

Purificación de la Glucógeno Fosforilasa Expresada en Células Sf9

Las células Sf9 de los sedimentos descritos anteriormente se resuspenden en β -glicerofosfato 25 mM (pH 7,0) con DTT 0,2 mM y $MgCl_2$ 1 mM, más los siguientes inhibidores de proteasa

0,7 μ g/ml	Pepstatina A
0,5 μ g/ml	Leupeptina
0,2 mM	fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF),

218
X
C

y

0,5 mM

EDTA

se lisan por pre-tratamiento con 3 μ g/ml de DNAasa seguido de sonicación en lotes, 3 veces durante 1 minuto cada vez en hielo, usando un fragmentador de células ultrasónico Branson Modelo 450 (Branson Sonic Power Co Danbury CT)

Los lisados de células Sf9 después se retiran por centrifugación a 35 000 X g durante 1 hora, seguido de filtración a través de filtros de 0,45 μ m La GP en la fracción soluble de los lisados (que se estima que es un 1,5% de la proteína total) se purifica controlando la actividad enzimática (como se describe en la sección Ensayo de Actividad de la GPa, mostrada más adelante) en una serie de etapas cromatográficas detalladas más adelante

Cromatografía de Afinidad en Metal Inmovilizado (IMAC)

La Cromatografía de Afinidad en Metal Inmovilizado se realiza como se describe en la sección anterior La GP reunida y desalinizada después se almacena en hielo hasta que se procesa posteriormente

Activación de la GP

Antes de realizar otra cromatografía, la fracción de la enzima inactiva, según se expresa en las células Sf9 (denominada GPb), se convierte en la forma activa (denominada GPa) por el siguiente procedimiento descrito en la sección (A) Activación de la GP mostrado más

adelante

Cromatografía de Intercambio Aniónico

Después de la activación de la GPb purificada por IMAC a GPa mediante reacción con la fosforilasa quinasa inmovilizada, como se describe más adelante, las fracciones de GPa reunidas se dializan frente a Tris-HCl 25 mM, pH 7,5 que contiene DTT 0,5 mM, EDTA 0,2 mM, fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 1,0 mM, leupeptina 1,0 µg/ml y pepstatina 1,0 µg/ml. La fracción después se introduce en una columna de Cromatografía de Intercambio Aniónico MonoQ (Pharmacia Biotech Inc, Piscataway, New Jersey). La columna se lava con tampón de equilibrio hasta que la A_{280} vuelve a la referencia. Después, la muestra se eluye de la columna con un gradiente lineal de NaCl de 0-0,25 M para eliminar la GP unida y otras proteínas unidas. Las fracciones que contienen GP se eluyen dentro del intervalo de NaCl de 0,1-0,2 M, como se detecta controlando el eluyente con respecto a la absorbancia de los picos de las proteínas a A_{280} . La proteína GP después se identifica visualizando la banda proteica M_r de GP de alrededor de 97 kdaltons por electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilo sulfato sódico (PAGE-SDS), seguida de tinción con plata (2D-silver Stain II "Daichi Kit", Daichi Pure Chemicals Co, LTD, Tokyo, Japón) y después se reúne. La GP reunida se dializa en ácido N,N-bis[2-hidroxietil]-2-

aminoetanosulfónico 25 mM, DTT 1,0 mM, EDTA 0,5 mM, NaCl 5 mM, tampón pH 6,8 y se almacena en hielo hasta su uso

Determinación de la Actividad Enzimática de la GP

A) Activación de la GP Conversión de la GPb en GPa

5 Antes de la determinación de la actividad enzimática de la GP, la enzima se convierte desde la forma inactiva, según se expresa en la cepa XL-1 Blue de *E coli* (denominada GPb) (Stratagene Cloning Systems, La Jolla, California), en la forma activa (denominada GPa) por fosforilación de la GP usando fosforilasa quinasa como se indica a continuación. La fracción de la enzima inactiva según se expresa en células Sf9 (denominada GPb) también se convierte en la forma activa (denominada GPa) por el siguiente procedimiento.

15 Reacción de GP con Fosforilasa Quinasa Inmovilizada

Se inmoviliza fosforilasa quinasa (Sigma Chemical Company, St Louis, MO) en Affi-Gel® 10 (BioRad Corp, Melville, NY) siguiendo las instrucciones del fabricante. En resumen, la enzima fosforilasa quinasa (10 mg) se incuba con perlas de Affi-Gel® lavadas (1 ml) en 2,5 ml de HEPES 100 mM y CaCl₂ 80 mM a pH 7,4, durante 4 horas a 4°C. Las perlas de Affi-Gel® después se lavan una vez con el mismo tampón antes del bloqueo con HEPES 50 mM y éster metílico de glicina 1 M a pH 8,0, durante una hora a temperatura ambiente. El tampón de bloqueo se retira y se reemplaza por

221
221

HEPES 50 mM (pH 7,4), β -mercaptoetanol 1 mM y NaN_3 al 0,2% para su almacenamiento. Antes de su uso para convertir la GPb en GPa, las perlas de Affi-gel® con la fosforilasa quinasa inmovilizada se equilibran lavándolas en el tampón usado para realizar la reacción de la quinasa, que consta de β -glicerofosfato 25 mM, DTT 0,3 mM y EDTA 0,3 mM a pH 7,8 (tampón de ensayo de quinasa).

La GP la inactiva y parcialmente purificada obtenida de la cromatografía en 5'-AMP-Sepharose anterior (procedente de *E. coli*) o la mezcla de GPa y GPb obtenidas de la IMAC anterior (procedentes de células Sf9) se diluye 1:10 con el tampón de ensayo de quinasa y después se mezcla con la enzima fosforilasa quinasa mencionada anteriormente inmovilizada sobre las perlas de Affi-Gel®. Se añade NaATP a una concentración 5 mM y MgCl_2 a una concentración 6 mM. La mezcla resultante se mezcla suavemente a 25°C durante 30-60 minutos. La muestra activada se retira de las perlas y se estima el porcentaje de activación de la GPb por conversión en GPa determinando la actividad enzimática de la GP en presencia y ausencia de AMP 3,3 mM. Después se calcula el porcentaje de actividad enzimática total de la GP debido a la actividad de la enzima GPa (independiente de AMP) como se indica a continuación.

$$\% \text{ de HLGPa total} = \frac{\text{actividad de HLGP} - \text{AMP}}{\text{actividad de HLGP} + \text{AMP}}$$

222
7

De forma alternativa, la conversión de la GPb en GPa puede controlarse mediante enfoque isoeléctrico, basándose en el desplazamiento de la movilidad electroforética que se detecta después de la conversión de la Gpb en GPa. Las muestras de GP se analizan por enfoque isoeléctrico (IEF) utilizando el sistema Pharmacia PfastGel (Pharmacia Biotech Inc, Piscataway, New Jersey), usando geles previamente fundidos (intervalo pI 4-6,5) y el procedimiento recomendado por el fabricante. Después se visualizan las bandas resueltas de GPa y GPb sobre los geles mediante tinción con plata (2D-silver Stain II "Daiichi Kit", Daiichi Pure Chemicals Co, LTD, Tokyo, Japón). La identificación de la GPa y la GPb se realiza mediante comparación con los patrones de GPa y GPb derivados de *E. coli* que se desarrollan en paralelo sobre los mismos geles que las muestras experimentales.

B) Ensayo de Actividad de la GPa

Las actividades de tratamiento de enfermedades descritas en este documento de los compuestos de esta invención, pueden determinarse indirectamente evaluando el efecto de los compuestos de esta invención sobre la actividad de la forma activada de la glucógeno fosforilasa (GPa) por uno de estos dos procedimientos. La actividad de la glucógeno fosforilasa se mide en la dirección de avance controlando la producción de glucosa-1-fosfato a

2234
2

partir de glucógeno, o siguiendo la reacción inversa, midiendo la síntesis de glucógeno a partir de glucosa-1-fosfato por la liberación de fosfato inorgánico. Todas las reacciones se realizan por triplicado en placas de microensayo de 96 pocillos y se mide el cambio de absorbancia debido a la formación del producto de reacción a la longitud de onda especificada más adelante, en un Lector Elisa MCC/340 MKII (Lab Systems, Finlandia) conectado a un Titertech Microplate Stacker (ICN Biomedical Co, Huntsville, Alabama)

Para medir la actividad enzimática de la GPa en la dirección de avance, la producción de glucosa-1-fosfato a partir de glucógeno se controla por el procedimiento general multienzimático acoplado de Pesce et al [Pesce, M A, Bodourian, S H, Harris, R C y Nicholson, J F *Clinical Chemistry* 23 1711-1717 (1977)] modificado como se indica a continuación. Se diluyen de 1 a 100 μ g de GPa, 10 unidades de fosfoglucomutasa y 15 unidades de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Boehringer Mannheim Biochemicals, Indianapolis, IN) hasta 1 ml, en tampón D (pH 7,2, HEPES 50 mM, KCl 100 mM, ácido etilenglicoltetraacético (EGTA) 2,5 mM, $MgCl_2$ 2,5 mM, KH_2PO_4 3,5 mM y ditiotreitól 0,5 mM). Se añaden 20 μ l de esta solución madre a 80 μ l de tampón D que contiene 0,47 mg/ml de glucógeno, glucosa 9,4 mM y 0,63 mM de la forma oxidada del fosfato del dinucleótido

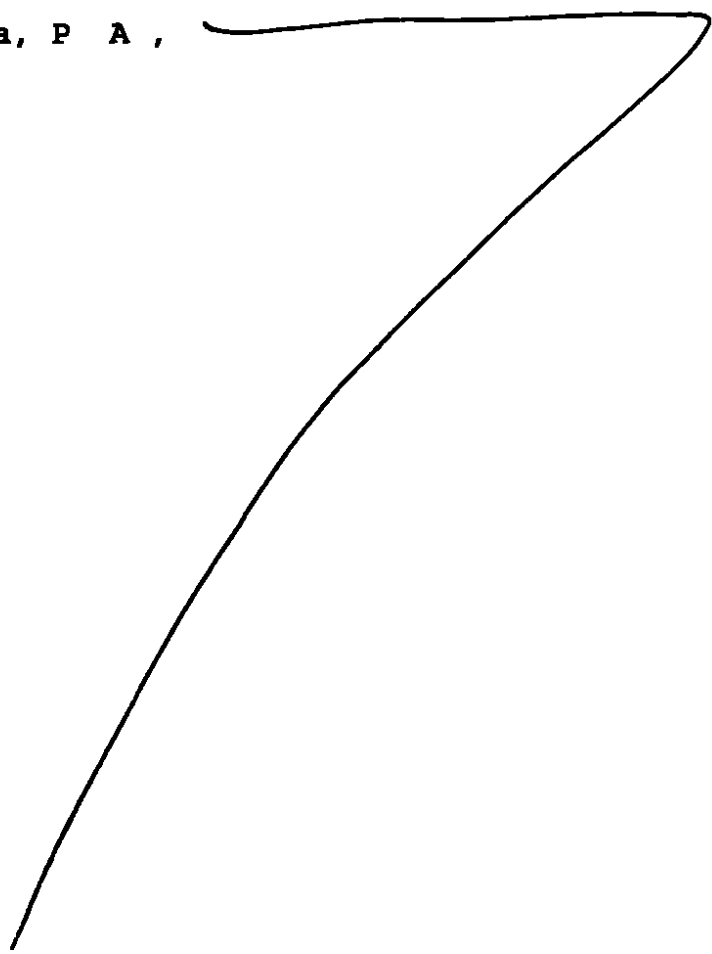
224
226

de nicotinamida y adenina (NADP^+) Los compuestos a ensayar se añaden en forma de 5 μl de solución en dimetilsulfóxido (DMSO) al 14% antes de la adición de las enzimas La proporción basal de actividad enzimática de la GPa en ausencia de inhibidores, por ejemplo, un compuesto de esta invención, se determina añadiendo 5 μl de DMSO al 14% y se obtiene la proporción totalmente inhibida de la actividad enzimática de la GPa añadiendo 20 μl de la sustancia de ensayo de control positivo, cafeína, a 50 mM La reacción se sigue a temperatura ambiente midiendo la conversión de NADP^+ oxidado a NADPH reducido a 340 nm

Para medir la actividad enzimática de la GPa en la dirección inversa, se mide la conversión de glucosa-1-fosfato en glucógeno + fosfato inorgánico por el procedimiento general descrito por Engers et al [Engers, H D , Shechosky, S y Madsen, N B *Can J Biochem* 48 746-754 (1970)], modificado como se indica a continuación se diluyen de 1 a 100 μg de GPa en 1 ml de Tampón E (pH 7,2, HEPES 50 mM, KCl 100 mM, EGTA 2,5 mM, MgCl_2 2,5 mM y ditiotreitol 0,5 mM) Se añaden 20 μl de esta solución madre a 80 μl de Tampón E con 1,25 mg/ml de glucógeno, glucosa 9,4 mM y glucosa-1-fosfato 0,63 mM Los compuestos a ensayar se añaden en forma de 5 μl de solución en DMSO al 14% antes de la adición de la enzima La proporción basal de la actividad enzimática de la GPa en ausencia de

225
226

inhibidores añadidos se determina añadiendo 5 μ l de DMSO
al 14% y la proporción totalmente inhibida de la actividad
enzimática de GP_a se obtiene añadiendo 20 μ l de cafeína 50
mM Esta mezcla se incuba a temperatura ambiente durante
5 1 hora y el fosfato inorgánico liberado de la glucosa-1-
fosfato se mide por el procedimiento general de Lanzetta
et al [Lanzetta, P A ,



227
~~222~~

diabética humana puede demostrarse utilizando un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo

En el estudio, en pacientes tanto masculinos como femeninos de entre 18 y 65 años de edad que mostraron diabetes mellitus tal como se define por los criterios de la Organización Mundial de la Salud (W H O , 1980/85 Technical Reports Series N° 646/727), se ensaya inicialmente la evidencia de actividad cardiaca deteriorada indicativa de la cardiomiopatía diabética

Consiguientemente, se realiza una evaluación de la referencia, ciego sencillo, controlada por placebo sobre pacientes potenciales durante un periodo de cuatro semanas utilizando la determinación de la variabilidad del ritmo cardiaco durante la respiración controlada, y durante un ensayo de Valsalva y la ventriculografía de radionucleidos utilizando una metodología de adquisición multi-entrada (MUGA) (B L Holman, *Heart Disease*, 3ª edición, capítulo 11)

Se realizan las determinaciones de radioventriculograma (RVG) en reposo y durante etapas seleccionadas de ejercicio utilizando un sistema de bicicleta adecuado para su uso durante la ventriculografía. Los indicadores de mayor importancia son los que implican la tasa de llenado y la eyección de sangre del ventrículo izquierdo, el volumen sistólico y diastólico final del

228
D
C

ventrículo izquierdo, el volumen sistólico calculado, la fracción de eyección y la salida cardiaca. La evaluación de los volúmenes ventriculares izquierdos añade una importante información complementaria a la medida de la función sistólica y diastólica. Los volúmenes ventriculares absolutos se calculan según el procedimiento de Massardo, et al, *J Nucl Med*, vol 131, pág 450-456, 1990. Para ser admitido en la fase de doble ciego, cada paciente debe demostrar una tasa de llenado de pico inferior a 3 VDF (volumen diastólico final)/s, una fracción de eyección sistólica en reposo (FE) por debajo del 50% de VDF, o un aumento por debajo de lo normal de la fracción de eyección ventricular izquierda entre el reposo y el nivel máximo de ejercicio. Se observa que estos son los criterios de diagnóstico actuales, que pueden revisarse en el futuro. Se pretende que los presentes procedimientos sigan los criterios de diagnóstico actuales.

El grado de deterioro de la actividad autonómica cardiaca puede mostrarse por una reducción de la variabilidad normal del intervalo R-R del ECG, lo más obviamente, durante la respiración. La desviación estándar del intervalo medio R-R para un periodo de cinco minutos durante respiración tranquila es un procedimiento utilizado habitualmente para determinar la variación R-R, que es principalmente una medida de la actividad del sistema

nervioso parasimpático Véase, por ejemplo, T Roy, et al ,
Am J Med Vol 87, pág 382-388, 1989 El ensayo de
Valsalva (Gorlin, et al , Am J Med , vol 22, pág 197-
203, 1957) es un ensayo cardiovascular que se basa en la
5 evaluación de la respuestas cardiacas durante y después de
un aumento estandarizado de la presión intratorácica
(maniobra de Valsalva) Una proporción Valsalva
anormalmente baja (el ritmo cardiaco más rápido durante la
maniobra de Valsalva dividido entre el ritmo cardiaco más
10 lento después de la maniobra de Valsalva) puede deberse a
un tono parasimpático cardiaco reducido o a un tono
simpático cardiaco o vascular reducido De esta manera,
sirve como ensayo autonómico general

También se realiza un ensayo de esfuerzo con talio con
15 la determinación concomitante de los cambios en el ECG,
para evitar la participación de cualquier paciente que
presente evidencias inequívocas de enfermedad arterial
coronaria Los pacientes potenciales que exhiban dicha
evidencia serán excluidos del estudio

20 La evaluación de la referencia en ciego sencillo y con
placebo es seguida por un periodo de 52 semanas de duración
de doble ciego durante el cual los pacientes se asignan
aleatoriamente a un régimen de tratamiento que consiste en
placebo o en un inhibidor de la glucógeno fosforilasa Se
25 observa que el estudio puede diseñarse para ensayar más de

230
✓
230
✓

una dosis de glucógeno fosforilasa

La evaluación de los puntos finales de actividad cardiaca, tal como se determina por ventriculografía de radionucleidos, se realiza en las semanas 4 y 16 y en la
5 semana 52 del periodo de doble ciego

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5 1 Un procedimiento de tratamiento de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo el procedimiento administrar a un paciente con cardiomiopatía diabética o con riesgo de padecerla, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa

10

2 El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el inhibidor de la glucógeno fosforilasa se selecciona de [(1S)-((R)-hidroxidimetilcarbamoilmetil)-2-feniletil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

folio 136

15 { (1S)-[(R)-hidroximetoximetilcarbamoil]metil}-2-feniletil]amida del ácido 5,6-dicloro-1H-indol-2-carboxílico,

{ (1S)-[(R)-hidroximetoximetilcarbamoil]metil}-2-feniletil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

20 ((1S)-{(R)-hidroximetil[(2-hidroxietil)metilcarbamoil]metil}-2-feniletil)amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

25 [(1S)-bencil-3-((3R,4S)-dihidroxipirrolidin-1-il)-(2R)-hidroximetil-3-oxopropil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,

{(1S)-[(R)-hidroximetilpiridin-2-ilcarbamoil]metil}-
2-feniletil}amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico,
o

5 ((1S)-{(R)-hidroximetil-(2-piridin-2-
iletil)carbamoil}metil)-2-feniletil}amida del ácido 5-
cloro-1H-indol-2-carboxílico, o una sal o un profármaco
farmacéuticamente aceptable de éstos, o una sal de un
profármaco

10 3 Un procedimiento de tratamiento de la cardiomiopatía
diabética, comprendiendo el procedimiento administrar a un
paciente 1) con diabetes y 2) con enfermedad
cardiovascular, enfermedad cardíaca isquémica,
insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca
15 congestiva pero sin arteriosclerosis coronaria,
hipertensión, anormalidades de la presión sanguínea
diastólica, complicaciones diabéticas microvasculares,
función ventricular izquierda anormal, fibrosis de
miocardio, función cardíaca anormal, congestión pulmonar,
20 enfermedad de los vasos pequeños, enfermedad de los vasos
pequeños sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica o
estrechamiento luminal, coagulopatía, contusión cardíaca
o habiendo padecido o con riesgo de padecer un infarto de
miocardio, una cantidad terapéuticamente eficaz de un
25 inhibidor de la glucógeno fosforilasa

4 Un procedimiento de prevención o la reducción del daño
al miocardio, comprendiendo el procedimiento administrar
a un paciente diabético que tiene riesgo de padecer
isquemia de miocardio y reperfusión una cantidad
5 terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno
fosforilasa

5 El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el
paciente diabético tiene riesgo de padecer isquemia de
10 miocardio y reperfusión como resultado de haber sido
sometido a una angioplastia de balón

6 El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el
paciente diabético tiene riesgo de padecer isquemia de
15 miocardio y reperfusión como resultado de haber sido
sometido a cirugía de derivación

7 El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el
paciente diabético tiene riesgo de padecer isquemia de
20 miocardio y reperfusión como resultado de haber sido
sometido a cirugía mayor no cardíaca

8 Un procedimiento de prevención o de retraso del
comienzo de una cardiomiopatía diabética, comprendiendo el
25 procedimiento administrar a un paciente a quien se lo ha

diagnosticado recientemente una diabetes una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa

- 5 9 Un procedimiento de tratamiento de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo el procedimiento administrar a un paciente con cardiomiopatía diabética o con riesgo de padecerla, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa en combinación con
- 10 un compuesto adicional, siendo el compuesto adicional útil para tratar diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad cardiaca isquémica, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, anormalidades de la presión sanguínea diastólica, complicaciones diabéticas microvasculares,
- 15 función ventricular izquierda anormal, fibrosis de miocardio, función cardiaca anormal, congestión pulmonar, enfermedad de los vasos pequeños, coagulopatía, contusión cardiaca o infarto de miocardio
- 20 10 El procedimiento según la reivindicación 9, en el que el compuesto adicional se selecciona de insulina y análogos de insulina biguanidas, antagonistas de α -2 e imidazolinas, glitazonas, agonistas de PPAR-gamma, inhibidores de la oxidación de ácidos grasos, inhibidores
- 25 de la α -glucosidasa, β -agonistas, inhibidores de

fosfodiesterasas, agentes reductores de lípidos, agentes
antiobesidad, complejos de vanadato, vanadio y
peroxovanadio, antagonistas de la amilina, antagonistas del
glucagón, inhibidores de la gluconeogénesis, análogos y
5 antagonistas de la somatostatina o agentes antilipolíticos

11 El procedimiento de la reivindicación 9, en el que se
selecciona un compuesto adicional de un inhibidor de la
aldosa reductasa, un inhibidor de la sorbitol
10 deshidrogenasa, un antagonista del receptor de
glucocorticoides, un inhibidor del NHE-1 o un tiromimético

236
1967Resumen

La presente invención proporciona procedimientos de tratamiento de la cardiomiopatía diabética, procedimientos que comprenden administrar a un paciente con cardiomiopatía diabética o con riesgo de padecerla una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa. La presente invención proporciona también procedimientos de tratamiento de la cardiomiopatía diabética, comprendiendo los procedimientos administrar a un paciente 1) con diabetes y 2) con enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca congestiva pero sin arteriosclerosis coronaria, hipertensión, anormalidades de la presión sanguínea diastólica, complicaciones diabéticas microvasculares, función ventricular izquierda anormal, fibrosis de miocardio, función cardíaca anormal, congestión pulmonar, enfermedad de los vasos pequeños, enfermedad de los vasos pequeños sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica o estrechamiento luminal, coagulopatía, contusión cardíaca o habiendo padecido o con riesgo de padecer un infarto de miocardio, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la glucógeno fosforilasa.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD [☐]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☐]
- Descripción de la invención [☐]
- Dibujos de ser estos pertinentes [☐]
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas [☐]

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA [☐]

DISEÑO INDUSTRIAL [☐]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☐]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [☐]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

ESQUEMA DE TRAZADO [☐]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado [☐]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☐]
- Representación gráfica del esquema de trazado [☐]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [☐]

COMPLETA [☐]

INCOMPLETA [☐]

ser
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador 334 12 21-2-3-4
Fax 281 31 25 e-mail: info@pic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

2020
Bogotá, D C

Doctor
CARLOS R. OLARTE
Apoderado sustituto

REFERENCIA	Radicación No	00-97924
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No	0749
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina se le comunica que

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art 26-k, Dec 486/2000)

- Debe indicarse el domicilio del inventor (Art. 27-e, D 486/00)

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No 210 del 15 de enero del 2001

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 MAR. 2001

202027/202022

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 382 2695
E-mail Info@sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

287 239

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, D C , Agosto 16 de 2006

Abogado

ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

ASUNTO	Radicación No	00 097 924
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No	9774
	Folios	0

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico

Título de la solicitud "Procedimientos de tratamiento de cardiomiopatía utilizando Inhibidores de la Glucógeno Fosforilasa"

1 Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 99 - 232 y el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 233 - 237 de la solicitud

2 Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en

Las reivindicaciones 1 - 11 se refieren al tratamiento que consiste en administrar Inhibidores de la Glucógeno Fosforilasa

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de un tratamiento de la cardiomiopatía diabética

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un tratamiento que consiste en administrar Inhibidores de la Glucógeno Fosforilasa

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC A 61 K 31/40, C 07 D 401/12

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos US 60 177 770 de enero 24 de 2000, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido

3 Excepciones a la Patentabilidad

El artículo 20 de la Decisión 486 establece *"No serán patentables d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales"*

Las reivindicaciones 1 – 11 se refieren al tratamiento que consiste en administrar Inhibidores de la Glucógeno Fosforilasa

Se observa que el método de tratamiento de las reivindicaciones 1 - 11 que comprende administrar Inhibidores de la Glucógeno Fosforilasa, no es patentable de acuerdo con la norma citada, que especifica que *los métodos terapéuticos para el tratamiento humano o animal* no son patentables

En conclusión, el método de tratamiento de las reivindicaciones 8 - 9, que comprende administrar Inhibidores de la Glucógeno Fosforilasa, no es patentable de acuerdo con el Art 20, literal d), de la decisión 486

4 Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida"*

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40"

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente con base en la cual se solicita prioridad es enero 24 de 2000, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud

No	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO9639384	SUBSTITUTED N-(INDOLE-2-CARBONYL)-GLYCINAMIDES AND DERIVATIVES AS GLYCOGEN PHOSPHORYLASE INHIBITORS	Dic 12 1996
D2	WO9639385	SUBSTITUTED N-(INDOLE-2-CARBONYL-) AMIDES AND DERIVATIVES AS GLYCOGEN PHOSPHORYLASE INHIBITORS	Dic 12, 1996

5 Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el

cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio

Evaluación de la Novedad

El Art 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o, en su caso, de la prioridad reconocida"*

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el Art 40"

Las reivindicaciones 1 – 11 mencionan Inhibidores de la Glucógeno Fosforilasa

D1 enseña (ver folios 259 - 263) Inhibidores de la Glucógeno Fosforilasa

D2 enseña (ver folios 264 - 266) Inhibidores de la Glucógeno Fosforilasa

Se observa que los Inhibidores de la Glucógeno Fosforilasa mencionados en las reivindicaciones 1 -11 ya eran conocidos en D1 y D2, p ej folios 259 y 265 mencionan que estos compuestos son útiles para tratamiento de diabetes e isquemia miocárdica, de la misma manera, el folio 266 menciona compuestos tales como [(1S)-((R)-hidroxi dimetil carbamoil metil)-2-fenil etil]amida del ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico. Por lo cual no pueden considerarse nuevos

Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*

Las reivindicaciones 1 – 11 mencionan Inhibidores de la Glucógeno Fosforilasa

D1 enseña (ver folios 259 - 263) Inhibidores de la Glucógeno Fosforilasa

D2 enseña (ver folios 264 - 266) Inhibidores de la Glucógeno Fosforilasa

Se observa que

- (a) debido a que los Inhibidores de la Glucógeno Fosforilasa mencionados en las reivindicaciones 1 -11 ya eran conocidos en D1 y D2, eran conocidos en las anterioridades, una persona de habilidades ordinarias en el arte adaptaría fácilmente estos compuestos a los fines reivindicados,
- (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a los Inhibidores de la Glucógeno Fosforilasa mencionados en las reivindicaciones 1 -11, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, así que son obvios para una persona versada en la materia,
- (c) el problema planteado en esta solicitud que era la necesidad de un tratamiento de la cardiomiopatía diabética, se resuelve proporcionando un

tratamiento que consiste en administrar Inhibidores de la Glucógeno Fosforilasa, es decir de la misma manera como se resolvía en las antenondades,

- (d) el resultado obtenido es decir un tratamiento de la cardiomiopatía diabética que consiste en administrar Inhibidores de la Glucógeno Fosforilasa no es inesperado
- (e) no parece haberse superado un prejuicio técnico anterior, con los Inhibidores de la Glucógeno Fosforilasa, ni con el tratamiento de la cardiomiopatía diabética que consiste en administrarlos de manera que el objeto reivindicado no tiene nivel inventivo

6 Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9639384	1 - 11	Novedad y Nivel inventivo
D2	WO9639385	1 - 11	Novedad y Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No 10 de 2001


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
31 AÑO 2006

CONCEPTO TÉCNICO No 1338	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007
-----------------------------	-------------------------------------

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN 0-87924

EDICTO No 628

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER

243

Que esta Superintendencia profirió Resolución No 35008 de 20-DIC-2006 Que el contenido de la parte resolutive es como sigue El Superintendente de Industria y Comercio

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "PROCEDIMIENTOS DE TRATAMIENTO DE CARDIOMIOPATIA UTILIZANDO INHIBIDORES DE LA GLUCOGENO FOSFORILASA

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Álvaro Correa Ordoñez, o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderado de Pfizer Products Inc. entregándole copia de la misma advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D C a los 20 DIC. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO


JAIME RIVAS ESCOBAR

Para notificar a los interesados se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8 00 a m de hoy

Secretaría General Ad-Hoc 11 ENE-2007
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No 628

Este edicto se desfija hoy 24-ENE-2007 a las 4 30 p m