

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 018 732**

51 Int. Cl.:

C07D 285/08 (2006.01)

C07F 9/09 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2021** **PCT/GB2021/052535**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2022** **WO22069894**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2021** **E 21816508 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2025** **EP 4222147**

54 Título: **Derivados de tiadiazolona y su uso como agonistas de AMPK para el tratamiento de la diabetes y trastornos relacionados**

30 Prioridad:

01.10.2020 GB 202015585

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

19.05.2025

73 Titular/es:

BETAGENON AB (100.00%)
Thulegatan 1A
90326 Umeå, SE

72 Inventor/es:

EDLUND, THOMAS y
WESTMAN, JACOB

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

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

ES 3 018 732 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de tiadiazolona y su uso como agonistas de AMPK para el tratamiento de la diabetes y trastornos relacionados

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos y al uso de tales compuestos en medicina. En particular, la presente invención se refiere a compuestos que son útiles en el tratamiento de un trastorno o afección mejorados por la activación de la proteína quinasa activada por AMP.

Antecedentes de la invención

La proteína quinasa activada por AMP (AMPK, por sus siglas en inglés) es una enzima proteína quinasa que consta de tres subunidades de proteína y se activa mediante hormonas, citocinas, ejercicio y estreses que disminuyen el estado de energía celular (por ejemplo, privación de glucosa). La activación de AMPK aumenta los procesos que generan adenosina 5'-trifosfato (ATP) (por ejemplo, oxidación de ácidos grasos) y restringe otros, tales como la síntesis de ácidos grasos, glicerolípidos y proteínas que consumen ATP, pero que no son sumamente necesarios para la supervivencia. Por el contrario, cuando las células se presentan con un exceso sostenido de glucosa, la actividad de AMPK disminuye y la síntesis de ácidos grasos, de glicerolípidos y de proteínas, se potencia. AMPK, por tanto, es una enzima proteína quinasa que juega un papel importante en la homeostasis de la energía celular. Por tanto, la activación de AMPK va unida a efectos reductores de glucosa y desencadena varios otros efectos biológicos, incluyendo la inhibición de la síntesis de colesterol, la lipogénesis, la síntesis de triglicéridos y la reducción de la hiperinsulinemia.

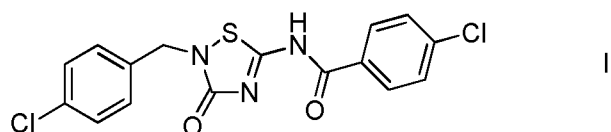
Dado lo anterior, la AMPK es una diana preferida para el tratamiento del síndrome metabólico y especialmente de la diabetes tipo 2. La AMPK también está involucrada en una serie de rutas que son importantes para muchas enfermedades diferentes (por ejemplo, la AMPK también está implicada en una serie de rutas que son importantes en los trastornos del SNC, fibrosis, osteoporosis, insuficiencia cardíaca y disfunción sexual).

La AMPK también está implicada en una serie de rutas que son importantes en el cáncer. Varios supresores tumorales son parte de la ruta de la AMPK. La AMPK actúa como un regulador negativo de la ruta de TOR (mTOR) y de EF2 de mamíferos, que son reguladores clave del crecimiento y la proliferación celular. Por tanto, la disregulación puede estar unida a enfermedades tales como el cáncer (así como a la diabetes). Por tanto, los activadores de AMPK pueden ser de utilidad como fármacos anticancerosos.

Se ha demostrado que los fármacos activadores de AMPK (por ejemplo, metformina y 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida (es decir, el compuesto de fórmula II, a continuación)) son eficaces para tratar el dolor. Das y colaboradores informan de que, después de una punción de disco lumbar, el tratamiento posterior a la lesión en ratones con fármacos activadores de AMPK reduce la hipersensibilidad mecánica (Das V, *et al.* Reg Anesth Pain Med 2019;0:1–5. doi:10.1136/rapm-2019-100839). De manera similar, Das y colaboradores también informan de que el tratamiento temprano con fármacos activadores de AMPK reduce la hipersensibilidad mecánica en un modelo de dolor posoperatorio en ratones (Das V, *et al.* Reg Anesth Pain Med 2019;0:1–6. doi:10.1136/rapm-2019-100651). Estos fármacos también normalizan la ruta de la AMPK en el ganglio de la raíz dorsal. Por tanto, los activadores de AMPK pueden usarse en el tratamiento del dolor, particularmente, del dolor postoperatorio.

También se ha demostrado que la esteatosis hepática puede estar regulada por AMPK (Zhao *et al.* J. Biol. Chem. 2020 295: 12279– 12289). La activación de AMPK inhibe la lipogénesis *de novo*, al tiempo que promueve la oxidación de ácidos grasos (β -oxidación) en el hígado. La activación de AMPK también reduce la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo y previene la esteatosis hepática. Se ha informado de que la activación farmacológica de AMPK en el hígado promueve efectos beneficiosos en múltiples aspectos de la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA). Por ejemplo, se descubrió que la activación de AMPK mejora la esteatohepatitis no alcohólica (ENA) en modelos animales tanto murinos como de simios. Por consiguiente, los activadores de AMPK pueden ser útiles en el tratamiento de EHNA y de ENA.

Un ejemplo de un activador de AMPK es 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida (es decir, el compuesto de fórmula II), que se desveló por primera vez en el documento WO 2011/004162.



Como agonista de AMPK (es decir, un activador de AMPK), el compuesto de fórmula II es útil en el tratamiento de trastornos o afecciones que mejoran mediante la activación de AMPK. Tales compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (como la insuficiencia cardíaca), enfermedad renal diabética, diabetes

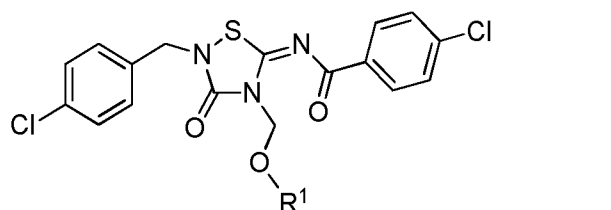
tipo 2, resistencia a la insulina, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, dolor, adicción a opioides, obesidad, cáncer, inflamación (incluyendo enfermedades inflamatorias crónicas), enfermedades autoinmunitarias, osteoporosis y enfermedades intestinales.

Aunque se conocen varios activadores de AMPK, todavía existe la necesidad de desarrollar compuestos novedosos para el tratamiento de un trastorno o afección mejorado por la activación de AMPK. Los inventores ahora han encontrado nuevos compuestos que se metabolizan *in vivo* para formar un activador de AMPK conocido, con una mejora sorprendente de la biodisponibilidad del activador de AMPK. También se descubrió que dichos compuestos activan la AMPK.

La enumeración o análisis de un documento aparentemente publicado previamente en la presente memoria descriptiva no debe considerarse necesariamente un reconocimiento de que el documento forme parte del estado de la técnica o de que sea del conocimiento común general.

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I



en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-C₂H₄-CO₂H y -PO₃H₂, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

A estos compuestos, incluyendo las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, se puede hacer referencia en el presente documento como los "compuestos de la invención".

Se ha encontrado que los compuestos de la invención se metabolizan *in vivo* para formar 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il] benzamida (denominado en este documento como un compuesto de fórmula II) que se conoce por ser un activador de AMPK. En este sentido, los compuestos de la invención pueden considerarse profármacos de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales básicas. Tales sales pueden formarse mediante medios convencionales, por ejemplo, por reacción de una forma libre de ácido o de fosfato de un compuesto de la invención con uno o más equivalentes de una base adecuada, opcionalmente en un disolvente o en un medio en el que la sal sea insoluble, seguido de la eliminación de dicho disolvente o de dicho medio, usando técnicas estándar (por ejemplo, al vacío, por liofilización o por filtración). Las sales pueden prepararse usando técnicas conocidas por los expertos en la materia, tal como intercambiando un contraión de un compuesto de la invención en forma de sal con otro contraión, por ejemplo, utilizando una resina de intercambio iónico adecuada.

Las sales farmacéuticamente aceptables de utilidad potencial incluyen las discutidas en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977), de Berge *et al.* En algunas realizaciones, las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y/o la purificación final para un compuesto de la invención o por separado mediante la reacción de la función libre de ácido con una base inorgánica u orgánica adecuada. Los contraiones adecuados para dichas sales incluyen, pero sin limitación, metales, tales como sodio, potasio y calcio o aminas, tales como trietilamonio y lisina. Las sales de adición farmacéuticamente aceptables particulares que pueden mencionarse incluyen sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales de amonio cuaternario del compuesto de fórmula I.

Los "metales alcalinos" son metales que se encuentran, junto con el hidrógeno, en el grupo I de la tabla periódica, sobre todo litio, sodio, potasio, rubidio y cesio. Por tanto, se entenderá que una "sal de metal alcalino" es un compuesto químico que consiste en un conjunto de uno o más cationes de metales alcalinos y uno o más aniones asociados.

Los "metales alcalinotérreos" son metales que se encuentran en el grupo II de la tabla periódica, sobre todo magnesio, calcio, estroncio y bario. Por tanto, se entenderá que una "sal de metal alcalinotérreo" es un compuesto químico que consiste en un conjunto de uno o más cationes de metales alcalinotérreos y uno o más aniones asociados.

Los cationes de "amonio cuaternario" son iones cargados positivamente de la estructura [NR₄]⁺, donde cada R puede representar independientemente H, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆, un grupo alquinilo C₂₋₆ o un grupo arilo. Como alternativa, un catión de "amonio cuaternario" es una forma catiónica (particularmente una forma protonada) de un aminoácido, tal como un aminoácido que lleva una cadena lateral cargada positivamente (por

ejemplo, lisina, histidina o arginina). Por tanto, se entenderá que una "sal de amonio cuaternario" es un compuesto químico que consiste en un conjunto de uno o más cationes de amonio cuaternario y uno o más aniones asociados.

Salvo que se indique lo contrario, los grupos alquilo definidos en el presente documento pueden ser de cadena lineal o cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de dos o tres, según corresponda) de átomos de carbono, pueden ser de cadena ramificada y/o cíclicos (formando así un grupo cicloalquilo). Cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro) de átomos de carbono, tales grupos también pueden ser parcialmente cíclicos (formando así un grupo cicloalquilo parcial). Por ejemplo, los grupos cicloalquilo que se pueden mencionar incluyen ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. De manera similar, los grupos alquilo parcialmente cíclicos (que también pueden denominarse grupos "parcialmente de cicloalquilo") que pueden mencionarse incluyen ciclopropilmetilo.

Salvo que se indique lo contrario, los grupos alqueno definidos en el presente documento pueden ser de cadena lineal o cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de dos o tres) de átomos de carbono, pueden ser de cadena ramificada. Para disipar cualquier duda, los grupos alqueno particulares que pueden mencionarse incluyen grupos alqueno de cadena lineal (es decir, no ramificados).

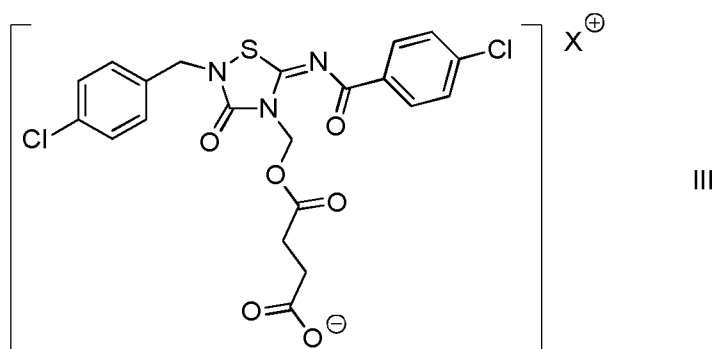
Salvo que se indique lo contrario, los grupos alquino definidos en el presente documento pueden ser de cadena lineal o cuando hay un número suficiente (es decir, un mínimo de dos o tres, según corresponda) de átomos de carbono, pueden ser de cadena ramificada. Para disipar cualquier duda, los grupos alquino particulares que pueden mencionarse incluyen grupos alquino de cadena lineal (es decir, no ramificados).

Para disipar cualquier duda, salvo que se indique lo contrario, los grupos denominados en el presente documento como "alquilo", "alqueno" y/o "alquino" se entenderá que se refieren al mayor grado de insaturación en un enlace presente en tales grupos. Por ejemplo, un grupo tal que tiene un doble enlace carbono-carbono y en el mismo grupo, un triple enlace carbono-carbono se denominará "alquino".

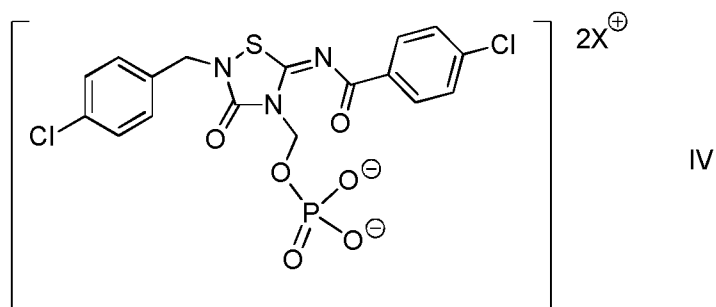
Como puede utilizarse en el presente documento, el término arilo puede referirse a grupos aromáticos. Tales grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y cuando sean bicíclicos, pueden ser total o parcialmente aromáticos. Los grupos arilo que pueden mencionarse incluyen grupos arilo C₆₋₁₀, particularmente fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indanilo y similares (por ejemplo, fenilo y naftilo). Para disipar cualquier duda, el punto de unión de los sustituyentes en los grupos arilo puede ser a través cualquier átomo del sistema de anillos.

Por consiguiente, una "sal de metal alcalino", "sal de metal alcalinotérreo" o "sal de amonio cuaternario" de un compuesto de fórmula I se refiere a un compuesto que comprende uno o más cationes de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos o de amonio cuaternario (por ejemplo, litio, magnesio, calcio, amonio, tetrametilamonio y particularmente, sodio y potasio) y uno o más aniones de un compuesto de fórmula I.

En particular, las sales de metales alcalinos, de metales alcalinotérreos y de amonio cuaternario de un compuesto de fórmula I que pueden mencionarse incluyen los compuestos de fórmula III,



y de fórmula IV,



en donde X^+ representa un catión de metal alcalino, de metal alcalinotérreo o de amonio cuaternario (por ejemplo, litio, magnesio, calcio, amonio, tetrametilamonio y particularmente, sodio y potasio), realizándose los ajustes estequiométricos adecuados en vista de las cargas de los iones.

El experto en la materia reconocerá que, cuando se disuelve en un disolvente adecuado (por ejemplo, agua), la sal farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, sal de metal alcalino, sal de metal alcalinotérreo o sal de amonio cuaternario) del compuesto de fórmula I puede disociarse en sus componentes aniónico y catiónico.

Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula I se pueden preparar de acuerdo con técnicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I puede hacerse reaccionar con el hidróxido de metal alcalino adecuado o con un compuesto de base de metal alcalino alternativo. También pueden usarse técnicas de cambio de sales para convertir una sal en otra sal.

En realizaciones particulares, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio o de potasio del compuesto de fórmula I. Preferentemente, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de sodio.

Los compuestos desvelados en el presente documento pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua y etanol y se pretende que la invención abarque formas tanto solvatadas como no solvatadas de los compuestos de la invención.

El término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto y un disolvente. Tales disolventes, para el fin de la invención no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. Entre los ejemplos de disolventes adecuados se incluyen, pero sin limitación, agua, metanol, etanol y ácido acético. Los solvatos en los que el agua es la molécula disolvente se denominan normalmente hidratos. Los hidratos incluyen composiciones que contienen cantidades estequiométricas de agua, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua.

Los compuestos de fórmula I contienen dobles enlaces y por tanto, pueden existir como isómeros geométricos *E* (*entgegen*) y *Z* (*zusammen*) sobre cada doble enlace individual. Todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula I pueden existir como regioisómeros y también pueden mostrar tautomerismo. Todas las formas tautoméricas y las mezclas de las mismas están incluidas dentro del alcance de la invención.

La presente invención incluye también compuestos marcados isotópicamente de fórmula I que son idénticos a los indicados en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplaza(n) por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o del número másico normalmente encontrado en la naturaleza (o del más abundante encontrado en la naturaleza). Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular según se especifican en el presente documento se incluyen dentro del ámbito de la invención. Por tanto, los compuestos de fórmula I también incluyen compuestos deuterados, es decir, compuestos de fórmula I en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por el isótopo de hidrógeno deuterio.

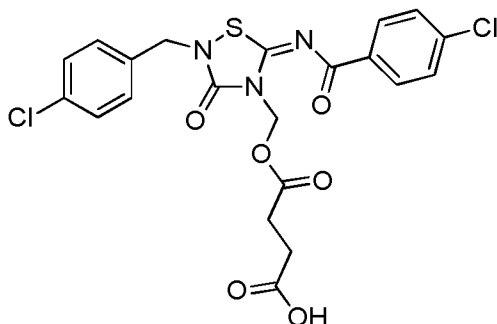
A lo largo de la presente memoria descriptiva, las estructuras pueden presentarse o no con nombres químicos. Cuando surja cualquier duda en cuanto a la nomenclatura, prevalece la estructura. Cuando es posible que el compuesto exista como un tautómero (por ejemplo, en una forma de resonancia alternativa), la estructura descrita representa una de las posibles formas tautoméricas, en donde las formas tautoméricas reales observadas pueden variar dependiendo de factores ambientales, tales como disolvente, temperatura o pH. Todas las formas tautoméricas (y de resonancia) y mezclas de las mismas están incluidas dentro del alcance de la invención.

Salvo que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tendrán su significado común como se entiende por un experto habitual en la materia a la que pertenece esta invención.

Para disipar cualquier duda, el experto en la materia comprenderá que las referencias en el presente documento a aspectos particulares de la invención (tal como el primer aspecto de la invención) incluirán referencias a todas las

realizaciones y características particulares de las mismas, cuyas realizaciones y características particulares pueden tomarse en combinación para formar realizaciones y características adicionales de la invención.

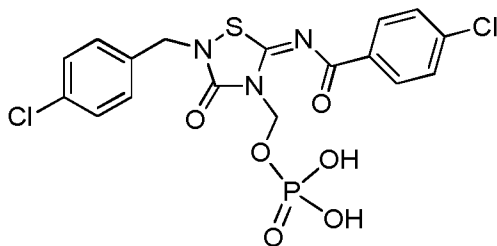
En realizaciones particulares, el compuesto de fórmula I es el Compuesto 3:



Compuesto 3,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto 3 se conoce como ácido 4-((5Z)-5-[(4-clorobenzoyl)imino]-2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-4-il)metoxi)-4-oxobutanoico. En una realización adicional, el compuesto de la invención es una sal de sodio del Compuesto 3.

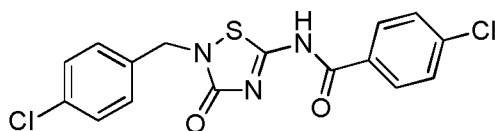
En otras realizaciones, el compuesto de fórmula I es el Compuesto 5A:



Compuesto 5A,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. El Compuesto 5A se conoce como ácido {(5Z)-5-[(4-clorobenzoyl)imino]-2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-4-il}metilfosfórico. En una realización adicional, el compuesto de la invención es una sal de sodio del Compuesto 5A, particularmente {(5Z)-5-[(4-clorobenzoyl)imino]-2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-4-il}metilfosfato de disodio (denominado en el presente documento como "Compuesto 5").

Los compuestos de la invención pueden considerarse profármacos de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida, dado que se ha encontrado que se descomponen *in vivo* para formar dicho compuesto. La 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida puede representarse como el compuesto de fórmula II



II

El término "profármaco" se refiere a un compuesto que, tras la administración oral o parenteral, se metaboliza *in vivo* para producir un compuesto farmacológicamente activo en una cantidad detectable experimentalmente y dentro de un tiempo predeterminado (por ejemplo, dentro de un intervalo de dosificación de entre 6 y 24 horas (es decir, una a cuatro veces al día)). Para disipar cualquier duda, el término administración "parenteral" incluye todas las formas de administración distintas de la administración oral. Puede encontrarse información general sobre profármacos en Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" págs. 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985), por ejemplo.

Se ha encontrado que la administración de los compuestos de la invención sorprendentemente dio como resultado un aumento significativo en la biodisponibilidad y exposición sistémica de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida, en comparación con la biodisponibilidad y la exposición sistémica observadas tras la administración de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida.

La biodisponibilidad de un fármaco es la cantidad de una dosis administrada que llega a la circulación sistémica en esa forma de fármaco. Es importante una biodisponibilidad suficiente para lograr una concentración terapéuticamente activa en el sitio de acción. Se puede demostrar una mejora (es decir, un aumento) en la biodisponibilidad midiendo la $C_{\text{máx}}$ o el área bajo la curva (AUC) en la sangre de un sujeto tras la administración del compuesto (o formulación farmacéutica del mismo) a ese sujeto. Los compuestos y formulaciones de la invención son útiles en las terapias descritas en el presente documento en un sujeto que necesite dicha terapia. Los sujetos que se pueden mencionar incluyen animales, tal como mamíferos. Los mamíferos particulares que podrían mencionarse incluyen, por ejemplo, primates (por ejemplo, seres humanos, de sexo masculino o femenino), vacas, caballos, perros y gatos. Preferentemente, el sujeto es un ser humano.

Los términos " $C_{\text{máx}}$ " y "AUC" se entenderán bien por el experto en la materia para referirse, en el presente contexto, a la concentración plasmática máxima de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida después de la administración (por ejemplo, a un sujeto humano) y a la integral de la curva de concentración/tiempo para esa sustancia tras la administración del compuesto de la invención (o formulación del mismo), respectivamente.

Se ha encontrado que la administración de un compuesto de la invención dio como resultado una biodisponibilidad particularmente mejorada de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida *in vivo*, como se demuestra mediante los datos en los ejemplos. Estos datos muestran que la exposición plasmática de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida aumenta cuando dicho compuesto se administra a un sujeto mamífero en comparación con la exposición plasmática observada tras la administración de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida.

Por tanto, la administración de los compuestos de la invención es capaz de aumentar la biodisponibilidad de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida en comparación con la administración de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida. En este contexto, la expresión "aumento de la biodisponibilidad" significa que la administración del compuesto de la invención da como resultado una mayor fracción sistémicamente disponible de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida *in vivo* en comparación con la administración de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida. El aumento de la fracción sistémicamente disponible de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida puede ser de al menos aproximadamente un 10 %, (al menos) aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 30 %, aproximadamente un 40 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 100 % (es decir, 2 veces), aproximadamente un 150 %, aproximadamente un 200 % (es decir, 3 veces), aproximadamente un 250 %, aproximadamente un 300 % (es decir, 4 veces), aproximadamente un 350 % o aproximadamente un 400 % (es decir, 5 veces).

La mejora de la biodisponibilidad proporcionada por los compuestos de la invención puede demostrarse utilizando métodos adecuados conocidos en la técnica. Por ejemplo, la mejora en la biodisponibilidad puede demostrarse comparando los datos farmacocinéticos (por ejemplo, datos de AUC) de un sujeto al que se le ha administrado un compuesto de la invención con los datos correspondientes de un sujeto al que se le ha administrado 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida.

Como se indica mediante los ejemplos, los compuestos de la invención tienen una estabilidad comparable a la 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida en soluciones levemente básicas (por ejemplo, a pH 7,4). Por tanto, los compuestos de la invención son adecuados para que sean preparados en formulaciones farmacéuticas para administración a pacientes. Sin embargo, tanto los compuestos de la invención como el Compuesto de fórmula II muestran una estabilidad reducida en condiciones ácidas, por lo que es probable que se descompongan en el entorno del estómago, a menos que se proporcione una protección adecuada para las formulaciones administradas por vía oral.

También se ha encontrado que los compuestos de la invención son sorprendentemente eficaces en la activación de AMPK, como se demuestra mediante los datos en los ejemplos. Como activadores de AMPK (es decir, agonistas de AMPK), los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos o afecciones que mejoran mediante la activación de AMPK. Por tanto, tales compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de las enfermedades particulares descritas en el presente documento.

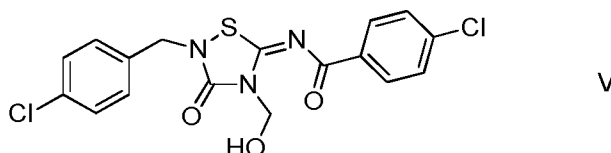
Los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida. La 4-Cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida puede prepararse, a su vez, de acuerdo con técnicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida puede prepararse de acuerdo con las técnicas descritas en la solicitud de patente internacional WO 2011/004162.

Los compuestos de la invención, como se describe en el presente documento, se pueden preparar de acuerdo con técnicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica, tales como las descritas en los ejemplos proporcionados a continuación.

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse por analogía con los procesos conocidos en la bibliografía o por procedimientos sintéticos convencionales, de acuerdo con las técnicas convencionales, a partir de materiales de partida disponibles, usando reactivos y condiciones de reacción adecuados. En este sentido, el experto en la materia puede consultar, entre otros, "Comprehensive Organic Synthesis" de B. M. Trost e I. Fleming, Pergamon Press, 1991.

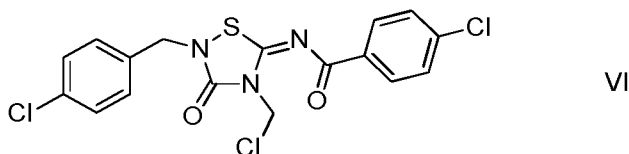
Por ejemplo, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la invención como se ha definido anteriormente, proceso que comprende:

(i) reacción de un compuesto de fórmula V,



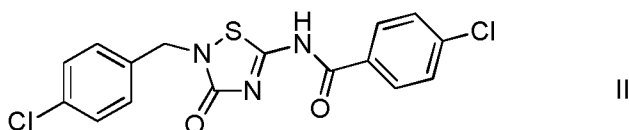
con un ácido o anhídrido de ácido adecuado (por ejemplo, anhídrido succínico) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina) y un disolvente adecuado (por ejemplo, tetrahidrofurano), de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la materia; o

(ii) reacción de un compuesto de fórmula VI,



con un ácido adecuado o una sal de ácido adecuada (por ejemplo, ácido fosfórico, opcionalmente presentado como dihidrogenofosfato de amonio) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, 4-tributilamina) y un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano) de acuerdo con procedimientos conocidos por el experto en la materia.

El compuesto de fórmula V puede obtenerse mediante procedimientos sintéticos convencionales, de acuerdo con las técnicas convencionales, a partir de materiales de partida disponibles, usando reactivos y condiciones de reacción adecuados. Por ejemplo, los compuestos de fórmula V se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II),



con formaldehído en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina) y un disolvente adecuado (por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida) de acuerdo con los procedimientos conocidos por el experto en la materia.

De manera similar, el compuesto de fórmula VI también se puede obtener mediante procedimientos sintéticos convencionales, de acuerdo con las técnicas convencionales, a partir de materiales de partida disponibles, usando reactivos y condiciones de reacción adecuados. Por ejemplo, el compuesto de fórmula VI se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula V con un agente clorante (por ejemplo, cloruro de tionilo), de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

De forma análoga, el compuesto de fórmula II (es decir, 4-cloro-*N*-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida; denominado en los ejemplos como Compuesto 1) puede prepararse de acuerdo con técnicas que son bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, las técnicas descritas en la solicitud de patente internacional n.º WO 2011/004162.

Los compuestos de la invención pueden aislarse de sus mezclas de reacción y si es necesario, se pueden purificar utilizando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia. Por tanto, los procesos para la preparación de compuestos de la invención como se describe en el presente documento pueden incluir, como etapa final, aislamiento y opcionalmente purificación del compuesto de la invención.

Formulaciones farmacéuticas

Como se indica en el presente documento, los compuestos de la invención son útiles como agentes terapéuticos para tratar una variedad de trastornos o afecciones médicas. Normalmente, los compuestos de la invención se administrarán a un sujeto que los necesite en forma de una formulación farmacéutica.

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I (o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables). Tales formulaciones se denominan en el presente documento como las formulaciones de la invención. Todas las realizaciones y características particulares de las mismas descritas en el presente documento respecto al primer aspecto de la invención se desvelan en el presente documento respecto al segundo aspecto de la invención.

Las formulaciones farmacéuticas del segundo aspecto de la invención se pueden preparar de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar y/o aceptada.

En una realización del segundo aspecto de la invención, el compuesto de la invención (o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable) es el único principio farmacéutico activo presente en la formulación. En una realización particular del segundo aspecto de la invención, el compuesto de la invención (o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables) está presente en la formulación junto con uno o más principios farmacéuticos activos o puede administrarse como parte de una terapia combinada con uno o más principios farmacéuticos activos.

Las formulaciones del segundo aspecto de la invención generalmente se proporcionarán como una mezcla que comprende el compuesto de la invención (o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse teniendo debidamente en cuenta la vía de administración pretendida de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. Tales excipientes farmacéuticamente aceptables son preferentemente químicamente inertes respecto al compuesto activo y preferentemente no tienen efectos secundarios perjudiciales o toxicidad en las condiciones de uso. Pueden encontrarse formulaciones farmacéuticas adecuadas en, por ejemplo, The Science and Practice of Pharmacy de Remington, 19ª ed., Mack Printing Company, Easton, Pensilvania (1995). También se puede encontrar una breve revisión de los métodos de administración de fármacos, por ejemplo, en Langer, Science 249, 1527 (1990).

Se ha encontrado que los excipientes que modifican el pH son particularmente ventajosos en las formulaciones de la invención. Los excipientes que modifican el pH son los que alteran sustancialmente el pH de una solución acuosa de una formulación en comparación con el pH de una solución acuosa de la misma formulación que de otro modo no comprende dichos excipientes. Un excipiente modificador de pH puede aumentar (o disminuir) el pH de una solución acuosa de una formulación (por ejemplo, a un pH de 8 o más) en comparación con una solución acuosa de la misma formulación que no comprende dicho excipiente. Tales excipientes pueden ser útiles para aumentar (es decir, mejorar) la solubilidad acuosa y/o la estabilidad del compuesto de la invención en la formulación.

En las formulaciones de la invención, se ha encontrado que los excipientes básicos son útiles junto con los compuestos de las invenciones, particularmente junto con el Compuesto 5 y otras sales del mismo y dan como resultado una mejora en la solubilidad del compuesto. Por tanto, en realizaciones particulares del segundo aspecto de la invención, el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es un excipiente básico.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "excipiente básico" se refiere a un excipiente farmacéuticamente aceptable que aumenta el pH microambiental de la formulación. Se ha encontrado que la modulación del pH microambiental de una formulación mejora la disolución del principio activo en la formulación, lo que a su vez puede conducir a una mayor absorción oral del principio activo. Los excipientes básicos particulares que pueden mencionarse incluyen óxido de magnesio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio y carbonato de calcio. En realizaciones particulares, el excipiente básico es el óxido de magnesio.

Otros excipientes farmacéuticamente aceptables también pueden estar presentes en la formulación de la invención (además de dicho excipiente básico o en ausencia de tal excipiente). Por ejemplo, las formulaciones de la invención pueden contener un lubricante, un aglutinante, un relleno, un tensioactivo, un diluyente, un antiadherente, un recubrimiento, un aroma, un colorante, un deslizante, un conservante, un edulcorante, un disgregante, un adsorbente, un agente tampón, un antioxidante, un agente quelante, un potenciador de disolución, un retardador de disolución y/o un agente humectante.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables particulares que pueden mencionarse incluyen celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, crospovidona, estearato magnésico, dióxido de silicio coloidal, lactosa anhidra, fosfato dicálcico, manitol, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa, povidona, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico, estearilfumato de sodio, talco, hidroxipropilmetilcelulosa, polisorbato 80, laurilsulfato de sodio, poloxámero 188, poloxámero 407, propilenglicol, dióxido de titanio, ftalato de hipromelosa, succinato de acetato de hipromelosa, ácido metacrílico, copolímero de metacrilato de metilo, Opadry® I, Opadry® II.

En la preparación de una formulación farmacéutica de los compuestos de la invención para administración oral, los

compuestos de la invención se pueden mezclar, juntos o por separado, con uno o más de los excipientes farmacéuticos (incluidos los excipientes básicos) enumerados anteriormente.

Las mezclas de un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables pueden procesarse en gránulos o granulados o comprimirse en comprimidos. Por tanto, las formulaciones farmacéuticas de la invención incluyen formulaciones que se proporcionan en forma de un comprimido, minicompresidos, bloques, gránulos, partículas, granulados o un polvo para administración oral. Las mezclas de un compuesto de la invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables también se pueden proporcionar en una forma adecuada para la administración subcutánea o intramuscular, tal como una solución inyectable o un polvo liofilizado adecuado para la reconstitución en un líquido adecuado antes de la administración.

El experto en la materia comprenderá que las formulaciones descritas en el presente documento pueden actuar sistémicamente y por tanto, pueden administrarse en consecuencia utilizando técnicas adecuadas conocidas por los expertos en la materia. Las formulaciones como se describen en el presente documento normalmente se administrarán por vía oral, por vía subcutánea o intramuscular en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable adecuada. La formulación farmacéutica del segundo aspecto de la invención es preferentemente una formulación farmacéutica oral.

Las formulaciones de la invención se pueden preparar para administración oral en forma de una cápsula. Por ejemplo, se pueden preparar cápsulas tales como cápsulas de gelatina blanda que contienen el compuesto de la invención solo (o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables), opcionalmente junto con un vehículo adecuado, por ejemplo, aceite vegetal, grasa, etc. De manera similar, las cápsulas de gelatina dura pueden contener el compuesto de la invención solo (o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables), solo o junto con ingredientes sólidos en polvo, tales como un disacárido (por ejemplo, lactosa o sacarosa), un azúcar de alcohol (por ejemplo, sorbitol o manitol), un almidón vegetal (por ejemplo, almidón de patata o almidón de maíz), un polisacárido (por ejemplo, amilopectina o derivados de la celulosa) o un agente gelificante (por ejemplo, gelatina).

Las formulaciones farmacéuticas particulares de la invención incluyen formulaciones entre las que pueden mencionarse las proporcionadas en forma de cápsula o comprimido, por ejemplo, para administración oral.

Las preparaciones destinadas a la administración oral pueden comprender además un recubrimiento entérico para evitar o minimizar la disolución o desintegración en el entorno gástrico. Como tales, las preparaciones orales (por ejemplo, cápsulas o comprimidos) recubiertas con un recubrimiento entérico pueden proporcionar una liberación dirigida del compuesto de la invención (o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables) solo en el intestino delgado. Por ejemplo, el recubrimiento entérico puede estar presente en la superficie de la formulación (por ejemplo, en la superficie de un comprimido o una cápsula). Por tanto, en realizaciones particulares, la formulación comprende además un recubrimiento entérico.

Puede ser deseable minimizar la disolución o desintegración de una cápsula o comprimido (y similares) en el entorno gástrico y/o proporcionar una liberación dirigida del principio activo en el intestino delgado. Por tanto, en realizaciones particulares, el recubrimiento entérico está presente en dicha cápsula o comprimido. Por ejemplo, dicho recubrimiento se puede proporcionar como una capa exterior sobre dicha cápsula o comprimido.

La expresión "recubrimiento entérico" se refiere a una sustancia (por ejemplo, un polímero) que se incorpora a un medicamento oral (por ejemplo, se aplica en la superficie de una comprimido o cápsula) y que inhibe la disolución o desintegración del medicamento en el entorno gástrico. Los recubrimientos entéricos normalmente son estables en el pH altamente ácido que se encuentra en el estómago, pero se descomponen rápidamente en un pH más alto del intestino delgado. Por tanto, los recubrimientos entéricos evitan la liberación del principio activo en la medicación hasta que alcanza el intestino delgado.

Cualquier recubrimiento entérico conocido por el experto puede usarse en la presente invención. Entre los materiales de recubrimiento entérico particulares que pueden mencionarse se incluyen los que comprenden una sustancia seleccionada del grupo que consiste en cera de abejas, goma laca, una resina polimérica de alquilcelulosa (por ejemplo, polímeros de etilcelulosa, carboximetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa) o una resina de polímero acrílico (por ejemplo, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímeros de metacrilato, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), poli(anhídrido de ácido metacrílico), metacrilato de metilo, polimetacrilato, poli(metacrilato de metilo), copolímero de poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida), copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico), copolímeros de metacrilato de glicidilo, ftalato de acetato de celulosa y ftalato de acetato de polivinilo. Una resina poliacrílica particular que puede mencionarse es la resina poliacrílica HB-50.

Entre las formulaciones farmacéuticas que pueden mencionarse se incluyen las que el compuesto de la invención (o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables) está presente en una cantidad total de al menos un 1 % (o al menos un 10 %, al menos un 30 % o al menos un 50 %) en peso de la formulación y hasta un 99 % en peso de la formulación. La relación en peso del compuesto de la invención (o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente

aceptables) respecto a la totalidad de los componentes (es decir, el compuesto de la invención y todos los excipientes farmacéuticos, por ejemplo, adyuvantes, diluyentes y vehículos) de la formulación farmacéutica es al menos 1:99 (o al menos 10:90, al menos 30:70 o al menos 50:50) y hasta 99:1.

- 5 Una "cantidad terapéuticamente eficaz", una "cantidad eficaz" y una "dosificación" como se usa en el presente documento se refieren a una cantidad de un compuesto de la invención (o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables) que es suficiente para producir un efecto clínico deseado, lo cual puede ser un efecto terapéutico y/o beneficioso. La cantidad o dosificación eficaz variará con la edad o la condición general del sujeto (por ejemplo, un ser humano), la gravedad de la afección que se está tratando, los agentes particulares administrados, la
- 10 duración del tratamiento, la naturaleza de cualquier tratamiento simultáneo, los excipientes farmacéuticamente aceptables usados y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia de los expertos en la técnica. Según sea adecuado, una "cantidad terapéuticamente eficaz", "cantidad eficaz" o "dosificación" en cualquier caso individual puede determinarse por un experto en la materia por referencia a los textos y a la bibliografía pertinentes y/o usando experimentación rutinaria. Los expertos en la materia apreciarán que los efectos terapéuticos no necesitan ser
- 15 completos o curativos, siempre y cuando se brinde algún beneficio al sujeto.

- El experto en la materia entenderá que los compuestos de la invención y sus formulaciones, pueden administrarse (por ejemplo, a través de una o más preparaciones como se describe en el presente documento) en dosis variables, siendo las dosis adecuadas determinadas fácilmente por un experto en la técnica. La dosificación total del compuesto
- 20 de la invención (o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables) que se administrará a un sujeto que lo necesite puede variar entre de aproximadamente 0,01 miligramos por día (mg/día) a aproximadamente 3000 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 2000 mg/día o de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 1000 mg/día (por ejemplo, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 500 mg/día). Tales dosificaciones pueden ser, por ejemplo, dosis orales de las formulaciones del segundo aspecto de la invención.
- 25 Cuando el compuesto de la invención (o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables) se va a administrar por vía intramuscular o subcutánea, el experto en la materia reconocerá que la dosificación debe ajustarse en consecuencia.

- Cuando se administra por vía oral, el tratamiento con tales formulaciones puede comprender la administración de una
- 30 formulación de forma farmacéutica que contiene de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 3000 mg del compuesto de la invención, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg (por ejemplo, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg), del compuesto de la invención. Ventajosamente, el tratamiento puede comprender la administración del compuesto de la invención (por ejemplo, en forma de una o más cápsulas que contienen dicha formulación) usando
- 35 una sola dosis diaria. Como alternativa, la dosificación diaria total del compuesto de la invención puede administrarse en dosis divididas en dos, tres o cuatro veces al día (por ejemplo, dos veces al día con referencia a las dosis descritas en este documento, tal como una dosis de 100 mg, 250 mg, 500 mg o 1000 mg dos veces al día). El médico experto reconocerá que la dosificación variará de un sujeto a otro.

- 40 En realizaciones particulares, la dosis diaria del compuesto de la invención administrada a un sujeto está en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 3000 mg, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg.

- El término "aproximadamente", como se utiliza en el presente documento, cuando se refiere a un valor medible, tal
- 45 como una cantidad de un compuesto, dosis, tiempo, temperatura y similares, se refiere a variaciones de un 20 %, un 10 %, un 5 %, un 1 %, un 0,5 % o incluso un 0,1 % de la cantidad especificada. Se contempla que, en cada caso, tales términos pueden reemplazarse con la anotación "±10 %" o similar (o indicando una variación de una cantidad específica calculada basándose en el valor relevante). Se contempla también que, en cada caso, tales términos pueden eliminarse.

- 50 Para disipar cualquier duda, la dosis administrada a un sujeto, particularmente un sujeto humano, en el contexto de la presente invención debería ser suficiente para producir una respuesta terapéutica en el sujeto durante un período de tiempo razonable. Un experto en la técnica reconocerá que la selección de la dosis y la composición exactas y el régimen de administración más apropiado también estarán influenciados, entre otras cosas, por las propiedades farmacológicas de la formulación, la naturaleza y la gravedad de la afección que se está tratando y la condición física y la agudeza mental del receptor, así como por la potencia del compuesto específico, la edad, la afección, el peso corporal, el sexo y la respuesta del sujeto a tratar y por el estadio/gravedad de la enfermedad.

- En cualquier caso, el médico u otra persona capacitada, podrá determinar rutinariamente la dosificación real que será
- 60 más adecuada para un sujeto individual. Las dosificaciones mencionadas anteriormente son ilustrativas del caso promedio; puede haber, por supuesto, casos en los que estén justificados intervalos de dosificación mayores o menores y estos están dentro del alcance de la presente invención.

Combinaciones y kits de partes

- 65 El experto en la materia comprenderá que el tratamiento con los compuestos de la invención puede comprender (es

decir, combinarse con) un(os) tratamiento(s) adicional(es) para la misma afección.

En particular, los compuestos de la invención también pueden combinarse con uno o más (es decir, diferentes) agentes terapéuticos (es decir, agentes que no son compuestos de la invención) que son útiles en el tratamiento de un trastorno o afección mejorado por la activación de AMPK. Tales productos de combinación que proporcionan la administración de un compuesto de la invención junto con uno o más agentes terapéuticos pueden presentarse como formulaciones separadas, en donde al menos una de esas formulaciones comprende un compuesto de la invención y al menos una comprende el otro agente terapéutico o puede presentarse (es decir, formularse) como una preparación combinada (es decir, presentarse como una formulación única que incluye un compuesto de la invención y dichos uno o más agentes terapéuticos).

Por tanto, de acuerdo con un tercer aspecto de la invención, se proporciona un producto de combinación que comprende:

- (I) un compuesto de la invención, como se ha definido anteriormente (es decir, en el primer aspecto de la invención, que incluye todas las realizaciones y características particulares de las mismas); y
- (II) uno o más agentes terapéuticos que es (son) útil(es) en el tratamiento de un trastorno o afección que mejora mediante la activación de AMPK (por ejemplo, una enfermedad cardiovascular (tal como la insuficiencia cardíaca), nefropatía diabética y similares, como se describe en el presente documento),

en donde cada uno de los componentes (I) y (II) se formula en mezcla, opcionalmente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En un cuarto aspecto de la invención, se proporciona un kit de partes que comprende:

- (a) una formulación farmacéutica como se ha descrito anteriormente (es decir, en el segundo aspecto de la invención); y
- (b) uno o más agentes terapéuticos que es (son) útil(es) en el tratamiento de un trastorno o afección que mejora mediante la activación de AMPK (por ejemplo, una enfermedad cardiovascular (tal como la insuficiencia cardíaca), nefropatía diabética y similares, como se describe en el presente documento), opcionalmente en mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables,

cuyos componentes (a) y (b) se proporcionan cada uno en una forma que es adecuada para la administración de manera conjunta (es decir, simultánea o secuencialmente) con el otro.

Con respecto a los kits de partes como se describen en el presente documento, por "administración junto con" (y de manera similar "administrado junto con") los presentes inventores incluyen que las formulaciones respectivas se administran, secuencialmente, por separado o simultáneamente, como parte de una intervención médica dirigida al tratamiento de la afección en cuestión.

Por tanto, en relación con la presente invención, la expresión "administración junto con" (y de manera similar "administrado junto con") incluye que los dos principios activos (es decir, un compuesto de la invención y un agente adicional para el tratamiento de un trastorno o afección mejorado por la activación de AMPK o composiciones que comprenden los mismos) se administran (opcionalmente de forma repetida) juntos o suficientemente cerca en el tiempo, para permitir un efecto beneficioso para el paciente, que es mayor, en el curso del tratamiento de la afección en cuestión, que si cualquiera de los agentes se administrara (opcionalmente de forma repetida) solo, en ausencia del otro componente, durante el mismo curso de tratamiento. La determinación de si una combinación proporciona un mayor efecto beneficioso con respecto al tratamiento y en el transcurso del mismo, de una afección particular dependerá de la afección a tratar, pero puede lograrse rutinariamente por la persona experta.

Además, en el contexto de la presente invención, la expresión "junto con" incluye que una u otra de las dos formulaciones se puede administrar (opcionalmente de forma repetida) antes, después y/o al mismo tiempo que la administración del otro componente. Cuando se usa en este contexto, las expresiones "administrado simultáneamente" y "administrado al mismo tiempo que" incluyen casos en los que las dosis individuales del compuesto de la invención y del compuesto adicional o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para el tratamiento de un trastorno o afección mejorados por la activación de AMPK, se administran dentro de las 48 horas (por ejemplo, dentro de las 24 horas, 12 horas, 6 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 45 minutos, 30 minutos, 20 minutos o 10 minutos) una de la otra.

Otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de un trastorno o afección mejorados por la activación de AMPK (tales como insuficiencia cardíaca, enfermedad renal diabética y similares, como se describe en el presente documento), serán bien conocidos por los expertos en la técnica. Preferentemente, el otro agente terapéutico se seleccionará del grupo que consiste en agentes antihiper glucémicos de biguanida e inhibidores de la proteína transportadora glucosa dependiente de sodio 2 (SGLT2) (y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables).

Los agentes antihiper glucémicos de biguanida que pueden mencionarse incluyen fenformina, buformina y

particularmente, metformina (y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos). Por tanto, en una realización, se puede proporcionar un compuesto de la invención junto con metformina (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) con el fin de cualquiera de las enfermedades desveladas en el presente documento.

- 5 El experto en la materia entenderá que un inhibidor de la proteína transportadora de glucosa dependiente de sodio 2 es una sustancia o agente que provoca una disminución en una o más funciones de la proteína transportadora glucosa dependiente de sodio 2 y por "disminución de las funciones de la proteína transportadora glucosa dependiente de sodio 2" los presentes inventores incluyen el cese de una o más funciones de la proteína transportadora glucosa dependiente de sodio 2 o una reducción en la tasa de una función particular. Una función particular que puede inhibirse total o parcialmente es la capacidad de la proteína transportadora glucosa dependiente de sodio 2 para actuar como transportadora de glucosa.

En realizaciones particulares, el inhibidor de la proteína transportadora glucosa dependiente de sodio 2 es una gliflozina. Las gliflozinas son una clase conocida de inhibidores de la proteína transportadora glucosa dependiente de sodio 2 de molécula pequeña. Hawley *et al.* (Diabetes, 2016, 65, 2784-2794) y Villani *et al.* (Molecular Metabolism, 2016, 5, 1048-1056) han discutido recientemente los posibles mecanismos de acción de ciertas gliflozinas. Las gliflozinas particulares que pueden mencionarse incluyen, canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ipragliflozina, tofogliflozina, sergliflozina (tal como etabonato de sergliflozina), remogliflozina (tal como etabonato de remogliflozina), ertogliflozina y sotagliflozina y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Usos médicos

Cualquier referencia a métodos de tratamiento mediante terapia en esta descripción debe interpretarse como una referencia a compuestos y formulaciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en dichos métodos.

Como se indica en el presente documento, los compuestos de la invención son útiles como formas farmacéuticas. Los compuestos de la invención son útiles porque poseen actividad farmacológica y/o se metabolizan en el cuerpo tras la administración oral o parenteral para formar un compuesto que posee actividad farmacológica.

Por tanto, en un quinto aspecto de la invención se proporciona un compuesto de la invención, como se ha definido anteriormente (es decir, un compuesto como se define en el primer aspecto de la invención) o una formulación farmacéutica, producto de combinación o kit de partes, como se define con respecto al segundo, tercer y cuarto aspectos de la invención, para su uso en medicina. Para disipar cualquier duda, las referencias a compuestos como se definen en el primer aspecto de la invención incluyen referencias a compuestos de fórmula I (incluyendo todas sus realizaciones) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención (es decir, un compuesto como se define en el primer aspecto de la invención) y las formulaciones, los productos combinados y los kits que los contengan, pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de un trastorno o afección mejorado por la activación de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK). Por tanto, en un sexto aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la invención o una formulación que comprende dicho compuesto, para usar en el tratamiento de un trastorno o afección mejorado por la activación de AMPK.

De manera similar, se proporciona el uso de un compuesto de la invención o una formulación que comprende dicho compuesto, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o afección mejorado por la activación de AMPK. En otro sexto aspecto alternativo de la invención, se proporciona un método para tratar un trastorno o afección mejorado por la activación de AMPK que comprende administrar un compuesto de la invención (o una formulación que comprende dicho compuesto) a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite.

Por "activar AMPK", los presentes inventores quieren decir que el nivel de fosforilación en estado estacionario del resto Thr-172 de la subunidad AMPK- α (AMPK-alfa) aumenta en comparación con el nivel de fosforilación en estado estacionario en ausencia de un compuesto de fórmula I o un metabolito activo del mismo (por ejemplo, 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida). Como alternativa o además, los presentes inventores quieren decir que hay un nivel más alto de fosforilación en estado estacionario de cualquier otra proteína aguas abajo de AMPK, como la acetil-CoA carboxilasa (ACC).

Los expertos en la técnica entenderán que las expresiones "trastorno o afección mejorados por la activación de AMPK" incluyen enfermedad cardiovascular (tal como insuficiencia cardíaca), enfermedad renal diabética, diabetes (como la diabetes tipo 2), resistencia a la insulina, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, dolor, adicción a opioides, obesidad, cáncer, inflamación (incluyendo enfermedades inflamatorias crónicas), enfermedades autoinmunitarias, osteoporosis y enfermedades intestinales. Otras enfermedades o afecciones que pueden mejorar con la activación de AMPK incluyen hiperinsulinemia y afecciones asociadas, una afección/trastorno donde la fibrosis juega un papel, disfunción sexual y enfermedades neurodegenerativas.

Los expertos en la materia entenderán que el término "cáncer" incluye una o más enfermedades de la clase de trastornos que se caracterizan por la división descontrolada de las células y la capacidad de estas células para invadir

otros tejidos, por crecimiento directo en el tejido adyacente a través de la invasión, proliferación o por implantación en sitios distantes por metástasis. Por "proliferación" los presentes inventores entienden un aumento en el número y/o tamaño de las células cancerosas. Por "metástasis" los presentes inventores se refieren al movimiento o migración (por ejemplo, invasividad) de las células cancerosas desde un sitio de tumor primario en el cuerpo de un sujeto a una o más áreas dentro del cuerpo del sujeto (en donde las células pueden formar tumores secundarios).

Por tanto, los compuestos de la invención pueden ser adecuados para su uso en el tratamiento de cualquier tipo de cáncer, incluyendo todos los tumores (no sólidos y preferentemente, tumores sólidos, tales como carcinoma, adenoma, adenocarcinoma, neoplasia hemática, independientemente del órgano). Por ejemplo, las células cancerosas pueden seleccionarse del grupo que consiste en células cancerosas de mama, conducto biliar, cerebro, colon, estómago, órganos reproductivos, tiroides, sistema hematopoyético, pulmón y vías respiratorias, piel, vesícula biliar, hígado, nasofaringe, células nerviosas, riñón, próstata, ganglios linfáticos y tracto gastrointestinal. Preferentemente, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de colon (incluidos los adenomas colorrectales), cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama posmenopáusico), cáncer de endometrio, cánceres del sistema hematopoyético (por ejemplo, leucemia, linfoma, etc.), cáncer de tiroides, cáncer de riñón, adenocarcinoma esofágico, cáncer ovárico, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de vesícula biliar, cáncer de hígado y cáncer de cuello uterino. Más preferentemente, el cáncer se selecciona entre el grupo que consiste en cáncer de colon, de próstata y particularmente, de mama. Cuando el cáncer es un tumor no sólido, es preferentemente un tumor hematopoyético, tal como una leucemia (por ejemplo, leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia linfoblástica crónica (LLC). Preferentemente, las células cancerosas son células de cáncer de mama.

Los expertos en la materia entenderán que el término "diabetes" (es decir, diabetes mellitus) se refiere tanto a la diabetes tipo 1 (insulinodependiente) como a la diabetes tipo 2 (insulino independiente), ambos implican el mal funcionamiento de la homeostasis de la glucosa. Los compuestos de la invención y las formulaciones de los mismos pueden ser particularmente adecuados para su uso en el tratamiento de diabetes tipo 1 y/o diabetes tipo 2. Los compuestos de la invención son particularmente adecuados para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

Además de ser útil en el tratamiento de la diabetes, los compuestos de la invención también son adecuados para tratar la enfermedad renal diabética (es decir, la nefropatía diabética). La "enfermedad renal diabética" se refiere al daño renal causado por la diabetes y es una complicación grave de la diabetes tipo 1 y de la diabetes tipo 2. La enfermedad renal diabética afecta la capacidad de los riñones para eliminar los productos de desecho de la sangre para excretarlos como orina y puede provocar insuficiencia renal.

Además, los compuestos de la invención también son adecuados para tratar la enfermedad renal crónica, incluida la enfermedad renal crónica en ausencia de diabetes tipo 2. La "enfermedad renal crónica" es una afección caracterizada por una pérdida gradual de la función renal con el tiempo. La enfermedad renal crónica generalmente ocurre como resultado de una o más enfermedades o afecciones que afectan los riñones, tales como la presión arterial alta, diabetes, colesterol alto, infecciones renales, glomerulonefritis, enfermedad renal poliquística, obstrucción del tracto urinario, bloqueos en el flujo de orina y uso de medicamentos a largo plazo.

Los expertos en la materia entenderán que la expresión "hiperinsulinemia o una afección asociada" incluye hiperinsulinemia, diabetes tipo 2, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemia, hiperinsulinismo en la infancia, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, obesidad, afecciones del hígado graso, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedades cerebrovasculares, tales como accidente cerebrovascular, lupus eritematoso sistémico, enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer y el síndrome de ovario poliquístico. Otros estados patológicos incluyen enfermedad renal progresiva, tal como insuficiencia renal crónica.

En particular, los compuestos de la invención y las formulaciones de los mismos pueden ser adecuados para su uso en el tratamiento de la obesidad asociada con hiperinsulinemia y/o enfermedad cardiovascular asociada con hiperinsulinemia.

Los compuestos de la invención y sus formulaciones también pueden ser adecuados para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tales como insuficiencia cardíaca, en donde dicha enfermedad cardiovascular no está asociada con hiperinsulinemia. De manera similar, los compuestos de la invención y las formulaciones de los mismos también pueden ser adecuados para su uso en el tratamiento de la obesidad que no está asociada con la hiperinsulinemia. Para disipar cualquier duda, el tratamiento de la obesidad y/o enfermedad cardiovascular (tal como insuficiencia cardíaca), donde la activación de AMPK puede ser beneficiosa, se incluye dentro del alcance de la invención.

Una afección/trastorno donde la fibrosis juega un papel incluye (aunque no de forma limitativa) la cicatrización de heridas, queloides, esclerodermia, fibrosis pulmonar (incluyendo fibrosis pulmonar idiopática), fibrosis sistémica nefrogénica y fibrosis cardiovascular (incluyendo fibrosis endomiocárdica), esclerosis sistémica, cirrosis hepática, degeneración macular del ojo, retinopatía retiniana y vítrea, enfermedad de Crohn/inflamatoria intestinal, formación de tejido cicatricial posquirúrgico, fibrosis inducida por radiación y fármacos quimioterapéuticos y fibrosis cardiovascular.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de la disfunción sexual (por ejemplo, el tratamiento de la disfunción eréctil). Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de la inflamación.

Las enfermedades neurodegenerativas que se pueden mencionar incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, trastornos de poliglutamina, tales como la atrofia muscular espinal y bulbar (SBMA, por sus siglas en inglés), atrofia dentatorrubral y palidoluisiana (DRPLA, por sus siglas en inglés) y varias ataxias espinocerebelosas (SCA, por sus siglas en inglés).

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la esteatosis hepática no alcohólica (EHNA).

La esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) se define por la acumulación excesiva de grasa en forma de triglicéridos (esteatosis) en el hígado (designada como una acumulación de más de un 5 % de hepatocitos histológicamente). Es el trastorno hepático más común en los países desarrollados (por ejemplo, afecta a alrededor de un 30 % de los adultos estadounidenses) y la mayoría de los pacientes son asintomáticos. Si no se trata, la afección puede empeorar progresivamente y en última instancia, puede provocar cirrosis hepática. La EHNA es particularmente frecuente en pacientes obesos, se piensa que alrededor de un 80 % pueda tener la enfermedad.

La EHNA puede diagnosticarse en donde el consumo de alcohol del paciente no se considera un factor causal principal. Un umbral típico para diagnosticar una esteatosis hepática como "no relacionada con el alcohol" es un consumo diario de menos de 20 g para mujeres y menos de 30 g para hombres.

Las enfermedades o afecciones particulares que se asocian con EHNA incluyen afecciones metabólicas, tales como diabetes, hipertensión, obesidad, dislipidemia, abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Weber-Christian, hígado graso agudo del embarazo y lipodistrofia. Otros factores no relacionados con el alcohol relacionados con las enfermedades del hígado graso incluyen la desnutrición, nutrición parenteral total, pérdida de peso severa, síndrome de realimentación, derivación yeyunoileal, derivación gástrica, síndrome de ovario poliquístico y diverticulosis.

La esteatohepatitis no alcohólica (ENA) es la forma más agresiva de EHNA y es una afección en la que la acumulación excesiva de grasa (esteatosis) se acompaña de inflamación del hígado. Si está avanzada, la ENA puede conducir al desarrollo de tejido cicatricial en el hígado (fibrosis) y en última instancia, a cirrosis. Como se ha descrito anteriormente, se ha encontrado que los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la EHNA y la inflamación. De ello se deduce que los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de la ENA. Por tanto, en otras realizaciones, el tratamiento es de esteatohepatitis no alcohólica (ENA).

Se ha demostrado que los compuestos activadores de AMPK (tales como 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida (es decir, el compuesto de fórmula II)) son capaces de tratar el dolor (Das V, *et al.* Reg Anesth Pain Med 2019;0:1-5. doi:10.1136/rapm-2019-100839 y Das V, *et al.* Reg Anesth Pain Med 2019;0:1-6. doi:10.1136/rapm-2019-100651) y tales compuestos pueden considerarse analgésicos. Por tanto, se deduce que, dado que los compuestos de la invención son capaces de activar la AMPK o se metabolizan *in vivo* para formar un compuesto activador de AMPK conocido, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento del dolor. En particular, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de pacientes con dolor intenso, dolor crónico o útiles en el tratamiento del dolor después de la cirugía.

Las terapias basadas en opioides, tales como los analgésicos opioides, se utilizan para tratar dolor grave, crónico por cáncer, dolor agudo (por ejemplo, durante la recuperación de una cirugía y dolor irruptivo) y su uso está aumentando en el tratamiento de dolor crónico no maligno. Sin embargo, el uso creciente de terapias basadas en opioides para tratar el dolor ha dado como resultado un aumento de la dependencia de opioides (por ejemplo, adicción a los opioides). Como activadores de AMPK, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar el dolor en lugar de una terapia basada en opioides, como saben los expertos en la materia. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de la adicción a los opioides.

Las enfermedades autoinmunes particulares conocidas por los expertos en la técnica incluyen la enfermedad de Crohn/inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico y diabetes tipo 1.

Las enfermedades intestinales particulares que deben mencionarse incluyen la enfermedad de Crohn/inflamatoria intestinal y el cáncer del tracto gastrointestinal.

El experto en la materia entenderá que las referencias al "tratamiento" de una afección particular (o de forma similar, a "tratar" esa afección) tomarán sus significados normales en el campo de la medicina. En particular, las expresiones pueden referirse a lograr una reducción en la gravedad y/o frecuencia de aparición de uno o más síntomas clínicos asociados con la afección, según lo juzgado por un médico que atiende a un sujeto que tiene o es susceptible a tales síntomas.

El experto en la materia entenderá que tal tratamiento o prevención se realizará en un sujeto que lo necesite. La necesidad de un sujeto de tal tratamiento o prevención puede evaluarse por los expertos en la materia usando técnicas rutinarias. En el contexto de la presente invención, un "sujeto que necesita" el compuesto de la invención incluye un sujeto que sufre un trastorno o afección mejorado por la activación de AMPK. Como se utiliza en el presente documento, los términos "enfermedad" y "trastorno" (y de forma similar, los términos afección, dolencia, problema médico y similares) se pueden usar indistintamente.

Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que la administración de un compuesto de la invención aumenta la biodisponibilidad de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida en la circulación sistémica. Se ha demostrado que la administración de formulaciones que comprenden un compuesto de la invención proporciona un aumento de aproximadamente dos veces de la concentración plasmática de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida en determinadas circunstancias, en comparación con la administración de una formulación que comprende 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida.

Los compuestos de la invención (y sus formulaciones) pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces que, ser menos tóxicos que, actuar durante más tiempo que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que, absorberse más fácilmente que y/o tener un mejor perfil farmacocinético (por ejemplo, mayor biodisponibilidad oral y/o aclaramiento menor) que y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles sobre, otras terapias conocidas en el estado de la técnica, bien para uso en las indicaciones indicadas en el presente documento o de otra manera. En particular, los compuestos de la invención pueden tener la ventaja de que son más eficaces y/o muestran propiedades ventajosas *in vivo*.

Figuras

Los siguientes dibujos se proporcionan para ilustrar varios aspectos del presente concepto inventivo y no pretenden limitar el alcance de la presente invención a menos que se especifique en el presente documento.

La Figura 1 muestra imágenes de transferencia Western que demuestran que los Compuestos 3 y 5 aumentan la fosforilación de AMPK de manera dependiente de la dosis.

La Figura 2 muestra los resultados comparativos de los estudios farmacocinéticos orales que utilizan el Compuesto 1 y el Compuesto 3.

Ejemplos

La presente invención se explica con mayor detalle en los siguientes ejemplos no limitantes.

Los esquemas de reacción descritos a continuación pretenden proporcionar una descripción general de la metodología usada para la preparación de los compuestos de la invención. Los ejemplos provistos en el presente documento se ofrecen para ilustrar pero no limitar los compuestos de la invención, así como la preparación de tales compuestos e intermedios.

Todos los materiales de partida, componentes básicos, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la invención están disponibles comercialmente o pueden prepararse de forma rutinaria mediante los procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo, "Ciencia de Síntesis" de Houben-Weyl, volúmenes 1-48, Georg Thieme Verlag y versiones posteriores del mismo.

Una reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente o diluyente adecuado o de una mezcla de los mismos de una manera conocida por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. También se puede llevar a cabo una reacción, si fuera necesario, en presencia de un ácido o una base, con refrigeración o calentamiento, por ejemplo, en un intervalo de temperatura de aproximadamente -30 °C a aproximadamente 150 °C. En algunas realizaciones, una reacción se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C y más particularmente, en un intervalo de temperatura de temperatura ambiente a aproximadamente 80 °C, en un vaso de reacción abierto o cerrado y/o en atmósfera de un gas inerte, por ejemplo nitrógeno.

Abreviaturas

Las abreviaturas que se utilizan en el presente documento serán conocidas por los expertos en la técnica. En particular, las siguientes abreviaturas pueden usarse en el presente documento.

AUC:	Área bajo la curva de concentración-tiempo
ac:	Acuoso
p.c.:	Peso corporal
C _{máx} :	Concentración plasmática máxima
d:	Doblete

DCM:	Diclorometano
DMF:	Dimetilformamida
DMAP:	4-Dimetilaminopiridina
DMSO:	Dimetilsulfóxido
ESI:	Ionización por electropulverización
Et ₃ N:	Trietilamina
EtOH:	Etanol
g:	Gramo
h:	Horas
HPLC:	Cromatografía líquida de alto rendimiento
CL:	Cromatografía líquida
CLEM:	Cromatografía líquida – espectrometría de masas
CL-EM/EM:	Cromatografía líquida – espectrometría de masas (en tándem)
LLOQ:	Límite inferior de cuantificación
m:	Multiplete
MeOD:	Metanol-d ₄
Min:	Minutos
ml:	Mililitros
TMP:	Tiempo medio de permanencia
nBu ₃ N:	Tributilamina
ND:	No detectado
RMN:	Resonancia magnética nuclear
TA:	Temperatura ambiente
s:	Singlete
T _{1/2} :	Semivida
T _{máx} :	Tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima
THF:	Tetrahidrofurano
CCF:	Cromatografía en capa fina

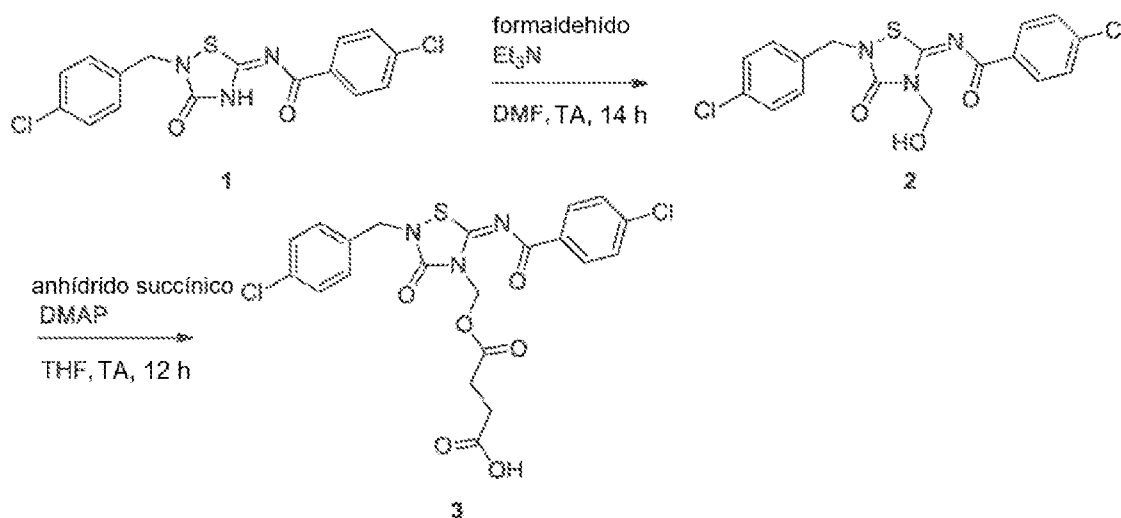
Condiciones de instrumentación

Parámetros de CL

Columna:	Agilent Zorbax SB-C8, 50 x 4,6 mm, 350 µm
Fase móvil:	acetato amónico 5 mM:metanol con ácido fórmico al 0,1 % (15:85 v/v)
Modo de separación:	Isocrático
Caudal:	0,800 ml/min
Volumen de inyección:	2 µl
Temperatura del automuestreador:	4 °C
Temperatura del horno de columna:	40 °C
CL-EM/EM	Shimadzu LCMS-8045
Fuente	ESI
Polaridad	Positiva
m/z de analito (Compuesto 1)	379,800 > 89,100
m/z de patrón interno (warfarina)	309,100 > 251,100

- 5 La presente invención se describirá adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos, que no están previstos para limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1: preparación de ácido 4-((5Z)-5-[(4-clorobenzoil)imino]-2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-4-il)metoxi-4-oxobutanoico



Compuesto 1: 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida

5 El compuesto 1 se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 2011/004162.

Compuesto 2: 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-4-(hidroximetil)-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-ilideno]benzamida

10 A una solución en agitación del Compuesto 1 (10 g, 0,026 mol) en DMF (200 ml) se añadieron Et₃N (15 ml, 0,105 mol) y formaldehído al 37 % (8,5 ml, 0,105 mol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 a 14 h.

A continuación, la mezcla de reacción se concentró para retirar el DMF. El material bruto obtenido se suspendió en agua (100 ml) durante 30 minutos. La suspensión se filtró y se secó a temperatura ambiente para producir el Compuesto 2 como un sólido blanco (9,6 g, 90,5 % de rendimiento).

15 **Compuesto 3:** ácido 4-((5Z)-5-[(4-clorobenzoyl)imino]-2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-4-il)metoxi)-4-oxobutanoico

20 A una solución en agitación del Compuesto 2 (10 g, 0,024 mol) en THF (200 ml) se añadieron DMAP (0,44 g, 0,004 mol) y anhídrido succínico (7,29 g, 0,072 mol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h.

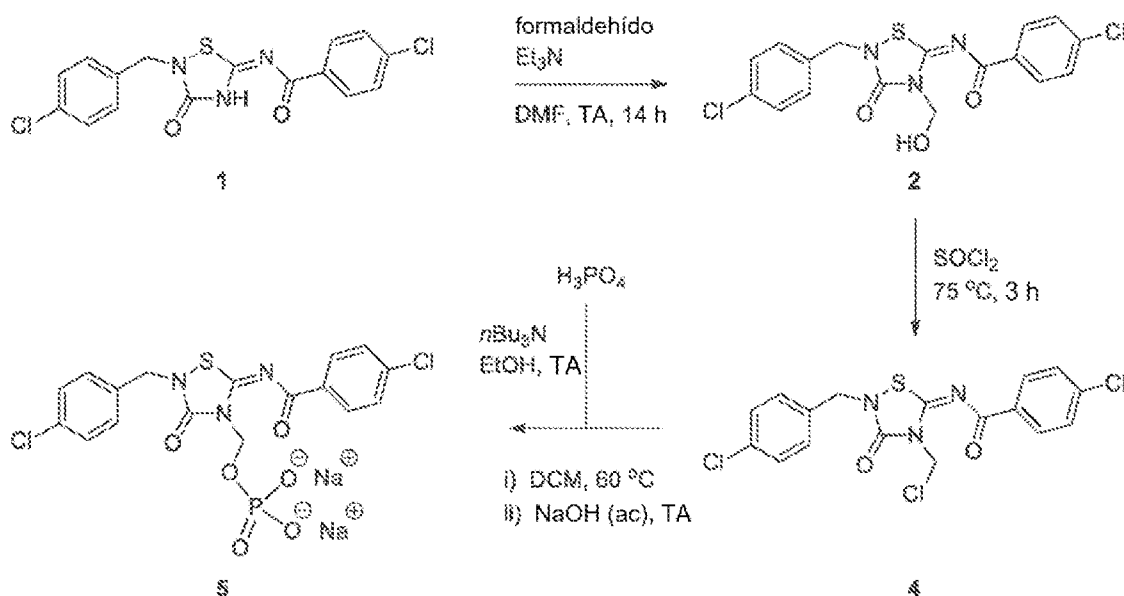
Después de la finalización (según lo observado mediante CCF), la mezcla de reacción se concentró para retirar los THF. El material bruto obtenido se diluyó con THF (100 ml), se agitó durante 1 h a TA y se filtró para proporcionar el Compuesto 3 como un sólido blanco (7,3 g, 59 % de rendimiento).

25 ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ (ppm): 2,61 (m, 4H), 4,72 (s, 2H), 6,10 (s, 2H), 7,29 (dd, 4H), 7,41 (d, 2H), 8,12 (d, 2H).

CLEM: 510,4 [M+H].

30 HPLC: >98 % de pureza a los 13,6 minutos.

Ejemplo 2: preparación de {(5Z)-5-[(4-clorobenzoyl)imino]-2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-4-il)metilfosfato de disodio



Compuesto 2: 4-cloro-N-{2-[(4-clorofenil)metil]-4-(hidroximetil)-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-ilideno}benzamida

5 El Compuesto 2 se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.

Compuesto 4: 4-cloro-N-{4-(clorometil)-2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-5-ilideno}benzamida

10 Una mezcla del Compuesto 2 (10 g, 0,0243 mol) y cloruro de tionilo (60 ml) se calentó a 75 °C durante un período de 3 h.

Después de la finalización (según lo observado mediante CCF), la mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se lavó con éter dietílico (3 x 100 ml) para proporcionar el Compuesto 4 como un sólido blanco (9,5 g, 90 % de rendimiento).

15 Compuesto 5: {(5Z)-5-[(4-clorobenzoil)imino]-2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazolidin-4-il}metilfosfato de disodio

20 A una solución en agitación de ácido fosfórico (85 %, 15,1 g, 0,154 mol) en etanol (60 ml), se añadió tributilamina (83 ml, 0,35 mol) a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por evaporación y el residuo se disolvió en DCM (60 ml). La solución de DCM se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar fosfato de dihidrógeno de ditributilamonio.

25 Una mezcla del Compuesto 4 (3,0 g, 0,007 mol) y el fosfato de dihidrógeno de tributilamonio preparado anteriormente se llevó a DCM (60 ml) y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se destiló a 40 °C y el residuo obtenido se calentó a 60 °C en un baño de agua durante 10 a 15 minutos. El residuo se volvió a disolver en DCM (6 ml), el DCM se eliminó por destilación y el residuo obtenido se calentó a 60 °C en un baño de agua durante 10 a 15 min. El procedimiento anterior se repitió cuatro veces.

30 Después de la finalización (según lo observado mediante CCF), el residuo se disolvió en DCM (4 ml) y se lavó con agua (3x4 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto bruto obtenido por evaporación se llevó a agua y se basificó (pH 9 a 9,5) con hidróxido de sodio 0,2 M. Después de la basificación, la mezcla se filtró y el filtrado se liofilizó para producir el Compuesto 5 como un sólido blanco (0,6 g, 17,5 % de rendimiento).

35 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ (ppm): 4,78 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 7,40 (dd, 4H), 7,55 (d, 2H), 8,19 (d, 2H).

CLEM: 490,1 [M+H].

HPLC: >98 % de pureza a los 8,2 minutos.

40 Ejemplo 3 – Solubilidad de compuestos a diferentes pH

Métodos

45 Aproximadamente 5 mg de cada compuesto de prueba (Compuestos 1 y 5) se pesaron por duplicado y cada muestra

pesada se transfirió a un tubo de centrifuga separado que contenía 5 ml del tampón respectivo. Todos los tubos se taparon herméticamente y se agitaron a una velocidad constante a 30 ± 1 °C usando un agitador orbital.

- Después de 24 horas, se retiró un tubo de cada solución tampón del agitador. Se transfirieron 50 µl de la solución tampón de cada tubo retirado a un tubo de 10 ml y se completó hasta la marca con diluyente. A continuación, se transfirieron 2,5 ml del sobrenadante de cada tubo a un tubo de 50 ml y se completó hasta 25 ml.

La concentración nominal de la solución en cada tubo de 50 ml fue de 5 µg/ml.

- Se trazaron soluciones de linealidad de 40 ng/ml a 10000 ng/ml.

Resultados

Los resultados de los experimentos de solubilidad se tabulan en las Tablas 1 y 2 a continuación.

Los resultados muestran que el Compuesto 5 tiene una mayor solubilidad en comparación con el Compuesto 1 en soluciones básicas (es decir, pH >7), así como en condiciones ligeramente ácidas. En particular, el Compuesto 5 es hasta 30 veces más soluble en solución básica en comparación con el Compuesto 1.

Tabla 1. Resultados de un estudio de solubilidad de dos horas de los Compuestos 1 y 5

Solubilidad absoluta: 2 horas de incubación		
Tampón	Solubilidad (mg/ml)	
	Compuesto 1	Compuesto 5*
Tampón de HCl, pH: 1,20	ND	ND
Tampón acetato, pH: 4,50	ND	0,015
Tampón fosfato, pH: 7,40	ND	0,119
Tampón de borato alcalino, pH: 9,20	0,029	0,720
Agua ultrapura	ND	0,419

Nota: ND indica no detectado, la concentración estaba por debajo del LLOQ;

* Se realizó un análisis de HPLC para el Compuesto 5

Tabla 2. Resultados de un estudio de solubilidad de veinte horas de los Compuestos 1 y 5

Solubilidad absoluta: 20 horas de incubación		
Tampón	Solubilidad (mg/ml)	
	Compuesto 1	Compuesto 5*
Tampón de HCl, pH: 1,20	ND	ND
Tampón acetato, pH: 4,50	ND	0,015
Tampón fosfato, pH: 7,40	ND	0,098
Tampón de borato alcalino, pH: 9,20	0,044	1,239
Agua ultrapura	ND	0,036

Nota: ND indica no detectado, la concentración estaba por debajo del LLOQ;

* Se realizó un análisis de HPLC para el Compuesto 5

Ejemplo 4 – Estabilidad de compuestos

Se prepararon soluciones 5 µM de los Compuestos 1, 3 y 5 en tampón USP (pH: 7,40) con soluciones madre 5 mM en DMSO. Las soluciones se incubaron a 37 °C durante 120 minutos, con agitación a 400 rpm utilizando una termomezcladora.

Después de intervalos de 0, 15, 30, 60 y 120 minutos, se tomaron alícuotas de volumen suficiente de las soluciones del compuesto, se diluyeron hasta la concentración final y se analizaron.

Resultados

Los resultados de los experimentos de estabilidad se tabulan en la Tabla 3 a continuación.

- 5 Los resultados muestran que los Compuestos 3 y 5 poseen una estabilidad comparable a la del Compuesto 1 en soluciones levemente básicas (es decir, pH = 7,4).

Tabla 3. Datos comparativos de estabilidad en tampón fosfato (pH: 7,40)

Compuesto de prueba	% restante en comparación con 0,0 min				
	0,0 min	15 min	30 min	60 min	120 min
Compuesto 1	100,00	97,62	101,31	99,41	106,18
Compuesto 3	100,00	86,96	93,61	88,74	75,40
Compuesto 5	100,00	103,92	107,58	107,88	97,30

10 Ejemplo 5 – Activación de AMPK

Cultivo y tratamiento compuesto de células de insulinoma INS-1E

- 15 Las células INS-1E se cultivaron como se describe en Steneberg *et al.*, JCI Insight. 2018;3(12):e99114. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99114>, utilizando suero bovino fetal al 5 % en lugar de al 10 % cuando se siembran en placas para el tratamiento.

El compuesto 3 se disolvió a 10 mM en DMSO y se congeló a -20 °C.

- 20 El compuesto 5 se disolvió a 10 mM en una mezcla 50:50 de agua/DMSO, se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente en un baño ultrasónico (limpiador ultrasónico VWR) y se almacenó a temperatura ambiente.

- 25 Las células INS-1E se trataron en medio sin suero con dosis crecientes de los Compuestos 3 y 5 durante 4 y 16 horas, respectivamente, de acuerdo con los métodos descritos en Steneberg *et al.*, JCI Insight. 2018;3(12):e99114. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99114>.

Análisis de transferencia Western

- 30 El análisis de transferencia Western de las células INS-1E se realizó como se describe en Steneberg *et al.*, JCI Insight. 2018;3(12):e99114. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99114>. Los lisados celulares se pasaron a través de una aguja de calibre 30, ~8 veces y se centrifugaron durante 10 min a +4 °C a 14000 rpm. Los valores cuantificados de AMPK α y AMPK α fosforilada T172, se normalizaron hacia los valores cuantificados de β -actina.

Resultados

- 35 Los resultados del análisis de transferencia Western se tabulan en la Tabla 3 a continuación y se muestran gráficamente en la Figura 1.

- 40 Los resultados muestran que los Compuestos 3 y 5 aumentan la AMPK fosforilada T172 de una manera dependiente de la dosis en células INS-1E cultivadas. Por tanto, los Compuestos 3 y 5 son agonistas de AMPK.

Tabla 4. La relación entre p-T172 AMPK y AMPK no fosforilada

Compuesto	Tiempo	Control	2,5 μ M	5 μ M	10 μ M
3 (DMSO al 0,1 %)	4 h	1,00	1,62	1,88	2,95
5 (DMSO al 0,05 %)	16 h	1,00	1,29	1,62	3,21

Ejemplo 6 – Estudio farmacocinético oral de dosis única de los Compuestos 1 y 3 en ratas Sprague Dawley

45

Formulación del Compuesto 1

- 50 Se añadieron 10,0 ml de solución de metilcelulosa al 2 % p/v en tampón de fosfato (pH 7,5) a un matraz cónico de 100 ml junto con 1 g de perlas de vidrio de 2 mm. La solución se agitó vigorosamente en un agitador magnético. Se añadieron lentamente a la solución 100 mg del Compuesto 1 y la solución se agitó vigorosamente durante aproximadamente 1 h. El pH de la formulación se midió para que fuera 7,49. Cada formulación se preparó recientemente antes de la administración a los animales. La concentración final del Compuesto 1 en la formulación fue de 10 mg/ml. La formulación se administró a 5 ml/kg de peso corporal.

55 Formulación del Compuesto 3

Se añadieron 10,0 ml de solución de metilcelulosa al 2 % p/v en tampón de fosfato (pH 7,5) a un matraz cónico de 100 ml junto con 1 g de perlas de vidrio de 2 mm. La solución se agitó vigorosamente en un agitador magnético. Se añadieron lentamente a la solución 134 mg del Compuesto 3 y la solución se agitó vigorosamente durante aproximadamente 1 h. El pH de la formulación se midió para que fuera 7,44. Cada formulación se preparó recientemente antes de la administración a los animales. La concentración final del Compuesto 3 en la formulación fue de 13,4 mg/ml, que es equivalente a 10 mg/ml del Compuesto 1. La formulación se administró a 5 ml/kg de peso corporal.

10 Selección de dosis y justificación de la selección

Las dosis de 50 mg/kg y 67 mg/kg p.v. para el Compuesto 1 y el Compuesto 3, respectivamente, se seleccionaron para la comparación de dosis equimolares.

15 Administración de la dosis

Se utilizaron ratas Sprague Dawley macho adultas sanas de 9 a 11 semanas de edad para la experimentación después de un mínimo de tres días de aclimatación. A los animales alimentados se les administró la formulación del Compuesto 1 o el Compuesto 3 por vía oral a través de sonda a una dosis de 50 mg/kg o 67 mg/kg de peso corporal, respectivamente.

Muestreo de sangre

En anestesia leve con isoflurano, las muestras de sangre se recogieron mediante el método de punción retroorbitaria utilizando tubos capilares en tubos preetiquetados que contenían anticoagulante (K_2EDTA : 2 mg/ml de sangre) durante las siguientes 72 horas tras la dosificación, como se detalla en la Tabla 6. Para el muestreo de sangre en múltiples puntos temporales, los ojos derecho e izquierdo se usaron alternativamente. Las muestras de sangre recogidas se centrifugaron a 6000 rpm, 4 °C durante 10 minutos y las muestras de plasma se separaron y almacenaron a -80 °C hasta su análisis.

Resultados

Los resultados del estudio farmacocinético oral de dosis única en ratas se tabulan en las Tablas 4 y 5 a continuación y se muestran gráficamente en la Figura 2. En la Tabla 4, los valores de $C_{máx}$, $T_{máx}$, $AUC_{últ}$, AUC_{inf} , AUC_{extrap} , $T_{1/2}$ y $TMP_{últ}$ son para 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida (Compuesto 1), que se detectó tras la administración de ambos Compuestos 1 y 3.

Los resultados muestran que hay un sorprendente aumento al doble en la exposición sistémica de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida cuando se administra el Compuesto 3 en comparación con el Compuesto 1. Por tanto, la exposición sistémica de 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida aumenta mediante la administración de un compuesto de la invención.

Tabla 5. Parámetros farmacocinéticos plasmáticos medios tras la administración de los Compuestos 1 y 3

Compuesto N.º	1	3
Dosis (mg/kg p.c.)	50	67 (equivalente a 50 del Compuesto 1)
$C_{máx}$ (µg/ml)	19,60 ± 5,54	40,80 ± 5,66
$T_{máx}$ (h)	7,33 ± 1,16	7,33 ± 1,16
$AUC_{últ}$ (h*µg/ml)	449,40 ± 157,75	847,34 ± 99,98
AUC_{inf} (h*µg/ml)	458,31 ± 154,77	880,35 ± 91,70
AUC_{extrap} (%)	2,33 ± 1,74	3,80 ± 3,53
$T_{1/2}$ (h)	8,42 ± 1,47	9,59 ± 2,96
$TMP_{últ}$ (h)	14,78 ± 0,68	14,66 ± 1,45

Tabla 6. Concentración plasmática de los Compuestos 1 y 3

Concentración plasmática del Compuesto 1 (µg/ml)				
Tiempo (h)	Compuesto 1		Compuesto 3	
	Media	DT	Media	DT
0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	0,62	0,62	1,13	0,13
0,50	1,98	0,59	5,53	0,73
1,00	4,24	1,84	9,51	0,74
2,00	7,99	4,49	16,17	1,53
4,00	14,01	5,73	23,83	4,56
6,00	17,00	5,30	35,17	4,85
8,00	19,33	5,33	38,83	8,82
24,00	9,44	4,43	16,03	1,82
48,00	0,72	0,17	2,12	1,30
72,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Límite inferior de cuantificación del Compuesto 1			10,5 µg/ml	

Ejemplo 7 – Estudio farmacocinético oral de dosis única del Compuesto 5 en ratas Sprague Dawley5 *Formulación del Compuesto 5*

Se añadieron 6,0 ml de solución de metilcelulosa al 2 % p/v en tampón de fosfato (pH 7,5) a un matraz cónico de 100 ml junto con 1 g de perlas de vidrio de 2 mm. La solución se agitó vigorosamente en un agitador magnético. Se añadieron lentamente a la solución 77 mg del Compuesto 5 y la solución se agitó vigorosamente durante aproximadamente 1 h. El pH de la formulación se midió para que fuera 7,43. La formulación se preparó recientemente antes de la administración a los animales.

Administración de la dosis

Se utilizaron ratas Sprague Dawley macho adultas sanas de 9 a 11 semanas de edad para la experimentación después de un mínimo de tres días de aclimatación. A los animales alimentados se les administró la formulación del Compuesto 5 por vía oral a través de sonda a una dosis de 64 mg/kg de peso corporal (5 ml/kg de volumen de dosis).

Muestreo de sangre

En anestesia leve con isoflurano, las muestras de sangre se recogieron mediante el método de punción retroorbitaria utilizando tubos capilares en tubos preetiquetados que contenían anticoagulante (K₂EDTA: 2 mg/ml de sangre) durante las siguientes 72 horas posteriores a la dosificación. Para el muestreo de sangre en múltiples puntos temporales, los ojos derecho e izquierdo se usaron alternativamente. Las muestras de sangre recogidas se centrifugaron a 6000 rpm, 4 °C durante 10 minutos y las muestras de plasma se separaron y almacenaron a -80 °C hasta su análisis.

Resultados

Los resultados del estudio farmacocinético oral de dosis única en ratas se tabulan en las Tablas 7 y 8 a continuación. En la Tabla 7, los valores de C_{máx}, T_{máx}, AUC_{últ}, AUC_{inf}, AUC_{extrap}, T_{1/2} y TMP_{últ} son para 4-cloro-N-[2-[(4-clorofenil)metil]-3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-il]benzamida (Compuesto 1), que se detectó tras la administración de Compuesto 5. Por tanto, El Compuesto 5 actúa como un profármaco del Compuesto 1.

Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos plasmáticos medios tras de la administración del Compuesto 5

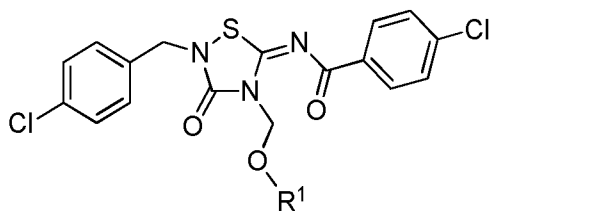
Compuesto N.º	5
Dosis (mg/kg p.c.)	64
C _{máx} (µg/ml)	30,77 ± 9,68
T _{máx} (h)	6,00 ± 0,0
AUC _{últ} (h*µg/ml)	612,21 ± 376,22
AUC _{inf} (h*µg/ml)	688,74 ± 315,05
AUC _{extrap} (%)	15,22 ± 14,63
T _{1/2} (h)	9,09 ± 2,87
TMP _{últ} (h)	11,72 ± 3,69

Tabla 8. Concentración plasmática del Compuesto 1 tras la administración del Compuesto 5

Concentración plasmática del Compuesto 1 (µg/ml)		
Tiempo (h)	Compuesto 5	
	Media	DT
0,00	0,00	0,00
0,25	0,84	0,20
0,50	2,39	0,50
1,00	4,78	1,42
2,00	11,09	2,17
4,00	23,97	10,19
6,00	30,77	9,68
8,00	29,23	10,80
24,00	13,84	10,73
48,00	0,23	0,40
72,00	0,00	0,00
Límite inferior de cuantificación del Compuesto 1		0,5 µg/ml

REIVINDICACIONES

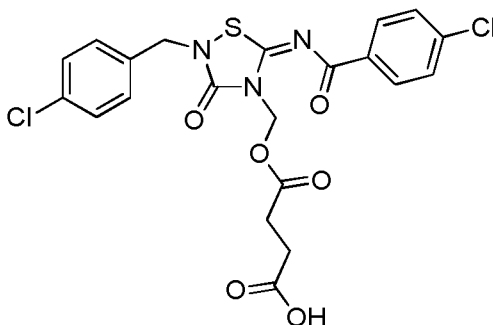
1. Un compuesto de fórmula I,



en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-C₂H₄-CO₂H y -PO₃H₂,

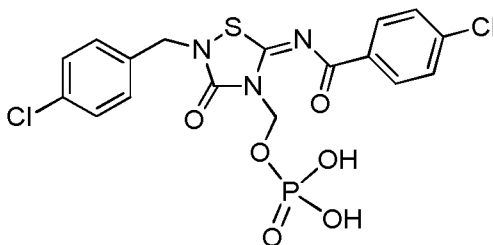
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde, el compuesto de fórmula I es:



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde, el compuesto de fórmula I es:



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de metal alcalino, una sal de metal alcalinotérreo o una sal de amonio cuaternario del compuesto de fórmula I.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio o de potasio del compuesto de fórmula I.

6. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

7. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es un excipiente básico.

8. La formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en óxido de magnesio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio y carbonato de calcio.

9. La formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde la formulación además comprende un recubrimiento entérico.

5 10. Un compuesto de fórmula I como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una formulación farmacéutica como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 para su uso en medicina.

10 11. Un compuesto de fórmula I como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una formulación farmacéutica como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 para usar en el tratamiento de un trastorno o afección mejorada por la activación de AMPK, en donde el trastorno o afección mejorado por la activación de AMPK se selecciona del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular (tal como insuficiencia cardíaca), enfermedad renal diabética, diabetes (tal como diabetes tipo 2), resistencia a la insulina, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, dolor, adicción a opioides, obesidad, cáncer, inflamación (incluyendo enfermedades inflamatorias crónicas), enfermedades autoinmunitarias, osteoporosis y enfermedades intestinales.

12. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el trastorno o afección mejorado por la activación de AMPK es la obesidad.

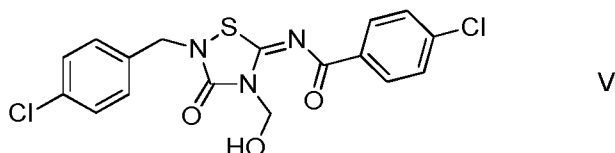
13. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el trastorno o afección mejorado por la activación de AMPK es la diabetes (tal como la diabetes de tipo 2).

14. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el trastorno o afección mejorado por la activación de AMPK es una afección asociada con hiperinsulinemia seleccionada del grupo que consiste en obesidad y enfermedad cardiovascular.

15. El compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en donde el compuesto se administra por vía oral, por vía subcutánea o intramuscular.

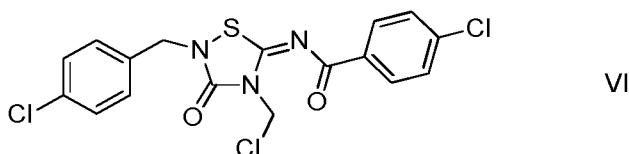
16. Un proceso para preparar el compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, proceso que comprende:

(i) reacción de un compuesto de fórmula V,



con un ácido o un anhídrido de ácido adecuados; o

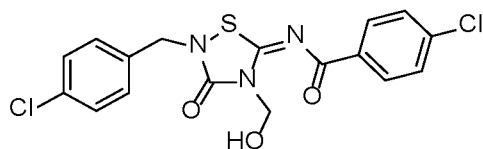
(ii) reacción de un compuesto de fórmula VI,



con un ácido adecuado o una sal de ácido adecuada.

17. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

(a) el compuesto de fórmula V,

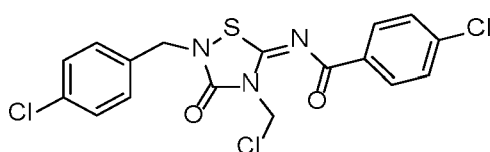


V

5

o a una de sus sales o sus solvatos farmacéuticamente aceptables; y

(b) el compuesto de fórmula VI,



VI

10

o una de sus sales o sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

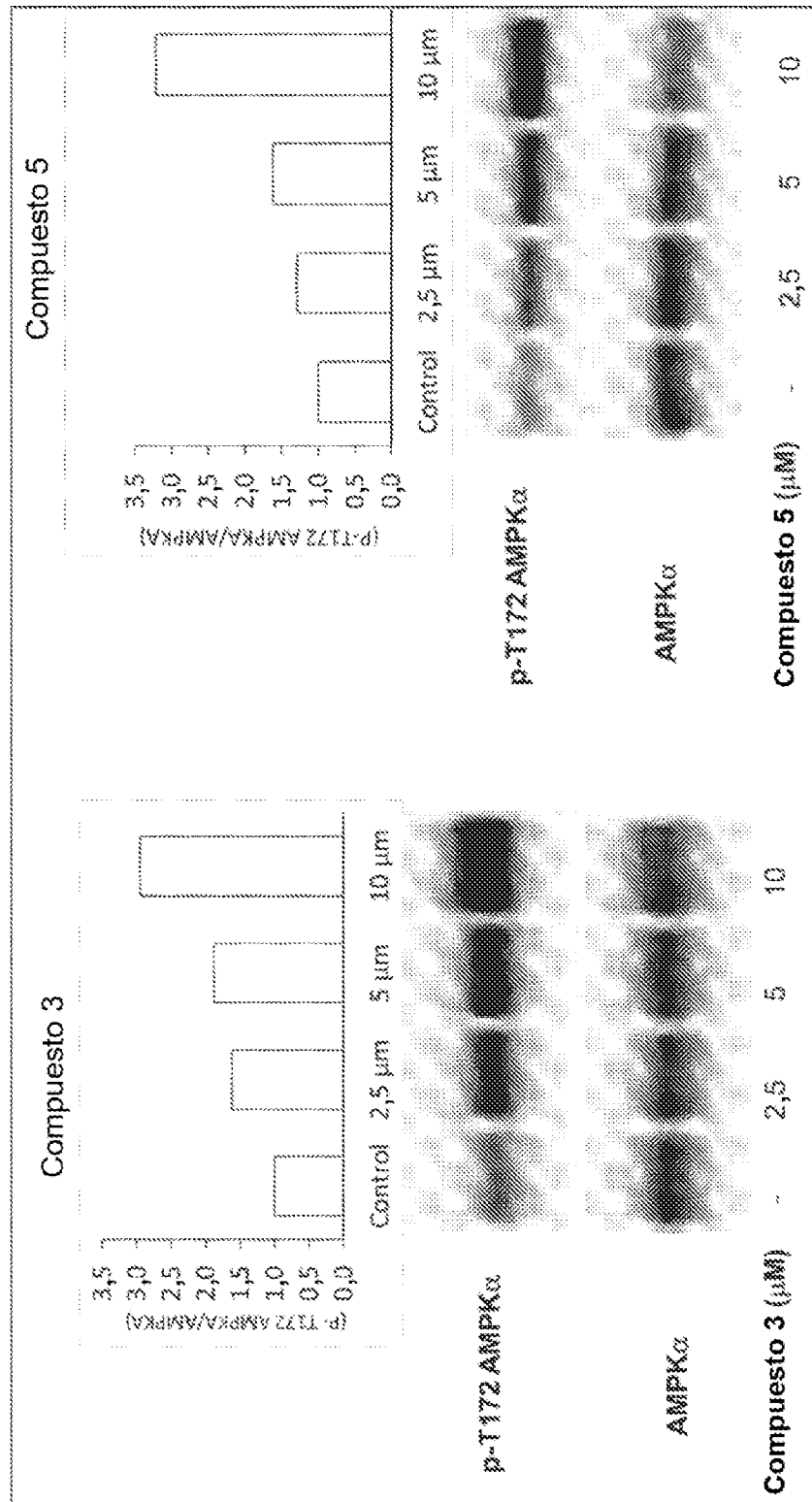


Figura 1

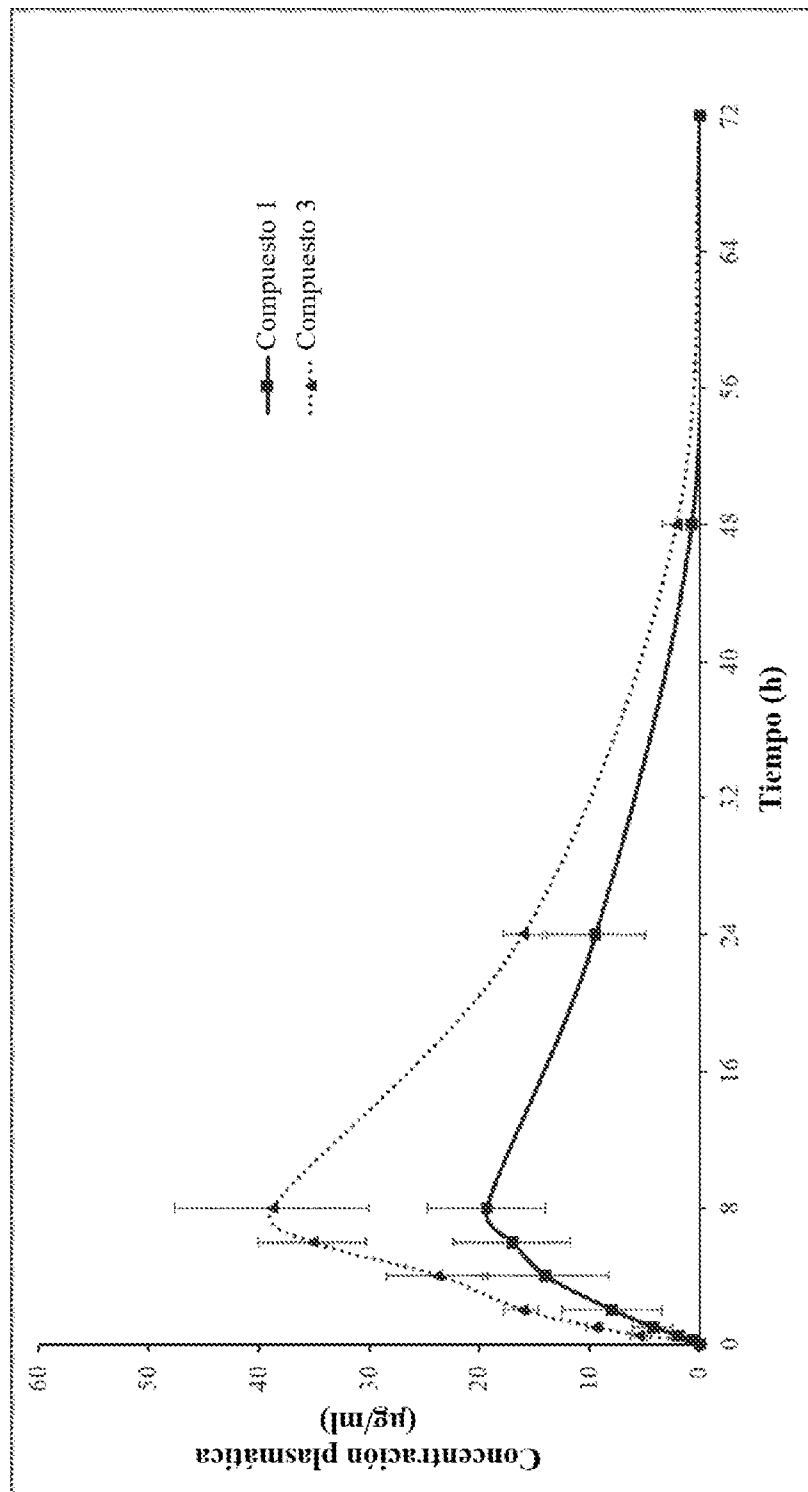


Figura 2