



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 354 391**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07818507 .1**
96 Fecha de presentación : **27.09.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2097411**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.09.2009**

54 Título: **Derivados de la 3-amino-imidazo[1,2-a]piridina con efecto inhibidor del SGLT1 y del SGLT2 destinados al tratamiento de la diabetes del tipo 1 y del tipo 2.**

30 Prioridad: **16.10.2006 DE 10 2006 048 728**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
14.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
14.03.2011

73 Titular/es: **MERCK PATENT GmbH**
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es: **Klein, Markus;**
Gericke, Rolf;
Beier, Norbert;
Cezanne, Bertram;
Tsaklakidis, Christos y
Mederski, Werner

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

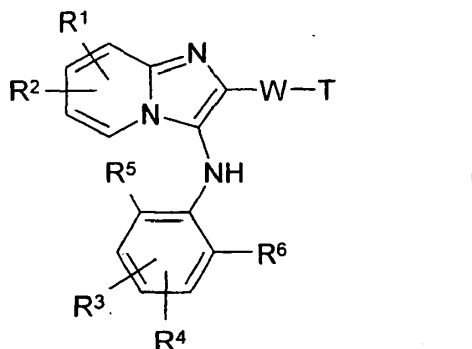
ES 2 354 391 T3

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).

DESCRIPCION

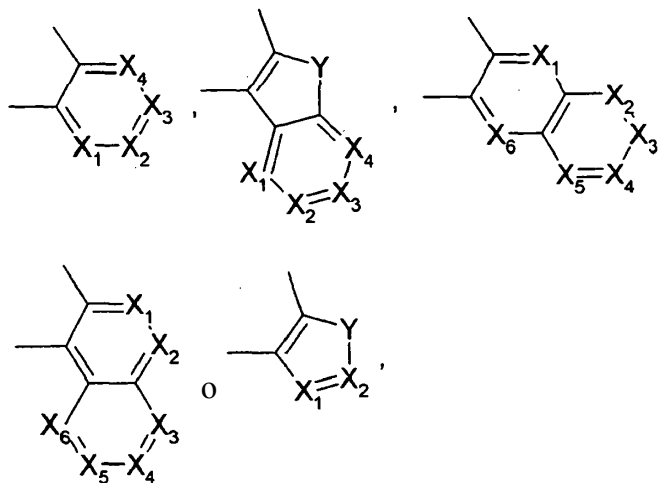
DERIVADOS DE LA 3-AMINO-IMIDAZO[1,2-A]PIRIDINA CON EFECTO INHIBIDOR DEL SGLT1 Y DEL SGLT2 DESTINADOS AL TRATAMIENTO DE LA DIABETES DEL TIPO 1 Y DEL TIPO 2.

5 La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



en la que

W significa



10

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, C- R^7 , N o C-Het,

Y significa O, S, N- R^7 o N-Het,

15 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H, A, OH, OA, NAA', Hal, CN, NO₂, O(CH₂)_mCONAA', NA(CH₂)_mCONAA', (CH₂)_mNAA', O(CH₂)_mNAA', O(CH₂)_mOA, O(C=O)(CH₂)_mNAA', (C=O)O(CH₂)_mNAA', NA(C=O)(CH₂)_mNAA', (C=O)NA(CH₂)_mNAA', CH₂O(CH₂)_mNAA', CH₂OA o COOA,

- A, A', A'' significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H, alquilo con 1 hasta 10 átomos de carbono, lineal o ramificado, no substituido o substituido una, dos o tres veces por =S, por =NR, por =O (oxígeno de tipo carbonilo), por NRR', por OH, por CN, por CONRR' y/o por NO₂, pudiendo estar reemplazados uno, dos o tres grupos CH₂, de manera independiente entre sí, por O, por S, por SO, por SO₂, por NR, por grupos -OCO-, por grupos -NRCONR'-, por grupos -NRCO-, por grupos -COO-, por grupos -CONR-, por grupos -C≡C- y/o por grupos -CH=CH- y/o también desde 1 hasta 20 átomos de H por F y/o por Cl, o significa alquilo con 3 hasta 7 átomos de carbono, cíclico, no substituido o substituido una, dos o tres veces por =S, por =NR, por =O (oxígeno de tipo carbonilo), por NRR', por OH, por CN, por CONRR' y/o por NO₂, pudiendo estar reemplazados uno, dos o tres grupos CH₂, de manera independiente entre sí, por O, por S, por SO, por SO₂, por NR, por grupos -OCO-, por grupos -NRCONR'-, por grupos -NRCO-, por grupos -COO-, por grupos -CONR-, por grupos -C≡C- y/o por grupos -CH=CH- y/o también desde 1 hasta 11 átomos de H por F y/o por Cl,
- R, R' significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H, alquilo con 1 hasta 10 átomos de carbono, lineal o ramificado, no substituido o substituido una, dos o tres veces por =S, por =NR, por =O (oxígeno de tipo carbonilo), por NH₂, por OH, por CN, por CONH₂ y/o por NO₂, pudiendo estar reemplazados uno, dos o tres grupos CH₂, de manera independiente entre sí, por O, por S, por SO, por SO₂, por NH, por NCH₃, por grupos -OCO-, por grupos -NHCONH-, por grupos -NHCO-, por grupos -COO-, por grupos -CONH-, por grupos -NCH₃CO-, por grupos CONCH₃-, por grupos -C≡C- y/o por grupos -CH=CH- y/o también desde 1 hasta 20 átomos de H por F y/o por Cl, o significa alquilo con 3 hasta 7 átomos de carbono, cíclico, no substituido o substituido una, dos o tres veces por =S, por =NR, por =O (oxígeno de tipo carbonilo), por NH₂, por OH, por CN, por CONH₂ y/o por NO₂, pudiendo estar reemplazados

- uno, dos o tres grupos CH₂, de manera independiente entre sí, por O, por S, por SO, por SO₂, por NH, por NCH₃, por grupos -OCO-, por grupos -NHCONH-, por grupos -NHCO-, por grupos -COO-, por grupos -CONH-, por grupos -NCH₃CO-, por grupos CONCH₃- y/o por grupos -CH=CH- y/o también desde 1 hasta 11 átomos de H por F y/o por Cl,
- 5 T significa Ar o Het,
- Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido por A, por Hal, por OA, por OH, por SA, por NAA', por SOA, por SO₂A, por NO₂, por CN, por COOA, por COOH, por CHO, por COA, por SO₃H OCOA,
- 10 por CONAA', por NA'COA, por NACONA'A", por NA'SO₂A y/o por SO₂NAA',
- Het significa un heterociclo mononuclear o binuclear, saturado, no saturado o aromático con 1 hasta 4 átomos de N, de O y/o de S, que puede estar sustituido una, dos o tres veces por A, por Hal, por OA, por OH, por SA,
- 15 por NAA', por SOA, por SO₂A, por NO₂, por CN, por COOA, por COOH, por CHO, por COA, por SO₃H OCOA, por CONAA', por NA'COA, por NACONA'A", por NA'SO₂A, por SO₂NAA', por =S, por =NR¹ y/o por =O (oxígeno de tipo carbonilo),
- Hal significa F, Cl, Br o I,
- 20 m significa 1, 2 o 3,
- así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

La invención tenía como tarea encontrar nuevos compuestos con propiedades valiosas, especialmente aquellos que pudiesen ser empleados para la fabricación de medicamentos.

25

Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I y sus sales tienen propiedades farmacológicas valiosas con una buena compatibilidad. Estos compuestos presentan propiedades inhibitoras del SGLT1 y del SGLT2 (cotransportador de la glucosa dependiente del sodio -sodium dependent glucose co-

30 transporter-) y, por lo tanto, pueden ser empleados para combatir y para prevenir la diabetes del tipo 1 y del tipo 2.

La absorción de la glucosa en las microvellosidades del intestino delgado y en los canículos renales proximales contra un gradiente de concentración se lleva a cabo a través del cotransportador de la glucosa epitelial dependiente del sodio (SGLTs). Se han descrito como mínimo dos grandes clases de SGLTs: SGLT1 (por ejemplo la publicación de los autores Lee W.S. et al. (1994) The high-affinity Na⁺/Glucose co-transporter: reevaluation of function and distribution of expression. J. Biol. Chem. 269, 12032-12039) y SGLT2 (por ejemplo la publicación de los autores Mackenzie B. et al. (1994) SAAT1 is a low-affinity Na⁺/glucose cotransporter and not an amino acid transporter. J. Biol. Chem. 269, 22488-22491).

Se supone que el SGLT1 es importante para la absorción de la glucosa en el intestino mientras que, por el contrario, el SGLT2 es probablemente el responsable fundamental para la reabsorción de la glucosa filtrada libre en los riñones.

La modificación principal en el caso de la Diabetes mellitus es la hiperglicemia. Esto no solamente es un síntoma de la enfermedad sino que, también, es un factor potencialmente patógeno, que conduce a múltiples complicaciones microvasculares y macrovasculares diabéticas crónicas y a una perturbación de la secreción de la insulina y a una sensibilidad (Klein R. (1995), Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes, Diabetes Care 18, 258-268; Rossetti L. (1995), Glucose toxicity: the implications of hyperglycemia in the pathophysiology of diabetes mellitus, Clin. Invest. Med. 18, 255-260). Por lo tanto, en el paciente diabético la única regulación del nivel de glucosa en sangre dentro del intervalo normal constituye un importante objetivo de la terapia. De manera correspondiente su función descrita conduce a una inhibición de los SGLTs en el sentido de una menor absorción y de una mayor segregación de glucosa, así como en el sentido de una disminución subsiguiente del nivel de glucosa en sangre. Por lo tanto, la represión de los SGLTs puede ser una alternativa adecuada para llevar a cabo el tratamiento de la diabetes.

En la literatura han sido descritas varias clases de sustancias con actividad SGLT. El producto natural constituido por la floricina sirvió de modelo para todas estas estructuras.

Se conocen derivados glicósidos aromáticos por las publicaciones WO 2004/052902 y WO 2004/052903. En las publicaciones WO 0280936, WO 0280935, JP 2000080041 y EP 850948 están descritos propiofenonaglicósidos. En las publicaciones WO 0244192, WO 0228872 y WO 0168660 están descritos glucopiranosiloxibencilbencenos. Se conocen por las publicaciones WO 0268440, WO 0268439, WO 0236602 y WO 0116147 glucopiranosiloxi-pirazoles. En las publicaciones WO 0174835 y WO 0174834 han sido divulgadas O-glicósidobenzamidas. En las publicaciones WO 0127128 y US 2002137903 han sido descritos C-arilglicósidos. Todas las estructuras conocidas contienen la glucosa como elemento estructural muy importante. Por otra parte se conocen por la publicación US 2002/132807 compuestos de sulfuro de diarilo para llevar a cabo el tratamiento de patologías inflamatorias y de inmunopatologías. En la publicación EP 0 953 357 A1 se describen en general compuestos glicósidos como excipientes para fármacos renales -Drug-Carrier- y en la publicación WO 95/23780 se describen compuestos de 4-hidroxi-fenoxi-hetero-cicloalquilo como aclaradores de la piel.

Los compuestos, de conformidad con la invención, presentan un elevado desdoblamiento con relación a la deseada afinidad del SGLT₂ con respecto al SGLT₁.

Los compuestos de la fórmula I se caracterizan por efectos convenientes sobre el metabolismo de la glucosa, reduciendo especialmente el nivel de azúcar en sangre y son adecuados para llevar a cabo el tratamiento de la diabetes de tipo 1 y de tipo 2. Por lo tanto, los compuestos pueden ser empleados solos o en combinación con otros principios activos destinados a hacer descender el azúcar en sangre (antidiabéticos).

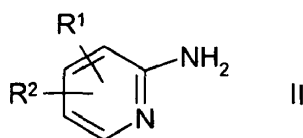
Por otra parte, los compuestos de la fórmula I son adecuados para la prevención y el tratamiento de los daños tardíos diabéticos tales como, por ejemplo, la nefropatía, la retinopatía, la neuropatía así como el síndrome X, la obesidad, el infarto de corazón, el infarto de miocardio, las enfermedades de obstrucción de las arterias periféricas, la trombosis, la arteriosclerosis, las inflamaciones, las inmunopatologías, las autoinmunopatologías, tales como por

ejemplo el SIDA, el asma, la osteoporosis, el cáncer, la psoriasis, el Alzheimer, la esquizofrenia y las enfermedades infecciosas, siendo preferente el tratamiento de la diabetes de tipo 1 y de tipo 2 así como para la prevención y para el tratamiento de los daños tardíos diabéticos, el síndrome X y la obesidad.

5 Los compuestos de la fórmula I pueden ser empleados como principios activos medicamentosos en la medicina humana y veterinaria, especialmente para el tratamiento y la prevención de diabetes de tipo 1 y de tipo 2.

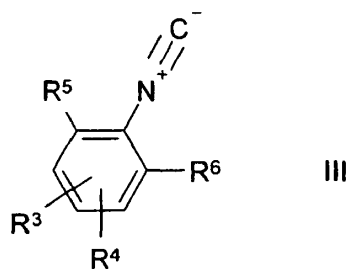
El objeto de la invención está constituido por los compuestos de la fórmula I y sus sales así como por un procedimiento para la obtención de los compuestos de
10 la fórmula I así como de sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, **caracterizado porque**

a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



en la que

15 R^1 y R^1 tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula III



en la que

20 R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y con un compuesto de la fórmula IV



en la que W y T tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

o

b) se transforma un resto T en otro resto T,

llevándose a cabo la ciclación de un derivado de tiosemicarbazida para dar un derivado de oxadiazol,

y/o

se transforma una base o un ácido de la fórmula I en una de sus sales.

5 De igual modo, el objeto de la invención está constituido por las formas ópticamente activas (estereoisómeros), por los enantiómeros, por los racematos, por los diastereómeros así como por los hidratos y los solvatos de estos compuestos. Se entenderá por solvatos de los compuestos los productos de adición de las moléculas inertes de disolventes sobre los compuestos, que se forman debido a su
10 fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, los monohidratos o los dihidratos o los alcoholatos.

Se entenderá por derivados farmacéuticamente empleables, por ejemplo, las sales de los compuestos de conformidad con la invención así como también los compuestos denominados profármacos.

15 Se entiende por el concepto de derivados profármacos, por ejemplo, los compuestos de la fórmula I modificados con, por ejemplo, grupos alquilo o con grupos acilo, con azúcares o con oligopéptidos, que se disocian rápidamente en el organismo para dar los compuestos activos, de conformidad con la invención.

A éstos pertenecen también los derivados polímeros biodegradables de los compuestos de conformidad con la invención, como los que se han descrito, por
20 ejemplo, en la publicación Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

De igual modo, el objeto de la invención está constituido por mezclas de los compuestos de la fórmula I, de conformidad con la invención, por ejemplo las mezclas formadas por dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción de 1:1, de
25 1:2, de 1:3, de 1:4, de 1:5, de 1:10, de 1:100 o de 1:1.000.

En este caso, se trata, de una manera especialmente preferente, de mezclas de compuestos estereoisómeros.

Los compuestos de conformidad con la invención pueden presentarse también en diversas formas polimorfas, por ejemplo a modo de formas polimorfas amorfas y
30 cristalinas. Todas las formas polimorfas de los compuestos de conformidad con la invención pertenecen al ámbito de la invención y constituyen otro aspecto de la

invención.

Se cumple para todos los restos, que se presenten varias veces, que sus significados son independientes entre sí.

En lo que precede y a continuación, los restos o bien los parámetros W, T,
5 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados indicados en la fórmula I, en tanto en cuanto no se indique expresamente otra cosa.

De manera preferente, A, A', A" significan respectivamente, de manera independiente entre sí, alquilo, que no está ramificado (lineal) o que está ramificado, y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. A significa, de
10 manera preferente, metilo, así mismo etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo o terc.-butilo, además, también, pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, de manera más preferente, por
15 ejemplo, trifluórmétilo.

De manera muy especialmente preferente, A, A', A" significan alquilo con 1, con 2, con 3, con 4, con 5 o con 6 átomos de carbono, de manera preferente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo, terc.-butilo, pentilo, hexilo, trifluórmétilo, pentafluóretilo o 1,1,1-trifluóretilo.

Alquilo cíclico o cicloalquilo significa, de manera preferente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.
20

De manera preferente, R¹, R² significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H, A, OA, OH, Hal, CN, NO₂, CONH₂ o CN.

De manera especialmente preferente, R¹, R² significan respectivamente, de
25 manera independiente entre sí, H o Hal.

De manera preferente, R³, R⁴ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H, F, Cl, metilo, CF₃ o metoxi.

De manera especialmente preferente, R³, R⁴ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H o Hal.

De manera preferente, R⁵, R⁶ significan respectivamente, de manera
30 independiente entre sí, H, Hal, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, CF₃, metoxi

o etoxi.

De manera especialmente preferente, R⁵, R⁶ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H o Hal.

Ar significa, por ejemplo, fenilo no sustituido, de manera más preferente, por ejemplo, significa fenilo monosustituido, disustituido o trisustituido por A, 5 por Hal, por OA, por OH, por SA, por NAA', por SOA, por SO₂A, por NO₂, por CN, por COOA, por COOH, por CHO, por COA, por SO₃H, por OCOA, por CONAA', por NA'COA, por NACONA'A", por NA'SO₂A y/o por SO₂NAA'.

De manera especialmente preferente, Ar significa fenilo no sustituido, de 10 manera más preferente, por ejemplo, significa fenilo monosustituido, disustituido o trisustituido por metilo, por etilo, por propilo, por F, por Cl, por metoxi, por etoxi, por OH, por SCH₃, por dimetilamino, por SOCH₃, por SO₂CH₃, por NO₂, por CN, por COOCH₃, por COOH, por CHO, por acetilo, por SO₃H, por OCOCH₃, por CON(CH₃)₂, por N(CH₃)COCH₃, por N(CH₃)CON(CH₃)₂, por 15 N(CH₃)SO₂CH₃ y/o por SO₂N(CH₃)₂.

Het significa, independientemente de otras sustituciones, por ejemplo 2- o 3-furilo, 2-o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, de una forma más 20 preferente significa 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o 5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 25 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo[1,4]oxazinilo, de una forma más 30 preferente significa 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo, 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Los restos heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados. Het también puede significar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, de forma más preferente significa 2,3-metilendioxfenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2,3-etilendioxfenilo, 3,4-etilendioxfenilo, 3,4-(difluórmetilendioxi)fenilo, 2,3-dihidro-benzofuran-5- o -6-ilo, 2,3-(2-oxo-metilendioxi)-fenilo o incluso 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además significa, de forma preferente, 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxo-furanilo.

De manera preferente, los sistemas anulares aromáticos o no saturados están substituidos una, dos o tres veces por A, por Hal, por OA, por OH, por SA, por NAA', por SOA, por SO₂A, por NO₂, por CN, por COOA, por COOH, por CHO, por COA, por SO₃H, por OCOA, por CONAA', por NA'COA, por NACONA'A", por NA'SO₂A, por SO₂NAA', por =S, por =NR¹ y/o por =O (oxígeno de tipo carbonilo).

De manera especialmente preferente, Het significa un heterociclo aromático mononuclear con 1 hasta 4 átomos de N, de O y/o de S, que puede estar substituido una o dos veces por A, por CONH₂, por NO₂, por NH₂, por NHA y/o por NAA'. De manera muy especialmente preferente, Het significa piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo o 1,2,3-tiadiazolilo, que pueden estar substituidos una o dos veces por A, por CONH₂, por NO₂, por NH₂, por NHA y/o por NAA'.

De manera preferente, Het' significa un heterociclo aromático mononuclear con 1 hasta 3 átomos de N, de O y/o de S, tal como, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-

oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo o 1,2,3-tiadiazolilo.

De manera preferente, Hal significa F, Cl o Br, así como también I. De manera preferente, m significa 1 o 2.

Los compuestos de la fórmula I pueden presentar uno o varios centros
5 quirales y, por lo tanto, pueden estar presentes en diversas formas estereoisómeras. La fórmula I abarca todas estas formas.

Por lo tanto, constituyen el objeto de la invención, de manera especial, aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales, como mínimo, uno de los restos citados tenga uno de los significados preferentes que han sido indicados más arriba.
10 Algunos grupos preferentes de los compuestos pueden ser expresados por medio de las fórmulas parciales Ia hasta Io siguientes, que corresponden a la fórmula I y en las que los restos, que no han sido descritos con mayor detalle, tienen el significado que ha sido indicado en el caso de la fórmula I, pero, sin embargo,

en Ia

15 A, A', A'' significan respectivamente, de manera independiente entre sí, alquilo no ramificado o ramificado con 1, con 2, con 3, con 4, con 5 o con 6 átomos de carbono, pudiendo estar reemplazados desde 1 hasta 5 átomos de H por F, o significan cicloalquilo con 3 hasta 7 átomos de carbono;

20 en Ib

R¹, R² significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H, A, OA, OH, Hal, CN, NO₂, CONH₂ o CN;

en Ic

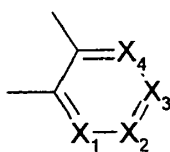
25 R³, R⁴ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H, F, Cl, metilo, CF₃ o metoxi;

en Id

R⁵, R⁶ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H, Hal, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, CF₃, metoxi o etoxi;

en Ie

30 W significa



X₂, X₄ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, N, CH, CHal, Cmetilo, Cetilo, CCN, CCF₃, COfetilo o COetilo,

5 X₁, X₃ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, N, CH, CHal, Cmetilo, Cetilo, CCN, CCF₃, COfetilo, COetilo, CHet o CR⁷;

en If

10 Ar significa fenilo no substituido o substituido una, dos o tres veces por A, por Hal, por OA, por OH, por SA, por NAA', por SOA, por SO₂A, por NO₂, por CN, por COOA, por COOH, por CHO, por COA, por SO₃H, por OCOA, por CONAA', por NA'COA, por NACONA'A", por NA'SO₂A y/o SO₂NAA';

en Ig

15 Het significa un heterociclo mononuclear o binuclear, no saturado o aromático, con 1 hasta 4 átomos de N, de O y/o de S, que puede estar substituido una, dos o tres veces por A, por Hal, por OA, por OH, por SA, por NAA', por SOA, por SO₂A, por NO₂, por CN, por COOA, por COOH, por CHO, por COA, por SO₃H, por OCOA, por CONAA', por NA'COA, por NACONA'A", por NA'SO₂A, por 20 SO₂NAA', por =S, por =NR¹ y/o por =O (oxígeno de tipo carbonilo);

en Ih

R¹, R² significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H o Hal;

25 en Ii

R³, R⁴ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H o Hal;

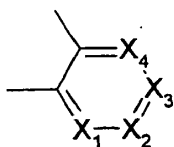
en Ij

R⁵, R⁶ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, metilo

o Hal;

en Ik

W significa



5 X₂, X₄ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, N o CR⁷,

X₁, X₃ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, N, CR⁷ o CHet',

R⁷ significa H, OH, OA, Hal o A,

10 T significa Ar o Het,

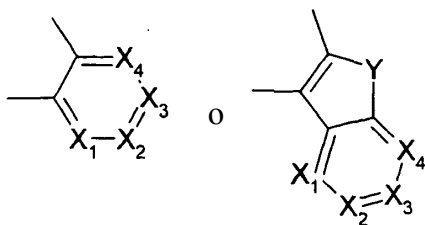
Ar significa fenilo no sustituido o sustituido una vez por COOH o por COOA,

15 Het significa un heterociclo mononuclear, aromático, con 1 hasta 4 átomos de N, de O y/o de S, que puede estar sustituido una o dos veces por A, por CONH₂, por NO₂, por NH₂, por NHA y/o por NAA',

Het' significa un heterociclo mononuclear, aromático, con 1 hasta 3 átomos de N, de O y/o de S;

en II

20 W significa



X₂, X₄ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, N o CR⁷,

25 X₁, X₃ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, N, CR⁷ o CHet',

- Y significa O, S, NR⁷ o NHet',
 R⁷ significa H, OH, OA, Hal o A,
 T significa Ar o Het,
 Ar significa fenilo no sustituido o sustituido una vez por COOH o por
 5 COOA,
 Het significa un heterociclo mononuclear, aromático, con 1 hasta 4
 átomos de N, de O y/o de S, que puede estar sustituido una o dos
 veces por A, por CONH₂, por NO₂, por NH₂, por NHA y/o por
 NAA',
 10 Het' significa un heterociclo mononuclear, aromático, con 1 hasta 3
 átomos de N, de O y/o de S;

en Im

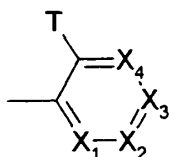
- Het significa piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo,
 pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo,
 15 triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-
 tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo o 1,2,3-tiadiazolilo, que pueden estar
 sustituidos una o dos veces por A, por CONH₂, por NO₂, por NH₂,
 por NHA y/o por NAA';

en In

- Het' significa piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo,
 pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo,
 20 triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-
 tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo o 1,2,3-tiadiazolilo;

en Io

- 25 W significa



X₂, X₄ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, N o
 CR⁷,

- X_1, X_3 significan respectivamente, de manera independiente entre sí, N, CR^7 o $CHet'$,
- R^7 significa H, OH, OA, Hal o A,
- T significa Ar o Het,
- 5 Ar significa fenilo no sustituido o sustituido una vez por COOH o por COOA,
- Het significa piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo o 1,2,3-tiadiazolilo, que pueden estar
- 10 sustituidos una o dos veces por A, por $CONH_2$, por NO_2 , por NH_2 , por NHA y/o por NAA' ,
- Het' significa piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo o 1,2,3-tiadiazolilo,
- 15 R^1, R^2 significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H o Hal,
- R^3, R^4 significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H o
- 20 Hal,
- R^5, R^6 significan respectivamente, de manera independiente entre sí, metilo o Hal,
- A, A' significan respectivamente, de manera independiente entre sí, alquilo no ramificado o ramificado con 1, con 2, con 3, con 4, con 5 o con 6
- 25 átomos de carbono, pudiendo estar reemplazados desde 1 hasta 5 átomos de H por F, o significan cicloalquilo con 3 hasta 7 átomos de carbono,
- Hal significa F, Cl, Br o I;
- así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente
- 30 empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

Los compuestos de la fórmula I y también los productos de partida para su

obtención se preparan según métodos usuales, en sí conocidos, como los que han sido descritos en la literatura (por ejemplo en los manuales tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y, concretamente, bajo aquellas condiciones de la reacción que sean conocidas y adecuadas para las reacciones citadas. En este, también pueden ser empleadas
5 variantes en sí conocidas, que no han sido citadas aquí con mayor detalle.

Los productos de partida pueden formarse, en caso deseado, también in situ, de tal manera que no se aíslan de la mezcla de la reacción sino que se hacen reaccionar inmediatamente a continuación para dar los compuestos de la fórmula I.

10 Los compuestos de partida de las fórmulas II, III y IV son conocidos por regla general. Sin embargo, cuando éstos compuestos de partida sean nuevos, podrán ser preparados según métodos en sí conocidos.

De manera preferente, los compuestos de la fórmula I pueden ser obtenidos haciéndose reaccionar los compuestos de la fórmula II con los compuestos de la
15 fórmula III y IV.

La reacción se lleva a cabo de manera análoga a la de la publicación de los autores H. Bienaymé et al., Angew. Chem. 1998, 110, 2349.

La reacción se lleva a cabo, por regla general, en un disolvente inerte, en presencia de un agente activador, de manera preferente en presencia del ácido
20 perclórico.

El tiempo necesario para la reacción se encuentra comprendido, de conformidad con las condiciones empleadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de la reacción está comprendida entre aproximadamente 0° y 150°, normalmente está comprendida entre 5° y 90°, de manera especialmente preferente
25 está comprendida entre 10 y 70°C.

Como disolventes inertes son adecuados, por ejemplo, los hidrocarburos tales como el hexano, el éter de petróleo, el benceno, el tolueno o el xileno; los hidrocarburos clorados tales como el tricloroetileno, el 1,2-dicloroetano, el tetracloruro de carbono, el cloroformo o el diclorometano; los alcoholes tales como
30 el metanol, el metanol, el isopropanol, el n-propanol, el n-butanol o el terc.-butanol; los éteres tales como el dietiléter, el diisopropiléter, el tetrahidrofurano

(THF) o el dioxano; los glicoléteres tales como el etilenglicolmonometiléter o el etilenglicolmonoetiléter (metilglicol o etilglicol), el etilenglicoldimetiléter (diglimo); las cetonas tales como la acetona o la butanona; las amidas tales como la acetamida, la dimetilacetamida o la dimetilformamida (DMF); los nitrilos tal como el acetonitrilo; los sulfóxidos tal como el dimetilsulfóxido (DMSO); el sulfuro de carbono; los ácidos carboxílicos tales como el ácido fórmico o el ácido acético; los nitrocompuestos tales como el nitrometano o el nitrobenzeno; los ésteres tales como el acetato de etilo o mezclas de los disolventes citados; es especialmente preferente el etanol.

10 Los aldehídos de la fórmula IV pueden ser obtenidos, por ejemplo, por medio de reacciones de copulación cruzadas tal como la reacción de Suzuki a partir de los correspondientes ácidos borónicos y de los bromuros de Ar/Het (por ejemplo A.Fürstner, V. Manabe, JOC 2002, 67,6264-6267).

15 De igual modo, los compuestos de la fórmula I pueden ser obtenidos por medio de la ciclación de un derivado de tiosemicarbazida para dar un derivado de oxadiazol.

La reacción se lleva a cabo, por regla general, en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, el metanol, de manera preferente en presencia de acetato de mercurio(II).

20 El tiempo necesario para la reacción se encuentra comprendido, de conformidad con las condiciones empleadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de la reacción está comprendida entre aproximadamente 0° y 150°, normalmente está comprendida entre 5° y 90°, de manera especialmente preferente está comprendida entre 10 y 100°C.

25 Así mismo, los derivados de 5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-ilo pueden ser obtenidos haciéndose reaccionar un derivado de hidrazida del ácido benzoico con bromociano. La reacción se lleva a cabo, de manera preferente, en agua, en presencia de, por ejemplo, hidrógenocarbonato de sodio. El tiempo necesario para la reacción se encuentra comprendido, de conformidad con las condiciones
30 empleadas, entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de la reacción está comprendida entre aproximadamente 0° y 150°, normalmente está comprendida

entre 5° y 90°, de manera especialmente preferente está comprendida entre 10 y 100°C.

Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos citados de la fórmula I pueden ser empleados en sus formas no salinas definitivas. Por otro lado la presente invención abarca también el empleo de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse de diversos ácidos orgánicos e inorgánicos y de diversas bases orgánicas e inorgánicas según las formas de proceder conocidas en el ramo. Las formas salinas de los compuestos de la fórmula I, farmacéuticamente aceptables, se preparan en su mayor parte de manera convencional. En tanto en cuanto el compuesto de la fórmula I contenga un grupo de ácido carboxílico, podrá formarse una de sus sales adecuadas por medio de la reacción del compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición con bases. Tales bases son, por ejemplo, los hidróxidos de los metales alcalinos, entre los cuales se encuentran el hidróxido de potasio, el hidróxido de sodio y el hidróxido de litio; los hidróxidos de los metales alcalinotérreos tales como el hidróxido de bario y el hidróxido de calcio; los alcoholatos de los metales alcalinos, por ejemplo el metanolato de potasio y el propanolato de sodio; así como diversas bases orgánicas tales como la piperidina, la dietanolamina y la N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I pertenecen igualmente a este grupo. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I pueden ser formadas las sales de adición con ácidos por medio del tratamiento de estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo los ácidos hidrácidos halogenados tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico o el ácido yodhídrico, con otros ácidos minerales y con sus sales correspondientes tales como el sulfato, el nitrato o el fosfato y similares así como los sulfonatos de alquilo y de monoarilo tales como el etanosulfonato, el toluenosulfonato y el bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes tales como el acetato, el trifluoracetato, el tartrato, el maleato, el succinato, el citrato, el benzoato, el salicilato, el ascorbato y similares. Por lo tanto pertenecen a las sales de adición con ácidos de los compuestos de la fórmula I, farmacéuticamente aceptables, las

siguientes: el acetato, el adipato, el alginato, el arginato, el aspartato, el benzoato, el bencenosulfonato (besilato), el bisulfato, el bisulfito, el bromuro, el butirato, el alcanforato, el alcanforsulfonato, el caprilato, el cloruro, el clorobenzoato, el citrato, el ciclopentanopropionato, el digluconato, el dihidrógenofosfato, el
5 dinitrobenzoato, el dodecilsulfato, el etanosulfonato, el fumarato, el galacterato (procedente del ácido mónico), el galacturonato, el glucoheptanoato, el gluconato, el glutamato, el glicerofosfato, el hemisuccinato, el hemisulfato, el heptanoato, el hexanoato, el hipurato, el hidrocioruro, el hidrobromuro, el hidroyoduro, el 2-hidroxietanosulfonato, el yoduro, el isetionato, el isobutirato, el lactato, el
10 lactobionato, el malato, el maleato, el malonato, el mandelato, el metafosfato, el metanosulfonato, el metilbenzoato, el monohidrógenofosfato, el 2-naftalinasulfonato, el nicotinato, el nitrato, el oxalato, el oleato, el pamoato, el pectinato, el persulfato, el fenilacetato, el 3-fenilpropionato, el fosfato, el fosfonato, el ftalato, lo cual no representa ningún tipo de limitación.

15 Además, pertenecen a las sales con bases de los compuestos de la fórmula I las sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, férricas(III), ferrosas(II), de litio, de magnesio, mangánicas(III), manganosas(II), de potasio, de sodio y de cinc, lo cual no debe representar ningún tipo de limitación. Entre las sales precedentemente citadas son preferentes el amonio; las sales de metales alcalinos de
20 sodio y de potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos de calcio y de magnesio. A las sales de los compuestos de la fórmula I, que se derivan de las bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables pertenecen las sales de las aminas primarias, secundarias y terciarias, las aminas substituidas, entre las cuales se encuentran también las aminas substituidas de origen natural, las aminas cíclicas
25 así como las resinas intercambiadoras de iones básicas, por ejemplo la arginina, la betaína, la cafeína, la cloroprocaína, la colina, la N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), la dicitohexilamina, la dietanolamina, la dietilamina, el 2-dietilaminoetanol, el 2-dimetilaminoetanol, la etanolamina, la etilendiamina, la N-etilmorfolina, la N-etilpiperidina, la glucamina, la glucosamina, la histidina, la
30 hidrabamina, la iso-propilamina, la lidocaína, la lisina, la meglumina, la N-metil-D-glucamina, la morfolina, la piperazina, la piperidina, las resinas poliamínicas, la

procaína, la purina, la teobromina, la trietanolamina, la trietilamina, la trimetilamina, la tripropilamina así como la tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual no debe representar ningún tipo de limitación.

Los compuestos de la fórmula I de la presente invención, que contengan
5 grupos nitrogenados básicos, pueden ser cuaternizados con agentes tales como los halogenuros de alquilo (con 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo con el cloruro, el bromuro y el yoduro de metilo, de etilo, de isopropilo y de terc-.butilo; los sulfatos de dialquilo (con 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo el sulfato de dimetilo, de dietilo y de diamilo; los halogenuros de alquilo (con 10 a 18 átomos de
10 carbono), por ejemplo el cloruro, el bromuro y el yoduro de decilo, de dodecilo, de laurilo, de miristilo y de estearilo; así como los halogenuros de aril-alquilo (con 1 a 4 átomos de carbono), por ejemplo el cloruro de bencilo y el bromuro de fenetilo. Con estas sales pueden ser preparados compuestos de la fórmula I tanto solubles en agua así como también solubles en aceite.

15 A las sales farmacéuticas precedentemente citadas, que son preferentes, pertenecen el acetato, el trifluoracetato, el besilato, el citrato, el fumarato, el gluconato, el hemisuccinato, el hipurato, el hidrocloreuro, el hidrobromuro, el isetionato, el mandelato, la meglumina, el nitrato, el oleato, el fosfonato, el pivalato, el fosfato de sodio, el estearato, el sulfato, el sulfosalicilato, el tartrato, el
20 tiomalato, el tosilato y la trometamina, lo cual no debe representar ningún tipo de limitación.

Las sales de adición con ácidos de los compuestos básicos de la fórmula I se preparan poniéndose en contacto la forma básica libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, con lo cual se prepara la sal de manera usual. La base libre
25 puede ser regenerada por medio de la puesta en contacto de la forma salina con una base y aislamiento de la base libre de manera usual. Las formas básicas libres se diferencian en cierto sentido de las correspondientes formas salinas en lo que se refiere a determinadas propiedades físicas tales como la solubilidad en los disolventes polares; en el ámbito de la invención las sales corresponden, sin
30 embargo, por lo demás, a sus correspondientes formas básicas libres.

Tal como se ha citado, se forman las sales de adición con bases de los

compuestos de la fórmula I, farmacéuticamente aceptables, con metales o con aminas tales como los metales alcalinos y los metales alcalinotérreos o con las aminas orgánicas. Los metales preferentes son el sodio, el potasio, el magnesio y el calcio. Las aminas orgánicas preferentes son la N,N'-dibenciletildiamina, la
5 cloroprocaína, la colina, la dietanolamina, la etilendiamina, la N-metil-D-glucamina y la procaína.

Las sales de adición con bases de los compuestos ácidos de la fórmula I se preparan poniéndose en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, con lo cual se forma la sal de manera usual. El ácido libre puede
10 ser regenerado por medio de la puesta en contacto de la forma salina con un ácido y aislamiento del ácido libre de manera usual. Las formas ácidas libres se diferencian en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes en lo que se refiere a determinadas propiedades físicas, tal como la solubilidad en los disolventes polares; en el ámbito de la invención las sales corresponden, sin
15 embargo, por lo demás, a sus correspondientes formas ácidas libres.

Cuando un compuesto de la fórmula I contenga más de un grupo, que pueda formar tales sales farmacéuticamente aceptables, la fórmula I abarcará también sales múltiples. A las formas salinas múltiples típicas pertenecen, por ejemplo, el bitartrato, el diacetato, el difumarato, la dimeglumina, el difosfato, el disodio y el
20 trihidrocloruro, lo cual no debe representar ningún tipo de limitación.

En lo que se refiere a lo que se ha dicho anteriormente se observa que debe ser entendido por el concepto de "sal farmacéuticamente aceptable" en el presente contexto, un principio activo que contenga un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, especialmente cuando esta forma salina proporcione
25 propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o en comparación con cualquier otra forma salina del principio activo, que hubiera sido empleada con anterioridad. La forma salina farmacéuticamente aceptable del principio activo puede proporcionar a este principio activo por primera vez una propiedad farmacocinética deseada, de la cual
30 no disponía inicialmente, e incluso puede influenciar positivamente en el cuerpo sobre la farmacodinámica de este principio activo en lo que se refiere a su actividad

terapéutica.

Los compuestos, de conformidad con la invención, de la fórmula I pueden ser quirales debido a su estructura molecular y, de manera correspondiente, pueden presentarse en diversas formas enantiómeras. Éstos pueden presentarse, por lo tanto, en forma racémica o en forma ópticamente activa.

Puesto que puede ser diferente la actividad farmacéutica de los racematos o bien de los estereoisómeros de los compuestos, de conformidad con la invención, puede ser deseable emplear los enantiómeros. En estos casos puede ser separado el producto final o pueden ser separados ya los productos intermedios en los compuestos enantiómeros, según condiciones químicas o físicas conocidas por el técnico en la materia, o pueden ser empleados ya como tales en la síntesis.

En el caso de las aminas racémicas se formarán los diastereómeros a partir de la mezcla por reacción con un agente de separación ópticamente activo. Como agentes de separación son adecuados, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S del ácido tartárico, del ácido diacetiltartárico, del ácido dibenzoiltartárico, del ácido mandélico, del ácido málico, del ácido láctico, de aminoácidos adecuadamente N-protectados (por ejemplo N-benzoilprolina o N-benzoilsulfonilprolina) o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. Es ventajosa también una separación de los enantiómeros por cromatografía con ayuda de un agente de separación ópticamente activo (por ejemplo la dinitrobenzoilfenilglicina, el triacetato de la celulosa u otros derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilato derivatizados de manera quiral, fijados sobre gel de sílice). Como eluyentes son adecuadas, a este respecto, las mezclas acuosas o alcohólicas de disolventes tales como, por ejemplo hexano / isopropanol / acetonitrilo por ejemplo en la proporción de 82:15:3.

El objeto de la invención está constituido, además, por el empleo de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales fisiológicamente aceptables para la fabricación de un medicamento (preparación farmacéutica), especialmente por vía no-química. En este caso pueden ser llevados a una forma de dosificación adecuada junto con, al menos, un excipiente o producto auxiliar sólido, líquido y/o semilíquido y, en caso dado, en combinación con uno o con varios principios

activos más.

El objeto de la invención está constituido, además, por medicamentos, que contienen, al menos, un compuesto de la fórmula I y/o sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en
5 todas las proporciones, así como, en caso dado, excipientes y/o productos auxiliares.

Estas preparaciones pueden emplearse, a título de medicamentos, en la medicina humana o veterinaria.

Las formulaciones farmacéuticas pueden ser administradas en forma de
10 unidades de dosificación, que contengan una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosificación. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, entre 0,5 mg y 1 g, de manera preferente entre 1 mg y 700 mg, de manera especialmente preferente entre 5 mg y 100 mg de un compuesto de conformidad con la invención, de acuerdo con el estado patológico tratado, de la
15 vía de administración y de la edad, del peso y del estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden ser administradas en forma de unidades de dosificación, que contengan cantidades predeterminadas de principio activo por unidad de dosificación. Las formulaciones de las unidades de dosificación preferentes son aquellas, que contengan una dosis diaria o una dosis parcial, como
20 se ha indicado precedentemente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. De igual modo, tales formulaciones farmacéuticas pueden ser preparadas por medio de un procedimiento conocido en general en el sector farmacéutico.

Las formulaciones farmacéuticas pueden ser adaptadas para la
25 administración a través de cualquier vía adecuada, por ejemplo por vía oral (con inclusión de la vía bucal o bien de la vía sublingual), la vía rectal, la vía nasal, la vía tópica (con inclusión de la vía bucal, de la vía sublingual o de la vía transdérmica), la vía vaginal o la vía parenteral (con inclusión de la vía subcutánea, de la vía intramuscular, de la vía intravenosa o de la vía intradérmica). Tales
30 formulaciones pueden ser preparadas según todos los procedimientos conocidos en el sector farmacéutico, combinándose, por ejemplo, el principio activo con el o

bien con los excipientes o con el o bien con los productos auxiliares.

Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración oral, pueden ser administradas como unidades independientes, tales como, por ejemplo, cápsulas o tabletas; en forma de polvo o de granulado; en forma de soluciones o de suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; en espumas comestibles o en alimentos en forma de espuma; o como emulsiones líquidas de aceite-en-agua o como emulsiones líquidas de agua-en-aceite.

Por lo tanto, los componentes del principio activo pueden ser combados con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como por, ejemplo, el etanol, la glicerina, el agua y similares, por ejemplo en el caso de una administración oral en forma de una tableta o de una cápsula. Los polvos se preparan por medio de un desmenuzado del compuesto hasta un tamaño de finura adecuada y la mezcla con un excipiente farmacéutico desmenuzado de manera similar, tal como por ejemplo con un hidrato de carbono comestible tal como por ejemplo el almidón o la manita. De igual modo, pueden estar presentes un producto mejorador del sabor, un agente para la conservación, un agente dispersante y un colorante.

Las cápsulas se preparan con ayuda de la preparación de una mezcla en polvo tal como se ha descrito precedentemente y su envasado en revestimientos de gelatina moldeados. Como paso previo al proceso de envasado, pueden ser añadidos a la mezcla en polvo agentes para mejorar el deslizamiento y lubricantes tales como, por ejemplo, el ácido silícico altamente dispersado, el talco, el estearato de magnesio, el estearato de calcio o el polietilenglicol en forma sólida. De igual modo, puede ser añadido un agente de desintegración o un solubilizante tal como, por ejemplo, el agar-agar, el carbonato de calcio o el carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingestión de la cápsula.

De igual modo, también pueden ser incorporados en la mezcla, cuando esto sea deseable o necesario, agentes aglutinantes, lubricantes y de desintegración adecuados así como colorantes. A los agentes aglutinantes adecuados pertenecen el almidón, la gelatina, los azúcares naturales, tales como por ejemplo la glucosa o la beta-lactosa, los edulcorantes a partir del maíz, las gomas naturales y sintéticas,

tales como por ejemplo la goma arábica, el tragacanto o el alginato de sodio, la carboximetilcelulosa, el polietilenglicol, las ceras y similares. A los agentes lubricantes empleados en estas formas de dosificación pertenecen el oleato de sodio, el estearato de sodio, el estearato de magnesio, el benzoato de sodio, el acetato de sodio, el cloruro de sodio y similares. A los agentes de desintegración pertenecen, sin que esto represente ningún tipo de limitación, el almidón, la metilcelulosa, el agar, la bentonita, la goma de xantano y similares. Las tabletas se formulan preparándose, por ejemplo, una mezcla en polvo, que se granula o que se prensa en seco, añadiéndose un agente lubricante y un agente de desintegración y el conjunto se prensa para dar tabletas. Se prepara una mezcla en polvo mezclándose el compuesto, desmenuzado de manera adecuada, con un diluyente o con una base, tal como se ha descrito precedentemente y, en caso dado, con un agente aglutinante, tal como por ejemplo la carboximetilcelulosa, con un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, con un ralentizador de la disolución, tal como por ejemplo parafina, con un acelerador de la resorción, tal como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, tal como por ejemplo la bentonita, la carotina o el fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede ser granulada por medio de una humectación de la misma con un agente aglutinante, tal como por ejemplo jarabe, pasta de almidón, mucílago de Acadia o soluciones constituidas por materiales celulósicos o por materiales polímeros y prensado a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación puede hacerse pasar la mezcla en polvo a través de una máquina entabletadora, formándose grumos de forma irregular, que se rompen en granulados. Los granulados pueden ser engrasados por medio de la adición de ácido esteárico, de una sal de estearato, de talco o de aceite mineral para impedir una adherencia sobre los moldes de colada para las tabletas. La mezcla engrasada se prensa entonces para dar tabletas. Los principios activos pueden ser combinados, también, con un excipiente inerte de libre fluencia y a continuación pueden ser prensados directamente para dar tabletas sin la realización de la fase de granulación o de la fase de prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente o no transparente, constituida por un sellado formado a partir de goma laca, una capa formada por azúcar o material polímero y una capa

brillante formada por cera. Pueden ser añadidos colorantes a estos recubrimientos, con objeto de poder hacer una distinción entre diversas unidades de dosificación.

Los líquidos orales tales como por ejemplo las soluciones, los jarabes y los elixires pueden ser preparados en forma de unidades de dosificación de tal manera, que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden ser preparados por medio de la disolución de los compuestos en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan por medio del empleo de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas por medio de la dispersión de los compuestos en un vehículo no tóxico. De igual modo, pueden ser añadidos agentes solubilizantes y agentes emulsionantes, tales como por ejemplo los alcoholes isoestearílicos etoxilados y los polioxietilensorbitoléteres, agentes para la conservación, aditivos para mejorar el sabor, tales como por ejemplo la esencia de menta piperita o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes sintéticos, y similares.

Las formulaciones de las unidades de dosificación para la administración oral pueden ser incluidas, en cada caso, en microcápsulas. La formulación puede ser preparada también de tal manera, que se prolongue o se ralentice la liberación, por ejemplo por medio del recubrimiento o la incrustación del material en forma de partículas en polímeros, ceras y similares.

Los compuestos de la fórmula I así como las sales y los solvatos de los mismos, así como los otros principios activos, también pueden ser administrados en forma de sistemas de aporte en liposomas, tales como por ejemplo pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden ser formados a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, la colessterina, la estearilamina o las fosfatidilcolinas.

De la misma manera, los compuestos de la fórmula I, así como las sales y los solvatos de los mismos, así como los otros principios activos pueden ser administrados por medio del empleo de anticuerpos monoclonales a título de excipientes individuales, copulados con la molécula del compuesto. De igual modo, los compuestos pueden ser copulados con polímeros solubles a título de excipientes medicinales orientados a su objetivo. Tales polímeros pueden comprender la

polivinilpirrolidona, los copolímeros de pirano, el polihidroxiopropilmetacrilamidofenol, el polihidroxiethylaspartoamidofenol o la polietilén oxidopolilisina, substituida con restos de palmitoilo. Además, los compuestos pueden estar copulados sobre una clase de polímeros biodegradables, que sean adecuados para conseguir una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo el ácido poliláctico, la poliépsilon-caprolactona, el ácido polihidroxi butírico, los poliortoésteres, los poliacetales, los polidihidroxi piranos, los policianoacrilatos y los copolímeros bloque vulcanizados o anfipáticos de hidrogeles.

10 Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración transdérmica, pueden ser administradas en forma de emplasto autónomo para un contacto prolongado, estrecho, con la epidermis del receptor. De este modo, el principio activo puede ser aportado al emplaste, por ejemplo, por medio de iontoforesis, como se ha descrito en general en la publicación *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos, adaptados para la administración tópica, pueden ser formulados como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, nebulizados, aerosoles o aceites.

Las formulaciones se aplican, de manera preferente, en forma de ungüentos o de cremas tópicas destinados al tratamiento del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo de la boca y de la piel. Cuando se realiza la formulación para formar un ungüento, el principio activo puede ser empleado o bien con una base para cremas parafínica o bien con una base para cremas miscible con el agua. De manera alternativa, el principio activo puede ser formulado para dar una crema con una base para cremas de aceite-en-agua o con una base de agua-en-aceite.

A las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la aplicación tópica en el ojo, pertenecen las gotas oculares, estando disuelto o suspendido el principio activo en un excipiente adecuado, especialmente en un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la aplicación tópica en la boca, comprenden tabletas para ser disueltas en la boca, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración rectal, pueden ser administradas en forma de supositorios o de enemas.

Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración nasal, en las que la sustancia excipiente es un producto sólido, contienen un polvo de tamaño grosero con un tamaño de las partículas, por ejemplo, en el intervalo comprendido entre 20 y 500 micras, que se administra de la misma forma y manera en la que se toma el tabaco para estornudar, es decir por medio de una inhalación rápida a través de la vía nasal a partir de un recipiente con el polvo que se mantiene próximo a la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración en forma de aerosol nasal o de gotas nasales con un líquido como sustancia excipiente comprenden soluciones del principio activo en agua o en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración por inhalación, comprenden polvos o nebulizados de partículas finas, que pueden ser generadas por medio de diversos modos de expendedores de dosis, que se encuentran bajo presión, con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración vaginal, pueden ser administradas en forma de pesarios, de tampones, de cremas, de geles, de pastas, de espumas o de formulaciones en forma de aerosol.

A las formulaciones farmacéuticas, adaptadas para la administración parenteral, pertenecen las soluciones para inyección acuosas y no acuosas, estériles, que contienen antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales se vuelve isotónica la formulación con la sangre del receptor que debe ser tratado; así como las suspensiones acuosas y no acuosas, estériles, que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden ser administradas en recipientes que contengan una dosis individual o que contengan dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados y pueden ser almacenadas en estado secado por congelación (liofilizado) de tal manera que únicamente se requiera la adición de líquidos excipientes estériles, por ejemplo agua para finalidades de inyección, inmediatamente antes de su utilización. Las soluciones para inyección y las suspensiones, preparadas de acuerdo con una receta, pueden ser preparadas a partir de polvos estériles, de granulados y de tabletas.

Es evidente que las formulaciones pueden contener, además de los constituyentes citados precedentemente de manera especial, otros agentes usuales en el ramo con relación al tipo correspondiente de la formulación; de este modo las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener, por ejemplo,
5 productos para mejorar el sabor.

Una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto de la fórmula I así como del otro principio activo depende de una serie de factores, con inclusión, por ejemplo, de la edad y del peso del animal, del estado patológico exacto, que requiera el tratamiento, así como del grado de gravedad, de las características de la
10 formulación así como de la vía de administración y, finalmente, se determina por el médico o bien por el veterinario que realizan el tratamiento. Sin embargo, una cantidad activa de un compuesto se encuentra en general en el intervalo comprendido entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y, de manera especialmente típica, en el intervalo comprendido entre 1 y 10
15 mg/kg de peso corporal por día. De este modo, para un mamífero adulto con un peso de 70 kg la cantidad real por día estaría comprendida, usualmente, entre 70 y 700 mg, pudiéndose administrar esta cantidad como dosis unitaria por día o, usualmente, en una serie de dosis parciales (tal como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día de tal manera, que la dosis total diaria sea la misma. Una
20 cantidad activa de una sal o de un solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo puede ser determinada como parte de la cantidad activa del compuesto per se.

Por otra parte, el objeto de la invención está constituido por el empleo de los compuestos de la fórmula I, en combinación con, como mínimo, otro principio
25 activo medicamentoso, de manera preferente para llevar a cabo el tratamiento de la diabetes de tipo 1 y de tipo 2, especialmente para la reducción del azúcar en sangre.

A título de otros principios activos para los preparados en combinación son adecuados:

30 Todos los antidiabéticos, que están citados en la Lista Roja 2001, capítulo 12. Éstos pueden ser combinados con los compuestos de la fórmula I, de

conformidad con la invención, especialmente para mejorar de forma sinérgica el efecto. La administración de la combinación del principio activo puede ser llevada a cabo o bien por medio de la administración independiente de los principios activos a los pacientes o bien en forma de preparados en combinación, en las que estén presentes varios principios activos en una preparación farmacéutica. La mayoría de los principios activos indicados a continuación han sido divulgados en la publicación USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001. Los antidiabéticos comprenden la insulina y los derivados de la insulina, tales como por ejemplo Lantus[®] (véase www.lantus.com) o el HMR 1964, la insulina de acción rápida (véase la publicación US 6,221,633), los derivados de GLP-1 tales como los que han sido divulgados, por ejemplo, en la publicación WO 98/08871 de la firma Novo Nordisk A/S, así como los principios activos hipoglicémicos de acción oral.

Los principios activos hipoglicémicos de acción oral abarcan, de manera preferente, las sulfonilureas, las biguanidinas, las meglitinidas, las oxadiazolidindionas, las tiazolidindionas, los inhibidores de glucosidasa, los antagonistas de glucagon, los agonistas de GLP-1, los dilatadores del canal de potasio tales como, por ejemplo, los que han sido divulgados en las publicaciones WO 97/26265 y WO 99/03861 de la firma Novo Nordisk A/S, los activadores de la insulina, los inhibidores de los enzimas hepáticos, que participan en la estimulación de la gluconeogénesis y/o en la glicogenolisis, los moduladores de la absorción de la glucosa, los compuestos modificadores del metabolismo de las grasas tales como los principios activos antihiperlipidémicos y los principios activos antilipidémicos, los compuestos que disminuyen la absorción de los artículos comestibles, los agonistas de PPAR y de PXR y los principios activos que actúan sobre el canal del potasio, que dependen del ATP, de las células beta.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor HMGC_oA-reductasa tal como la simvastatina, la fluvastatina, la pravastatina, la lovastatina, la atorvastatina, la cerivastatina, la rosuvastatina.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de la resorción de la colesterolesina tales como, por ejemplo, la ezetimiba, la tiquesida, la pamaquesida.

5 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con un agonista de PPAR gama, tal como por ejemplo la rosiglitazona, la pioglitazona, el JTT-501, el GI 262570.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con agonista PPAR alfa, tales como, por ejemplo, el GW 9578, el GW 7647.

10 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con un agonista mixto PPAR alfa/gama, tales como por ejemplo el GW 1536, el AVE 8042, el AVE 8134, el AVE 0847, el AVE 0897 o como los que han sido descritos en las publicaciones WO 00/64888, WO 00/64876, WO 03/20269.

15 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con un fibrato, tales como por ejemplo el fenofibrato, el clofibrato, el bezafibrato.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de la MTP, tal como por ejemplo el implitapide, el BMS-201038, el R-103757. En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con inhibidores de la resorción del ácido biliar (véanse por ejemplo las publicaciones US 6,245,744 o US 6,221, 897), tal como por ejemplo el HMR 1741.

25 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de la CETP, tal como por ejemplo el JTT-705.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con un adsorbedor polímero del ácido biliar, tal como por ejemplo la colestiramina, el colesevelam.

30 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I

son administrados en combinación con un inductor del receptor de LDL (véase la publicación US 6,342,512), tal como por ejemplo el HMR1171, el HMR1586.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de la ACAT, tal como por ejemplo el avasimibe.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con un antioxidante, tal como por ejemplo el OPC-14117.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de la lipoproteína-lipasa, tal como por ejemplo el NO-1886.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con inhibidor de ATP-citrato-liasa, tal como por ejemplo el SB-204990.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de la escualeno sintetasa, tal como por ejemplo el BMS-188494. En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con un antagonista de la lipoproteína (a), tal como por ejemplo el CI-1027 o el ácido nicotínico. En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de lipasa, tal como por ejemplo el orlistat.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con insulina.

En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con una sulfonilurea, tal como por ejemplo la tolbutamida, la glibenclamida, la glipizida o la glimepirida.

En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con una biguanida, tal como por ejemplo la metformina.

En otra forma de realización, los compuestos de la fórmula I son

administrados en combinación con una meglitinida, tal como por ejemplo la repaglinida.

En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con una tiazolidindiona, tal como por ejemplo la troglitazona, la ciglitazona, la pioglitazona, la rosiglitazona o los compuestos divulgados en la publicación WO 97/41097 por la Dr. Reddy's Research Foundation, de manera especial la 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinilmetoxi)fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona.

En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con un inhibidor de la α -glucosidasa, tal como por ejemplo el miglitol o la acarbosa.

En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con un principio activo, que actúa sobre el canal de potasio, dependiente del ATP, de las células beta, tal como por ejemplo la tolbutamida, la glibenclamida, la glipizida, la glimepirida o la repaglinida.

En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con más de uno de los compuestos que han sido citados más arriba, por ejemplo en combinación con una sulfonilurea y con metformina, con una sulfonilurea y con acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc.

En otra forma de realización, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con los moduladores de la CART (véase la publicación "Cocaine-amphetamineregulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), los antagonistas de NPY por ejemplo la {4-[(4-amino-quinazolin-2-ilamino)-metil]-ciclohexilmetil}-amida del ácido naftalin-1-sulfónico; hidroclicloruro (CGP 71683A)), los agonistas de MC4 (por ejemplo la [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]amida del ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-2-carboxílico; (WO 01/91752)), los antagonistas de

orexina (por ejemplo la 1-(2-metil-benzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-il-urea; hidrocloreuro (SB-334867-A)), los agonistas de H3 (la sal 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ona del ácido oxálico (WO 00/63208)); los agonistas de la TNF, los antagonistas de CRF (por ejemplo la [2-metil-9-(2,4,6-trimetil-fenil)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-il]-dipropilamina (WO 00/66585)), los antagonistas de la CRF BP (por ejemplo la urocortina), los agonistas de la urocortina, los agonistas de β 3 (por ejemplo el 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetil-fenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]-etanol; hidrocloreuro (WO 01/83451)), los agonistas de MSH (hormona estimulante del melanocito), los agonistas de CCK-A (por ejemplo la sal del ácido trifluoracético del ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenil)-5-(2-ciclohexiletil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetil-indol-1-il}-acético (WO 99/15525)); los inhibidores de la resorción de la serotonina (por ejemplo la dexfenfluramina), los compuestos mixtos serotonina- y noradrenérgicos (por ejemplo la publicación WO 10 00/71549), los agonistas de 5HT (por ejemplo la sal del ácido oxálico de la 1-(3-etil-benzofuran-7-il)-piperazina (WO 01/09111)), los agonistas de la bombesina, los antagonistas de la galanina, la hormona del crecimiento (por ejemplo la hormona del crecimiento humana), los compuestos liberadores de la hormona del crecimiento (el éster de terc.-butilo del ácido 6-benciloxi-1-(2-diisopropilamino-etilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (WO 01/85695)), los agonistas de TRH (véase por ejemplo la publicación EP 0 462 884), la proteína desacoplante de los 2-moduladores o de los 3-moduladores, los agonistas de leptina (véase por ejemplo la publicación de los autores Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity, *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), los agonistas DA (bromocriptina, doprexina), los inhibidores de lipasa / amilasa (por ejemplo la publicación WO 00/40569), los moduladores PPAR (por ejemplo la publicación WO 00/78312), los moduladores RXR o los agonistas TR- β .

En una forma de realización de la invención el otro principio activo es la leptina; véase por ejemplo la publicación "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert

Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

En una forma de realización el otro principio activo es la dexanfetamina o la anfetamina.

5 En una forma de realización el otro principio activo es la fenfluramina o la dexfenfluramina.

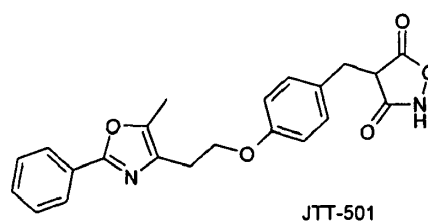
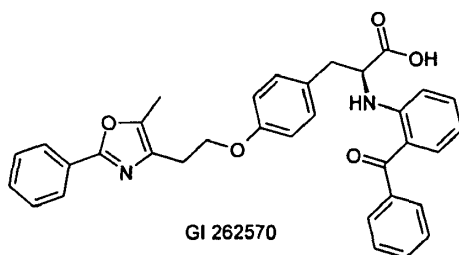
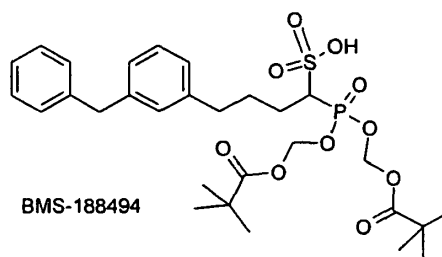
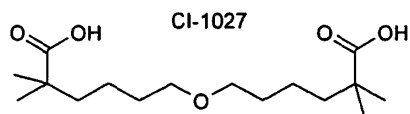
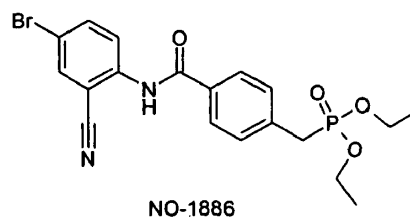
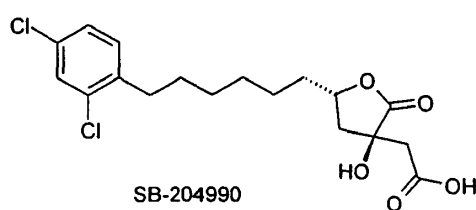
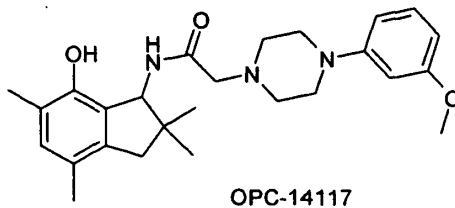
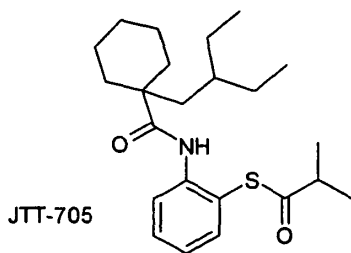
Así mismo en otra forma de realización el otro principio activo es la sibutramina.

En una forma de realización el otro principio activo es el orlistat.

10 En una forma de realización el otro principio activo es el mazindol o la fentermina.

En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I son administrados en combinación con fibras dietéticas, de manera preferente con fibras dietéticas insolubles (véase por ejemplo Carob/Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN 15 THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6)). Caromax es un producto, que contiene algarroba, de la firma Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)). La combinación con Caromax[®] puede ser llevada a cabo en una preparación o a través de una ingesta independiente de los compuestos de la fórmula I y de Caromax[®]. El Caromax[®] puede ser 20 administrado en este caso, también, en forma de artículos comestibles, tales como por ejemplo en artículos de pastelería o en barras de cereales.

Se entiende que cada combinación adecuada de los compuestos de conformidad con la invención con uno o con varios compuestos que han sido citados más arriba y, a elección, con una o con varias sustancias adicionales 25 farmacológicamente activas, es considerada como abarcada por el ámbito de protección de la presente invención.



5 El objeto de la invención está constituido también por un estuche (kit), constituido por envases independientes de

(a) una cantidad activa de un compuesto de la fórmula I y/o de sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones,

10 y

(b) una cantidad activa de otro principio activo medicamentoso.

El estuche contiene recipientes adecuados tales como cajitas o envases de cartón, viales individuales, bolsas o ampollas. El estuche puede contener por ejemplo ampollas independientes, en las cuales estén presentes, en forma disuelta o en forma liofilizada, respectivamente una cantidad activa de un compuesto de la fórmula I y/o de sus solvatos y de sus estereoisómeros, farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad activa de otro principio activo medicamentoso.

Los compuestos pueden ser ensayados con respecto a sus propiedades inhibitoras del SGLT por medio de células BHK, que expresen al SGLT1 y al SGLT2. La obtención de las células y el ensayo pueden ser llevados a cabo en la forma descrita más adelante.

Construcción y expresión del SGLT1 en células BHK

Para llevar a cabo la construcción del vector de expresión SGLT1 (KL225) se amplificó el gen SLC5A1 (homólogo al NM_000343) a partir de un banco de ADNc por medio de la tecnología de reacción en cadena de polimerasa RCP estándar y se clonaron por medio de las posiciones NheI/XhoI en el vector de expresión pcDNA3.1 (Invitrogen), que contenía neomicina como marcador de la selección. La transcripción utiliza en este vector el reforzador/promotor del citomegalovirus en los seres humanos.

El vector KL225 acabado se introdujo en células junto con un vector adicional, que contenía como marcador de la selección un gen de la dihidrofolatreductasa. La transfección en las células BHK21 (ATCC CCL-10), cultivadas en medio DMEM (GIBCO/ BRL), enriquecido con un 10 % de suero de ternera fetal (FCS) y 20 mM de glutamina, se llevó a cabo con transfecciones de fosfato de calcio de conformidad con la publicación de los autores Graham, F.L. y van der Ebb, A.J. (1973), *Virology* 52: 456 con 5 - 20 µg de plásmidos no escindidos para 10^7 células. Los transfectantes estables se seleccionaron en medio, que contenía 1 mg/ml de G418 (GIBCO/BRL) y 20 - 5.000 nM de metotrexato como concentración final, pudiéndose producir únicamente el crecimiento de aquellas células que expresen el gen de neomicina y que sobreexpresen el gen de dhfr. Al cabo de 2 a 3 semanas de crecimiento se clonaron las células (0,5 células/

pocillo) y los clones se ensayaron en ensayos de absorción de radioactividad con respecto a la expresión del SGLT.

Construcción y expresión del SGLT2 en células BHK

Para llevar a cabo la construcción del vector de expresión SGLT2 (KL224) se amplificó el gen SLC5A2 (homólogo al NM_003041) a partir de un banco de ADNc por medio de la tecnología RCP estándar y se clonaron por medio de las posiciones NheI/XhoI en el vector de expresión PCIneo (Promega), que contenía neomicina como marcador de la selección. La transcripción utiliza en este vector el reforzador/promotor del citomegalovirus de los seres humanos y la señal de poliadenilación de SV40.

El vector KL224 acabado se introdujo en células junto con un vector adicional, que contenía como marcador de la selección un gen de la dihidrofolatreductasa. La transfección en las células BHK21 (ATCC CCL-10), cultivadas en medio DMEM (GIBCO/ BRL), enriquecido con un 10 % de suero de ternera fetal (FCS) y con 20 mM de glutamina, se llevó a cabo con transfecciones de fosfato de calcio de conformidad con la publicación de los autores Graham, F.L. y van der Ebb, A.J. (1973), *Virology* 52: 456 con 5 - 20 µg de plásmidos no escindidos para 10^7 células. Los transfectantes estables se seleccionaron en medio, que contenía 1 mg/ml de G418 (GIBCO/ BRL) y 20 - 5.000 nM de metotrexato como concentración final, pudiéndose producir únicamente el crecimiento de aquellas células que expresen el gen de la neomicina y que sobreexpresen el gen dhfr. Al cabo de 2 a 3 semanas de crecimiento se clonaron las células (0,5 células/pocillo) y los clones se ensayaron en ensayos de absorción de radioactividad con respecto a la expresión del SGLT.

Procedimientos para llevar a cabo la medición de la actividad SGLT1/2

En principio se describió la absorción del ^{14}C - α -metil-D-glucopiranosido (AMG) por ejemplo en ovocitos de *Xenopus*, a los que se había inyectado el correspondiente ARNc (por ejemplo las publicaciones Wen-Sen Lee et al. (1994), *J. Biol. Chem.* 269, 12032-12039; Guofeng You et al. (1995), *J. Biol. Chem.* 270, 29365-29371).

Se desarrolló un ensayo realizado en 96 pocillos sobre base celular y se

adaptó a las exigencias de la traducción de híbridos seleccionados HTS:

Se sobreinocularon células BHK (transfectadas con SGLT1 o con SGLT2) en placas de microtitulación con 96 pocillos (Cultureplates, Perkin Elmer). Al cabo de 24 horas como mínimo, se cosechó el medio y la capa celular se lavó con tampón para ensayos (140 mM de NaCl, 2 mM de KCl, 1 mM de CaCl₂, 1 mM de MgCl₂, 10 mM de HEPES, 5 mM de Tris, ajustado a un valor del pH de 7,4 con KOH 1 M). Tras adición de 40 µl de tampón para ensayos, 50 µl de AMG (50 µM para SGLT1 o bien 2 mM para SGLT2) en presencia o en ausencia de los compuestos, se incubaron las células en un volumen total de 100 µl a 37°C durante 90 minutos. El sobrenadante se separó por medio de una filtración por succión y se eliminó.

Las células se lavaron y se lisaron por medio del aporte de 50 µl de agua. Al cabo de 10 minutos a la temperatura ambiente se aportaron 200 µl de Micsrosocint 40 (Perkin Elmer). La radioactividad se contó con un contador de escintilaciones para microplacas Topcount (Perkin Elmer). La absorción inespecífica se determinó en tampón para ensayos exento de sodio (266 mM de sacarosa, 2 mM de KCl, 1 mM de CaCl₂, 1 mM de MgCl₂, 10 mM de HEPES, 5 mM de Tris, ajustado a un valor del pH de 7,4 con KOH 1 M).

En lo que precede y a continuación se han dado todas las temperaturas en °C. En los ejemplos siguientes el concepto de "elaboración usual" significa: se añade agua, en caso necesario, se ajusta el valor del pH entre 2 y 10, en caso necesario, tras la constitución del producto final, se extrae con acetato de etilo o con diclorometano, se separa, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se concentra por evaporación y se purifica por medio de una cromatografía sobre gel de sílice y/o por medio de una cristalización. Valores R_f sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo / metanol 9:1.

Espectrometría de masas (MS): EI (ionización por bombardeo electrónico) M⁺

FAB (bombardeo atómico rápido) (M+H)⁺

ESI (ionización por electrospray) (M+H)⁺ (cuando no se indique otra cosa)

30 **Método HPLC:**

Hewlett Packard System de la serie HP 1100 con las características

siguientes:

Fuente de iones: electrospray (modo positivo);

Escáner: 100-1.000 m/z; Tensión eléctrica del fragmentador: 60 V;

temperatura del gas: 300°C, DAD: 220 nm.

5 Caudal: 2,4 ml/Min. La columna de separación empleada redujo después del DAD el caudal para la MS a 0,75 ml/min.

Columna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4.6

Disolvente: calidad LiChrosolv de la firma Merck KGaA

Disolvente A: H₂O (0,01 % de TFA)

10 Disolvente B: CH₃CN (0,008 % de TFA)

Gradiente:

20 % de B 100 % de B: 0 min hasta 2,8 min

100 % de B: 2,8 min hasta 3,3 min

100 % de B 20 % de B: 3,3 min hasta 4 min

15 Gradiente para la condición "polar"

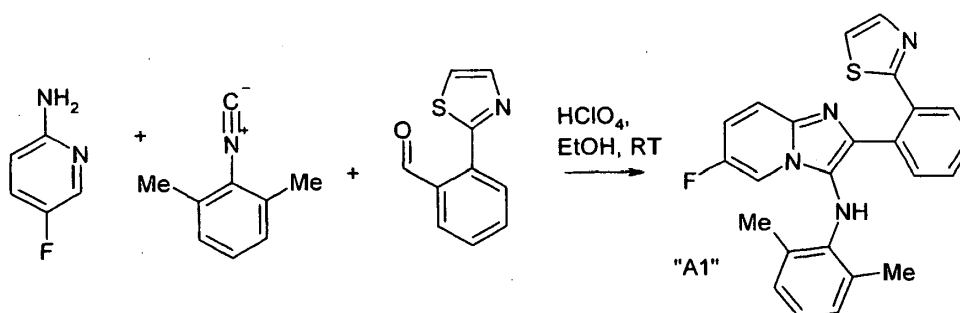
5 % de B 100 % de B: 0 min hasta 3 min

100 % de B: 3 min hasta 3,5 min

100 % de B 5 % de B: 3,5 min hasta 3,6 min

Ejemplo 1

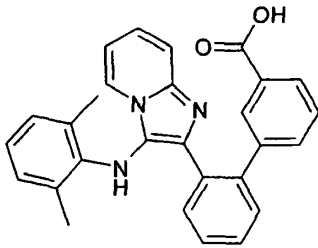
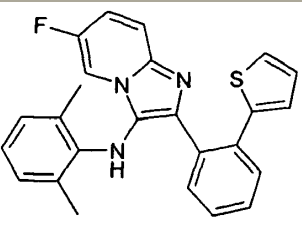
20 La obtención de la (2,6-dimetil-fenil)-[6-flúor-2-(2-tiazol-2-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina ("A1") se llevó a cabo de manera análoga a la del esquema siguiente:

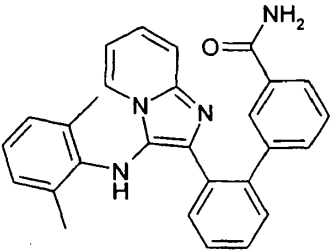
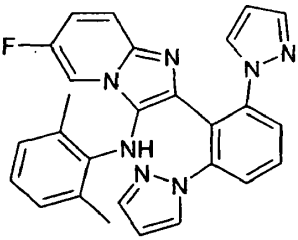
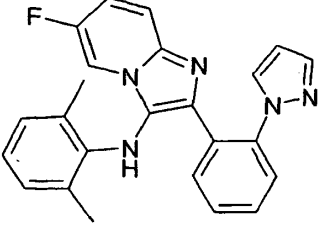
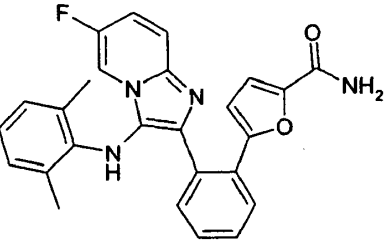


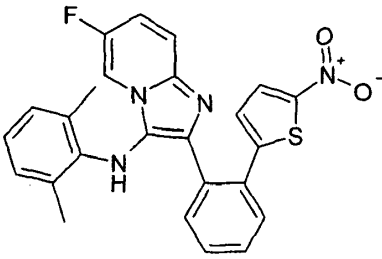
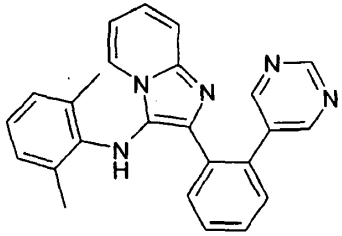
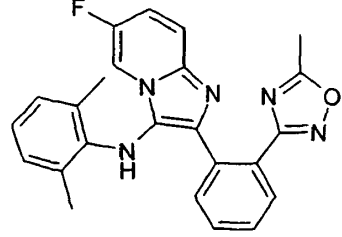
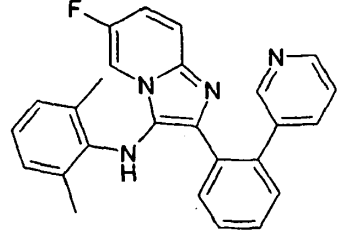
25 Se disolvieron bajo gas inerte a la temperatura ambiente, sucesivamente en 50 ml de etanol, 118 mg (1,0 mmoles) de 2-amino-5-flúorpiridina y 189 mg (1,0

mmol) de 2-tiazol-2-il-benzaldehído. A continuación se añaden 137 mg (1,0 mmol) de fenilisocianuro de 2,6-dimetilo, se añaden, gota a gota, 0,043 ml de ácido perclórico al 70 % y se agita durante otras 20 horas a la temperatura ambiente. A continuación se combina con 10 ml de éter de petróleo y el producto sólido precipitado se separa por medio de una filtración por succión. Este producto sólido se raspa con un poco de éster de etilo del ácido acético y se separa de nuevo por medio de una filtración por succión. De este modo se obtienen 177 mg (43 %) de la (2,6-dimetil-fenil)-[6-flúor-2-(2-tiazol-2-il-fenil)-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina ("A1") en forma de producto sólido; MS-FAB ($M+H^+$) = 415,7; R_f (método polar): 1,98 Min; 1H -RMN (DMSO- d_6) δ [ppm] 8,43 (1H, s), 8,03-8,07 (1 H, m), 7,96 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,92 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,81 (1 H, d, J = 8,1 Hz), 7,77 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,69 (1 H, dd, J = 9,7 y 5,1 Hz), 7,42 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 7,29 (1 H, ddd, J = 2,4, 8,0 y 9,9 Hz), 7,28 (1 H, s), 6,86 (2H, d, J = 7,5 Hz), 6,65 (1 H, t, J = 7,5 Hz), 1,90 (6H, s).

15 De manera análoga se obtienen los compuestos siguientes

Nr.	Estructura y/o nombre	MS-FAB (M^+)	HPLC (polar) R_f [min]
"A2"	 <p>Ácido 2'-[3-(2,6-dimetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bifenil-3-carboxílico</p>	434,1	1,70
"A3"		414,7	2,04

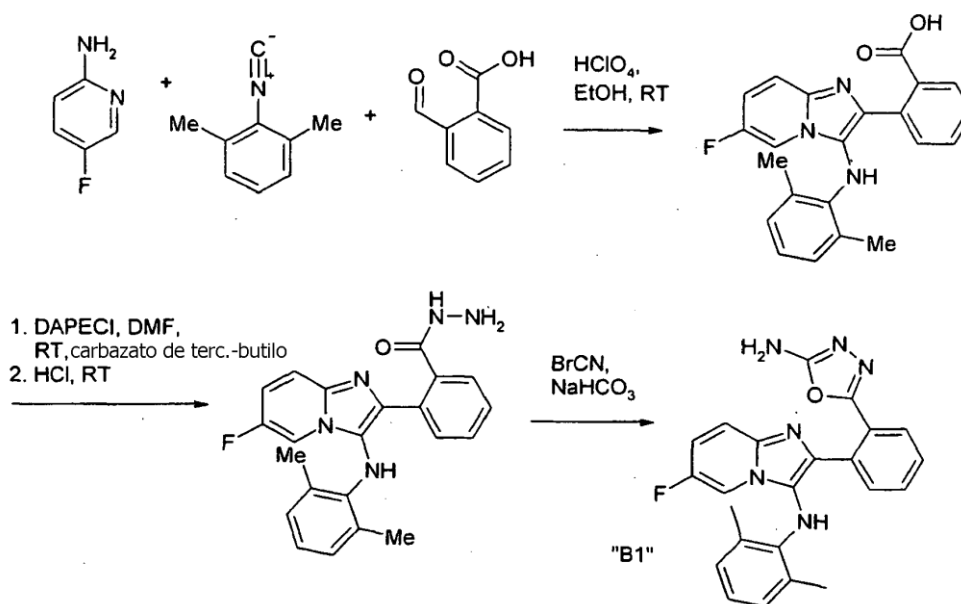
Nr.	Estructura y/o nombre	MS-FAB (M ⁺)	HPLC (polar) R _f [min]
"A4"		433,1	1,65
"A5"	 <p data-bbox="363 1066 1050 1160">(2,6-Dimetil-fenil)-[2-(2,6-di-pirazol-1-il-fenil)-6-flúor-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina</p>	464,7	2,00
"A6"		398,7	1,89
"A7"		441,2	1,61

Nr.	Estructura y/o nombre	MS-FAB (M ⁺)	HPLC (polar) R _f [min]
"A8"		459,1	2,18
"A9"		392,1	1,49
"A10"		414,7	1,80
"A11"		409,7	-

Ejemplo 2

La obtención de la {2-[2-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-6-flúorimidazo[1,2-a]piridin-3-il}-(2,6-dimetil-fenil)-amina ("B1") se llevó a cabo de

manera análoga a la del esquema siguiente:

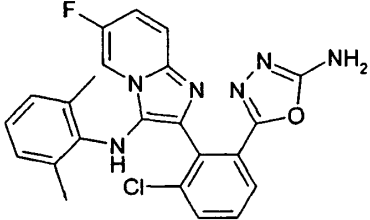


- 2.1 Se disuelven bajo gas inerte, a la temperatura ambiente, de manera sucesiva en 20 ml de etanol, 0,802 g (6,8 mmoles) de 2-amino-5-flúorpiridina y 0,946 g (6,3 mmoles) de ácido 2-formil-benzoico. A continuación se añaden 0,929 g (6,8 mmoles) de fenilisocianuro de 2,6-dimetilo, se añaden, gota a gota, 0,291 ml (3,4 mmoles) de ácido perclórico al 70 % y se agita durante otras 20 horas a la temperatura ambiente. A continuación se combina con 50 ml de éter de petróleo, el producto sólido precipitado se separa por medio de una filtración por succión y se lava con un poco de éster de etilo del ácido acético. De este modo se obtienen 1.900 g (74 %) del ácido 2-[3-(2,6-dimetil-fenilamino)-6-flúor-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzoico en forma de producto sólido; MS-FAB ($M+H^+$) = 376,6; R_f (HPLC, método polar): 1,61 Min. Este ácido se emplea en la siguiente etapa sin otra purificación.
- 2.2 Se disuelven en 1 ml de DMF 250 mg (0,666 mmoles) del ácido 2-[3-(2,6-dimetil-fenilamino)-6-flúor-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzoico, 88 mg (0,666 mmoles) de carbazato de terc.-butilo, 153 mg (0,800 mmoles) de hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (DAPECI) y se agitan durante 5 horas a la temperatura ambiente. A continuación se vierte sobre agua, el producto sólido precipitado se separa por medio de una

- filtración por succión y se seca. Se obtienen 187 mg (57 %) del éster de terc.-butilo del ácido N'-{2-[3-(2,6-dimetil-fenilamino)-6-flúor-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzoil}-hidrazincarboxílico en forma de producto sólido; MS-FAB (M+H⁺) = 490,8; R_f (HPLC, método polar): 1,47 Min. Este éster se emplea en la etapa siguiente sin otra purificación.
- 5
- 2.3 Se agitan 167 mg (0,341 mmoles) del éster de terc.-butilo del ácido N'-{2-[3-(2,6-dimetil-fenilamino)-6-flúor-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzoil}-hidrazincarboxílico en 5 ml de HCl/dioxano 4 N durante 1 hora. La mezcla de la reacción se concentra por evaporación hasta residuo y se liofiliza. Se obtienen 114 mg (78 %) de la hidrazida del ácido 2-[3-(2,6-dimetil-fenilamino)-6-flúor-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzoico en forma de hidrocloreuro; MS-FAB (M+H⁺) = 390,8; R_f (HPLC, método polar): 1,00 Min. Este hidrocloreuro se emplea en la etapa siguiente sin otra purificación.
- 10
- 2.4 Se añaden 16,9 mg (0,160 mmoles) de cianuro de bromo a una solución de 60 mg (0,141 mmoles) del hidrocloreuro de la hidrazida del ácido 2-[3-(2,6-dimetil-fenilamino)-6-flúor-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzoico y 29,4 mg (0,350 mmoles) de hidrógenocarbonato de sodio en 10 ml de agua y se agitan durante 2 horas a la temperatura ambiente. El producto precipitado se separa por medio de una filtración por succión, se seca y se purifica por medio de una cromatografía de capa delgada preparativa. Se obtienen 10 mg (17 %) de la {2-[2-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-6-flúor-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-(2,6-dimetil-fenil)-amina ("B1") en forma de producto sólido; MS-FAB (M+H⁺) = 415,8; R_f (HPLC, método polar): 1,07 Min.; ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ [ppm] 8,12-8,15 (1 H, m), 8,56-8,59 (1 H, m), 7,55 (1 H, dd, J = 9,7 y 5,1 Hz), 7,40-7,44 (1 H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 7,29 (1H, ddd, J = 2,4, 8,7 y 9,9 Hz), 6,89 (2H, s), 6,79 (1H, s), 6,73 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,58 (1 H, t, J = 7,2 Hz), 1,81 (6H, s).
- 25

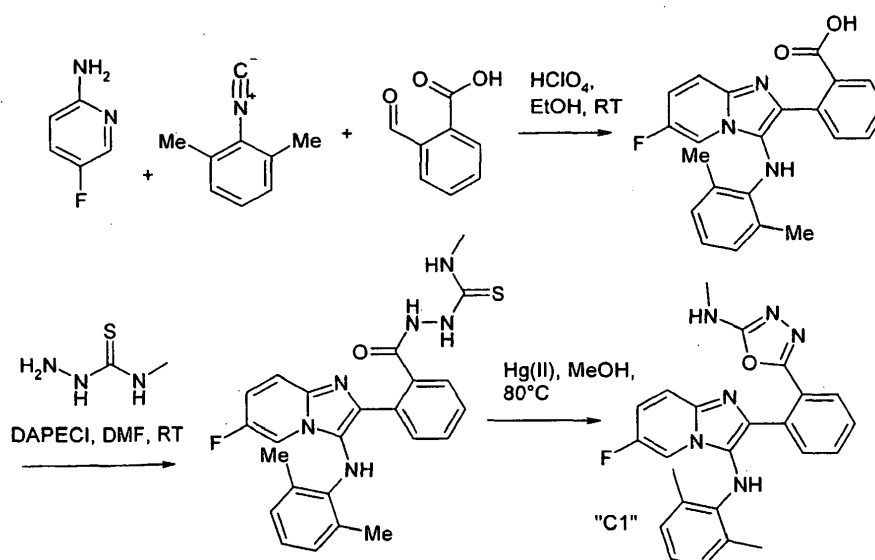
De manera análoga se obtiene

Nr.	Estructura y/o nombre	MS-FAB (M ⁺)	HPLC (polar) R _f [min]
-----	-----------------------	--------------------------	-----------------------------------

Nr.	Estructura y/o nombre	MS-FAB (M ⁺)	HPLC (polar) R _f [min]
"B2"		449,8	1,57

Ejemplo 3

La obtención de la (2,6-dimetil-fenil)-{6-flúor-2-[2-(5-metilamino-
[1,3,4]oxa-diazol-2-il)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-amina ("C1") se lleva a
5 cabo de manera análoga a la del esquema siguiente:

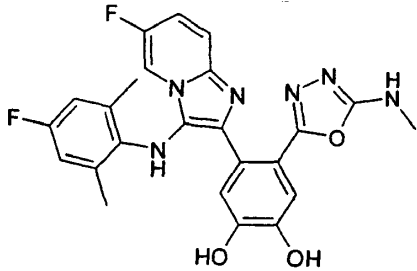
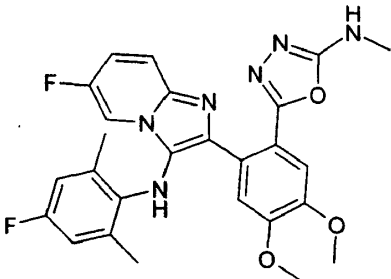


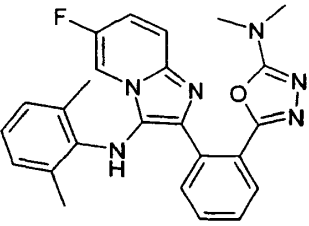
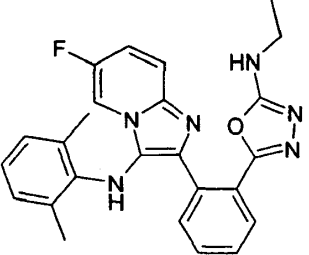
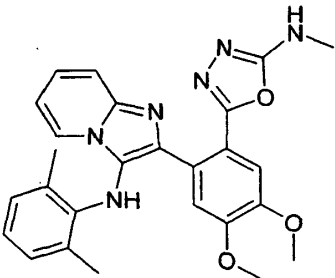
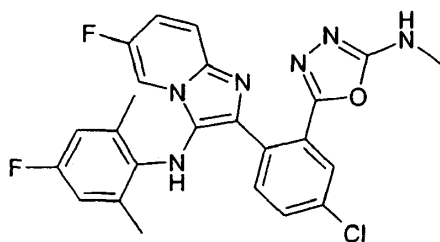
- 3.1 Se disuelven en 1 ml de DMF 200 mg (0,533 mmoles) del ácido 2-[3-(2,6-dimetil-fenilamino)-6-flúor-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzoico, 56 mg (0,533 mmoles) de la 4-metil-3-tiosemicarbazida y 125 mg (0,650 mmoles) de DAPECI y se agitan durante 2 horas a la temperatura ambiente. A continuación se vierte sobre agua, el producto sólido precipitado se separa por medio de una filtración por succión y se seca. Se obtienen 117 mg (47 %)
10 de la 1-{2-[3-(2,6-dimetil-fenilamino)-6-flúor-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzoil}-4-metil-3-tiosemicarbazida en forma de producto sólido; MS-FAB (M+H⁺) = 463,7; R_f (HPLC, método polar): 1,69 Min. Esta es
15

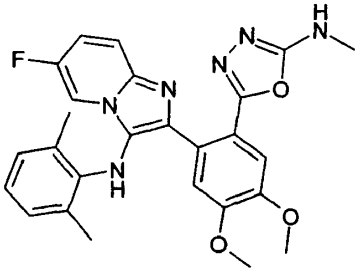
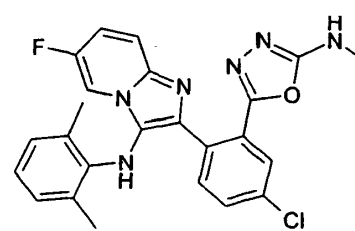
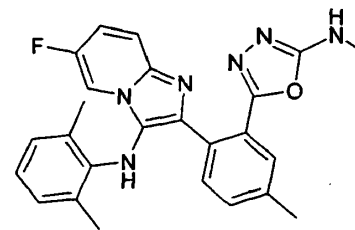
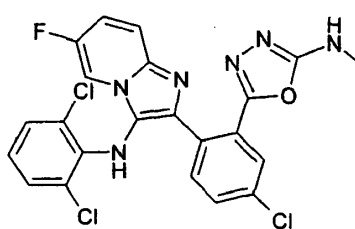
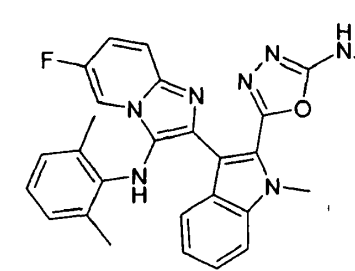
empleada en la etapa siguiente sin otra purificación.

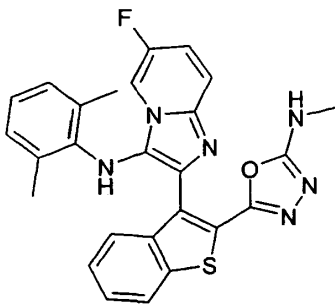
- 3.2 Se calientan 117 mg (0,253 mmoles) de la 1-{2-[3-(2,6-dimetil-fenilamino)-6-flúor-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzoil}-4-metil-3-tiosemicarbazida y 96 mg (0,300 mmoles) de acetato de mercurio(II) en 10 ml de metanol en un vaso de tapa roscada cerrado, durante 1 hora a 80°C. La mezcla se separa por filtración sobre gel de sílice, se lava ulteriormente con MeOH y el filtrado se concentra por evaporación hasta residuo. La purificación por medio de una cromatografía de gel de sílice (heptano/acetato de etilo) proporciona 28 mg de la (2,6-dimetil-fenil)-{6-flúor-2-[2-(5-metilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-amina, lo que corresponde a un rendimiento del 26 %; MS-FAB ($M+H^+$) = 429,8; R_f (HPLC, método polar): 1,58 Min.

De manera análoga se obtienen los compuestos siguientes

Nr.	Estructura y/o nombre	MS-FAB (M^+)	HPLC (polar) R_f [min]
"C2"		479,1	1,36
"C3"		507,1	1,52
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ [ppm] 8,30-8,33 (1H, m), 7,54 (1H, dd, $J = 9,8$ y $5,1$ Hz), 7,25 (1H, ddd, $J = 2,3, 7,9$ y $9,7$ Hz), 7,17 (1H, s), 7,11-7,15 (1 H, m), 7,75 (1			

Nr.	Estructura y/o nombre	MS-FAB (M ⁺)	HPLC (polar) R _f [min]
	<p>H, s), 7,71 (1 H, s), 6,62 (2H, J = 9,5 Hz), 3,78 (3H, s), 3,67 (3H, s), 2,59 (3H, d, J = 5,1 Hz), 1,85 (6H, s).</p>		
"C4"		443,7	1,67
"C5"		443,7	1,62
"C6"		471,1	1,44
"C7"		481,1	1,76
	<p>¹H-RMN (DMSO-d₆) δ[ppm] 8,39-8,42 (1 H, m), 7,62 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,55 (1 H, dd, J = 9,7 y 5,1 Hz), 7,39 (1 H, dd, J = 8,6 y 2,4 Hz), 7,23-7,30 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,96 (1 H, s), 6,61 (2H, d, J = 9,6 Hz), 2,62 (3H,</p>		

Nr.	Estructura y/o nombre	MS-FAB (M ⁺)	HPLC (polar) R _f [min]
d, J = 5,0 Hz), 1,88 (6H, s).			
"C8"		489,1	1,54
"C9"		463,1	1,79
"C10"		443,1	1,65
"C11"		505,0	1,90
"C12"		482,1	1,71

Nr.	Estructura y/o nombre	MS-FAB (M ⁺)	HPLC (polar) R _f [min]
	(2,6-Dimetil-fenil)-{6-flúor-2-[1-metil-2-(5-metilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-indol-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-amina		
"C13"		485,2	-
	(2,6-Dimetil-fenil)-{6-flúor-2-[2-(5-metilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-benzo[b]tiofen-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-amina		

Datos farmacológicos

Afinidad para los receptores

Tabla 1

Compuesto Nr.	SGLT ₁ -IC ₅₀	SGLT ₂ -IC ₅₀
"A1"	C	C
"A2"	C	C
"A3"	C	B
"A4"	B	B
"A5"	B	B
"A6"	C	B

Compuesto Nr.	SGLT ₁ -IC ₅₀	SGLT ₂ -IC ₅₀
"A7"	B	B
"A8"	B	B
"A9"	B	A
"A10"	B	A
"A11"	B	A
"B1"	C	A
"B2"	C	A
"C1"	B	A
"C2"	C	B
"C3"	C	B
"C4"	B	A
"C5"	B	A
"C12"	B	A
"C13"	A	A

IC₅₀: 10 nM - 1 μM = A
1 μM - 10 μM = B
> 10 μM = C

Los ejemplos siguientes se refieren a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A: Viales para inyección

Se ajusta una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula I y de 5
5 g de hidrógenofosfato disódico en 3 litros de agua bidestilada, a pH 6,5,
empleándose ácido clorhídrico 2 n, se filtra en medio estéril, se transfiere en viales
para inyección, se liofilizan bajo condiciones estériles y se cierran en medio estéril.
Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo B: Supositorios

Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1.400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

5 **Ejemplo C: Solución**

Se prepara una solución a partir de 1 g de un principio activo de la fórmula I, de 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, de 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y de 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajusta el pH a 6,8, se completa hasta 1 litro y se esteriliza por medio de irradiación. Esta solución puede ser empleada en forma de colirio.

10**Ejemplo D: Ungüentos**

Se mezclan 500 mg de un principio activo de la fórmula I con 99,5 g de vaselina bajo condiciones asépticas.

Ejemplo E: Tabletas

Se prensa, de manera habitual, una mezcla de 1 kg de principio activo de la fórmula I, de 4 kg de lactosa, de 1,2 kg de almidón de patata, de 0,2 kg de talco y de 0,1 kg de estearato de magnesio para dar tabletas de tal manera, que cada tableta contenga 10 mg de principio activo.

15**Ejemplo F: Grageas**

Se prensan tabletas de manera análoga a la del ejemplo E, que, a continuación, se revisten, de manera habitual, con un revestimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

20**Ejemplo G: Cápsulas**

Se introducen, de manera habitual, 2 kg de principio activo de la fórmula I en cápsulas de gelatina dura de tal manera, que cada cápsula contenga 20 mg de principio activo.

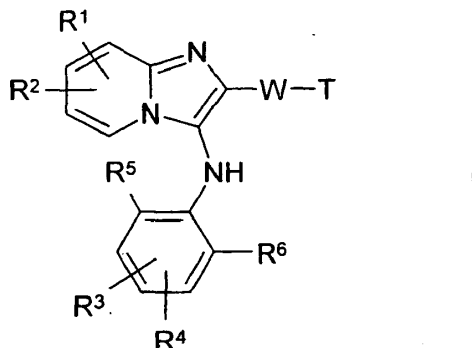
25**Ejemplo H: Ampollas**

Se filtra, de manera estéril, una solución de 1 kg de principio activo de la fórmula I en 60 litros de agua bidestilada, se transfiere a ampollas, se liofilizan bajo condiciones estériles y se cierran de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

30

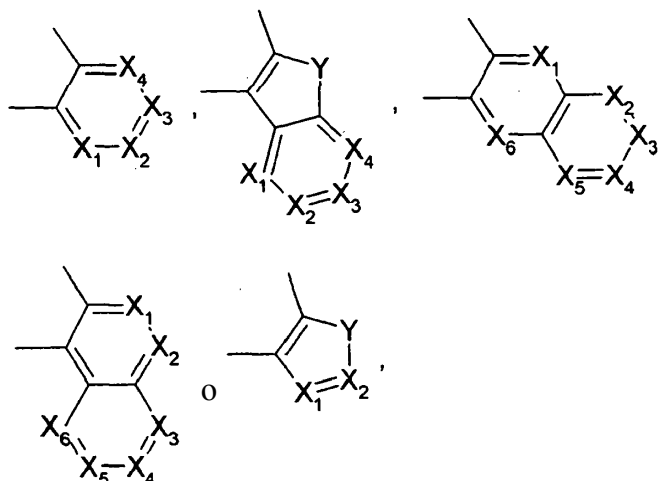
REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de la fórmula I



en la que

5 W significa



$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6$ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, C-R⁷, N o C-Het,

10 Y significa O, S, N-R⁷ o N-Het,

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H, A, OH, OA, NAA', Hal, CN, NO₂, O(CH₂)_mCONAA', NA(CH₂)_mCONAA', (CH₂)_mNAA', O(CH₂)_mNAA', O(CH₂)_mOA, O(C=O)(CH₂)_mNAA', (C=O)O(CH₂)_mNAA', NA(C=O)(CH₂)_mNAA',
 15 (C=O)NA(CH₂)_mNAA', CH₂O(CH₂)_mNAA', CH₂OA o COOA,

A, A', A'' significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H, alquilo con 1 hasta 10 átomos de carbono, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por =S, por =NR, por =O

(oxígeno de tipo carbonilo), por NRR', por OH, por CN, por CONRR' y/o por NO₂, pudiendo estar reemplazados uno, dos o tres grupos CH₂, de manera independiente entre sí, por O, por S, por SO, por SO₂, por NR, por grupos -OCO-, por grupos -NRCONR'-, por grupos -NRCO-, por grupos -COO-, por grupos -CONR-, por grupos -C≡C- y/o por grupos -CH=CH- y/o también desde 1 hasta 20 átomos de H por F y/o por Cl, o significa alquilo con 3 hasta 7 átomos de carbono, cíclico, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por =S, por =NR, por =O (oxígeno de tipo carbonilo), por NRR', por OH, por CN, por CONRR' y/o por NO₂, pudiendo estar reemplazados uno, dos o tres grupos CH₂, de manera independiente entre sí, por O, por S, por SO, por SO₂, por NR, por grupos -OCO-, por grupos -NRCONR'-, por grupos -NRCO-, por grupos -COO-, por grupos -CONR-, por grupos -C≡C- y/o por grupos -CH=CH- y/o también desde 1 hasta 11 átomos de H por F y/o por Cl,

R, R' significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H, alquilo con 1 hasta 10 átomos de carbono, lineal o ramificado, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por =S, por =NR, por =O (oxígeno de tipo carbonilo), por NH₂, por OH, por CN, por CONH₂ y/o por NO₂, pudiendo estar reemplazados uno, dos o tres grupos CH₂, de manera independiente entre sí, por O, por S, por SO, por SO₂, por NH, por NCH₃, por grupos -OCO-, por grupos -NHCONH-, por grupos -NHCO-, por grupos -COO-, por grupos -CONH-, por grupos -NCH₃CO-, por grupos CONCH₃-, por grupos -C≡C- y/o por grupos -CH=CH- y/o también desde 1 hasta 20 átomos de H por F y/o por Cl, o significa alquilo con 3 hasta 7 átomos de carbono, cíclico, no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por =S, por =NR, por =O (oxígeno de tipo carbonilo), por NH₂, por OH, por CN, por CONH₂ y/o por NO₂, pudiendo estar reemplazados uno, dos o tres grupos CH₂, de manera independiente entre sí, por O, por S, por SO, por SO₂, por NH, por NCH₃, por grupos -OCO-, por grupos -NHCONH-, por grupos -NHCO-, por grupos -COO-, por grupos -CONH-,

por grupos $-NCH_3CO-$, por grupos $CONCH_3-$ y/o por grupos $-CH=CH-$ y/o también desde 1 hasta 11 átomos de H por F y/o por Cl,

T significa Ar o Het,

Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido por A, por Hal, por OA, por OH, por SA, por NAA', por SOA, por SO_2A , por NO_2 , por CN, por COOA, por COOH, por CHO, por COA, por SO_3H OCOA, por CONAA', por NA'COA, por NACONA'A", por NA'SO₂A y/o por SO₂NAA',

Het significa un heterociclo mononuclear o binuclear, saturado, no saturado o aromático con 1 hasta 4 átomos de N, de O y/o de S, que puede estar sustituido una, dos o tres veces por A, por Hal, por OA, por OH, por SA, por NAA', por SOA, por SO_2A , por NO_2 , por CN, por COOA, por COOH, por CHO, por COA, por SO_3H OCOA, por CONAA', por NA'COA, por NACONA'A", por NA'SO₂A, por SO₂NAA', por =S, por =NR¹ y/o por =O (oxígeno de tipo carbonilo),

Hal significa F, Cl, Br o I,

m significa 1, 2 o 3,

así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

2.- Compuestos según la reivindicación 1, en donde

A, A', A" significan respectivamente, de manera independiente entre sí, alquilo no ramificado o ramificado con 1, con 2, con 3, con 4, con 5 o con 6 átomos de carbono, pudiendo estar reemplazados desde 1 hasta 5 átomos de H por F, o significan cicloalquilo con 3 hasta 7 átomos de carbono,

así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

3.- Compuestos según la reivindicación 1 o 2, en donde

R¹, R² significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H, A, OA, OH, Hal, CN, NO_2 , $CONH_2$ o CN,

así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

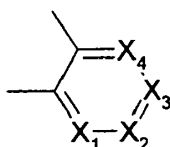
4.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^3 , R^4 significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H, F, Cl, metilo, CF_3 o metoxi,

así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

5.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^5 , R^6 significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H, Hal, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, CF_3 , metoxi o etoxi,

así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

6.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, en donde W significa



X_2 , X_4 significan respectivamente, de manera independiente entre sí, N, CH, CHal, Cmetilo, Cetilo, CCN, CCF_3 , Cometilo o COetilo,

X_1 , X_3 significan respectivamente, de manera independiente entre sí, N, CH, CHal, Cmetilo, Cetilo, CCN, CCF_3 , Cometilo, COetilo, CHet o CR^7 ,

así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

7.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, en donde Ar significa fenilo no sustituido o sustituido una, dos o tres veces por A, por Hal, por OA, por OH, por SA, por NAA', por SOA, por SO_2A , por NO_2 , por CN, por COOA, por COOH, por CHO, por COA, por SO_3H , por OCOA, por CONAA', por NA'COA, por NACONA'A", por NA'SO₂A y/o SO₂NAA',

así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

8.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 7, en donde Het significa un heterociclo mononuclear o binuclear, no saturado o aromático,

con 1 hasta 4 átomos de N, de O y/o de S, que puede estar substituido una, dos o tres veces por A, por Hal, por OA, por OH, por SA, por NAA', por SOA, por SO₂A, por NO₂, por CN, por COOA, por COOH, por CHO, por COA, por SO₃H, por OCOA, por CONAA', por NA'COA, por NACONA'A", por NA'SO₂A, por SO₂NAA', por =S, por =NR¹ y/o por =O (oxígeno de tipo carbonilo),

así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

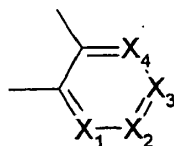
9.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R¹, R² significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H o Hal, así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

10.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R³, R⁴ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H o Hal, así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

11.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R⁵, R⁶ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, metilo o Hal, así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

12.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 11, en donde

W significa



25

X₂, X₄ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, N o CR⁷,

X₁, X₃ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, N, CR⁷ o CHet',

R⁷ significa H, OH, OA, Hal o A,

T significa Ar o Het,

Ar significa fenilo no sustituido o sustituido una vez por COOH o por COOA,

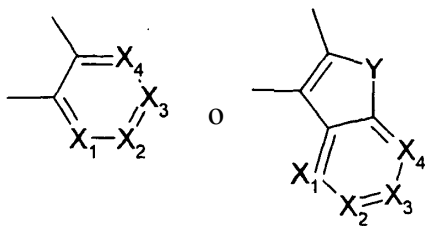
5 Het significa un heterociclo mononuclear, aromático, con 1 hasta 4 átomos de N, de O y/o de S, que puede estar sustituido una o dos veces por A, por CONH₂, por NO₂, por NH₂, por NHA y/o por NAA',

Het' significa un heterociclo mononuclear, aromático, con 1 hasta 3 átomos de N, de O y/o de S,

10 así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

13.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 12, en donde

W significa



15 X₂, X₄ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, N o CR⁷,

X₁, X₃ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, N, CR⁷ o CHet',

Y significa O, S, NR⁷ o NHet',

R⁷ significa H, OH, OA, Hal o A,

20 T significa Ar o Het,

Ar significa fenilo no sustituido o sustituido una vez por COOH o por COOA,

25 Het significa un heterociclo mononuclear, aromático, con 1 hasta 4 átomos de N, de O y/o de S, que puede estar sustituido una o dos veces por A, por CONH₂, por NO₂, por NH₂, por NHA y/o por NAA',

Het' significa un heterociclo mononuclear, aromático, con 1 hasta 3 átomos de N, de O y/o de S,

así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

14.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 13, en donde

- 5 Het significa piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo o 1,2,3-tiadiazolilo, que pueden estar substituidos una o dos veces por A, por CONH₂, por NO₂, por NH₂, por NHA y/o por NAA',
- 10 así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

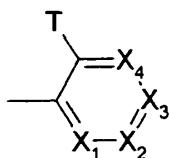
15.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 14, en donde

- 15 Het' significa piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo o 1,2,3-tiadiazolilo,

así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

- 20 16.- Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 15, en donde

W significa



X₂, X₄ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, N o CR⁷,

- 25 X₁, X₃ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, N, CR⁷ o CHet',

R⁷ significa H, OH, OA, Hal o A,

T significa Ar o Het,

Ar significa fenilo no sustituido o sustituido una vez por COOH o por COOA,

Het significa piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo o 1,2,3-tiadiazolilo, que pueden estar sustituidos una o dos veces por A, por CONH₂, por NO₂, por NH₂, por NHA y/o por NAA',

Het' significa piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo o 1,2,3-tiadiazolilo,

R¹, R² significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H o Hal,

R³, R⁴ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, H o Hal,

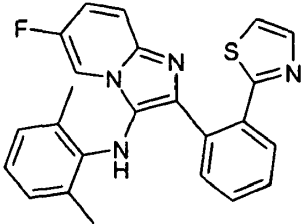
R⁵, R⁶ significan respectivamente, de manera independiente entre sí, metilo o Hal,

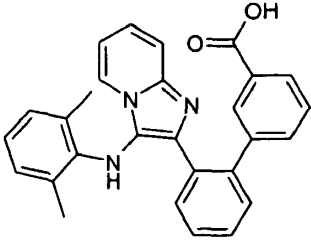
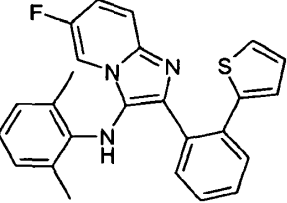
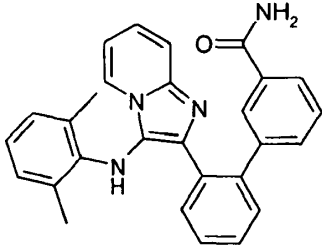
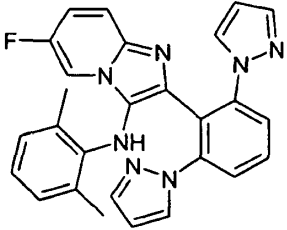
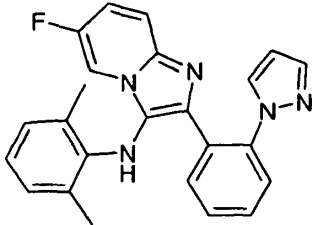
A, A' significan respectivamente, de manera independiente entre sí, alquilo no ramificado o ramificado con 1, con 2, con 3, con 4, con 5 o con 6 átomos de carbono, pudiendo estar reemplazados desde 1 hasta 5 átomos de H por F, o significan cicloalquilo con 3 hasta 7 átomos de carbono,

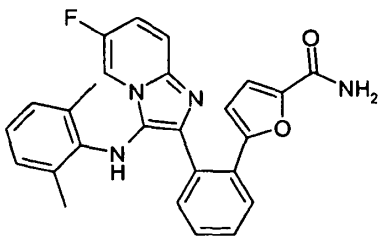
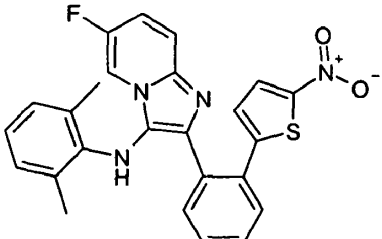
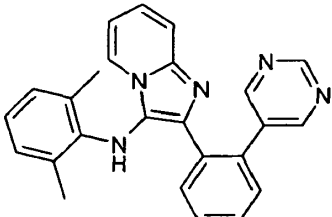
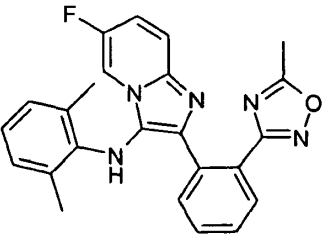
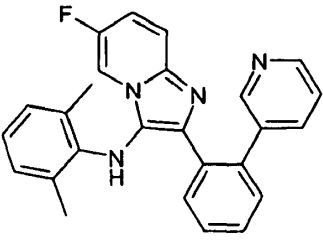
Hal significa F, Cl, Br o I;

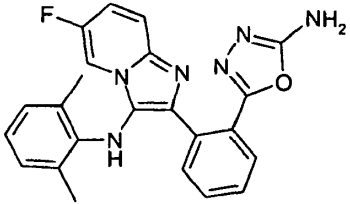
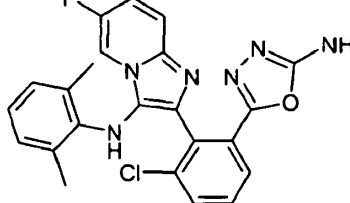
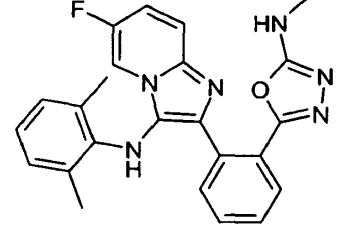
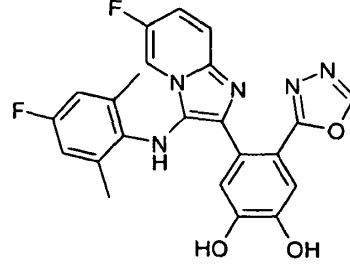
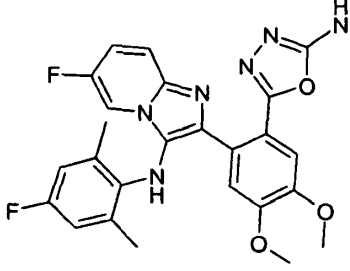
así como sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones.

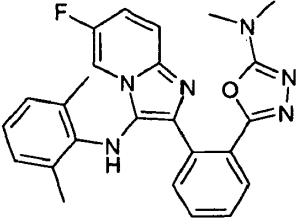
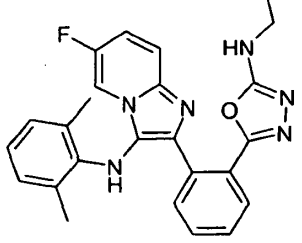
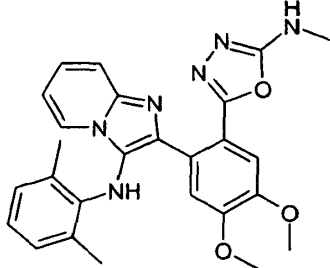
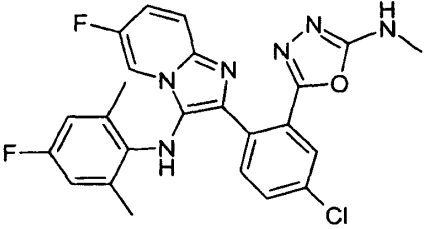
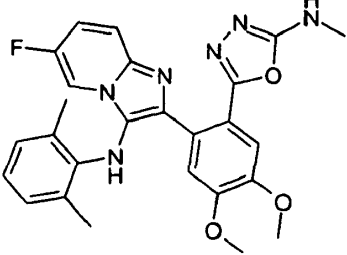
17.- Compuestos según la reivindicación 1 elegidos entre el grupo

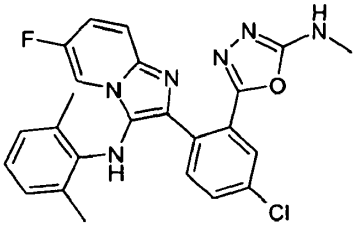
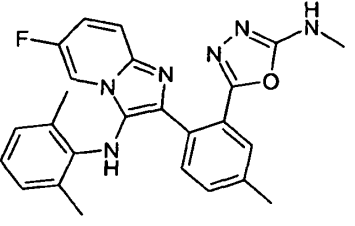
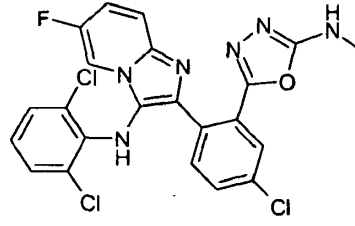
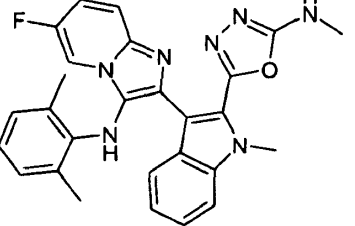
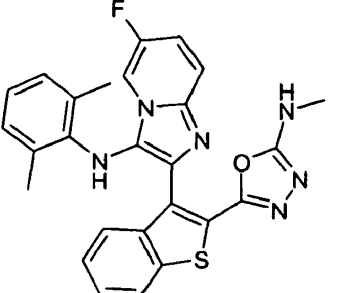
Nr.	Estructura y/o nombre
"A1"	

Nr.	Estructura y/o nombre
"A2"	 <p data-bbox="363 636 1362 730">Ácido 2'-[3-(2,6-dimetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bifenil-3-carboxílico</p>
"A3"	
"A4"	
"A5"	 <p data-bbox="363 1615 1262 1709">(2,6-Dimetil-fenil)-[2-(2,6-di-pirazol-1-il-fenil)-6-flúor-imidazo[1,2-a]piridin-3-il]-amina</p>
"A6"	

Nr.	Estructura y/o nombre
"A7"	
"A8"	
"A9"	
"A10"	
"A11"	

Nr.	Estructura y/o nombre
"B1"	 <chem>Cc1cc(C)c(Nc2nc3c(ncn3c2c4ccc(F)cc4)nn5c(N)ncn5)cc1</chem>
"B2"	 <chem>Cc1cc(C)c(Nc2nc3c(ncn3c2c4ccc(F)cc4)nn5c(N)ncn5)c(Cl)c1</chem>
"C1"	 <chem>Cc1cc(C)c(Nc2nc3c(ncn3c2c4ccc(F)cc4)nn5c(NC)ncn5)cc1</chem>
"C2"	 <chem>Cc1cc(F)c(F)c(Nc2nc3c(ncn3c2c4ccc(F)cc4)nn5c(NC)ncn5)c(O)c1O</chem>
"C3"	 <chem>Cc1cc(F)c(F)c(Nc2nc3c(ncn3c2c4ccc(F)cc4)nn5c(NC)ncn5)c(F)c1OC</chem>

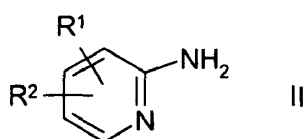
Nr.	Estructura y/o nombre
"C4"	
"C5"	
"C6"	
"C7"	
"C8"	

Nr.	Estructura y/o nombre
"C9"	
"C10"	
"C11"	
"C12"	 <p data-bbox="363 1487 1353 1585">(2,6-Dimetil-fenil)-{6-flúor-2-[1-metil-2-(5-metilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-1H-indol-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-amina</p>
"C13"	 <p data-bbox="363 1980 1289 2018">(2,6-Dimetil-fenil)-{6-flúor-2-[2-(5-metilamino-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-</p>

Nr.	Estructura y/o nombre
	benzo[b]tiofen-3-il]-imidazo[1,2-a]piridin-3-il}-amina

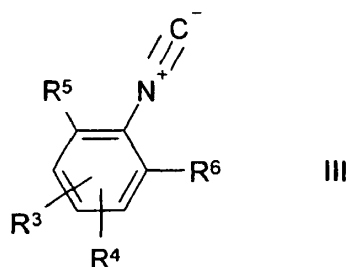
18.- Procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 a 17 así como de sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, **caracterizado porque**

- 5 a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula II



en la que

R¹ y R¹ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula III



10

en la que

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados indicados en la reivindicación 1, y con un compuesto de la fórmula IV



15

en la que W y T tienen los significados indicados en la reivindicación 1, o

- b) se transforma un resto T en otro resto T, llevándose a cabo la ciclación de un derivado de tiosemicarbazida para dar un derivado de oxadiazol,

20

y/o

se transforma una base o un ácido de la fórmula I en una de sus sales.

19.- Medicamento, que contiene al menos un compuesto de la fórmula I

según una o varias de las reivindicaciones 1 a 17 y/o sus solvatos, sus sales y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, así como en caso dado excipientes y/o productos auxiliares.

5 20.- Medicamento que contiene, al menos, un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 17 y/o sus solvatos y sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones, y, al menos, otro principio activo medicamentoso.

10 21.- Empleo de los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 17 y/o de sus sales, de sus sales y de sus solvatos fisiológicamente aceptables para llevar a cabo la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la diabetes de tipo 1 y de tipo 2.

15 22.- Empleo de los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 17 y/o de sus sales, de sus sales y de sus solvatos fisiológicamente aceptables para llevar a cabo la fabricación de un medicamento destinado a reducir el azúcar en sangre.

23.- Empleo de los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 17 y/o de sus sales, de sus sales y de sus solvatos fisiológicamente aceptables y de otro principio activo medicamentoso para llevar a cabo la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la diabetes de tipo 1 y de tipo 2.

20 24.- Estuche (kit), que está constituido por envases independientes de (a) una cantidad activa de un compuesto de la fórmula I, según una o varias de las reivindicaciones 1 a 17, y/o de sus solvatos, de sus sales y de sus estereoisómeros farmacéuticamente empleables, con inclusión de sus mezclas en todas las proporciones,

25 y

(b) una cantidad activa de otro principio activo medicamentoso.

30 25.- Empleo de los compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 17 y/o de sus sales, de sus sales y de sus solvatos fisiológicamente aceptables y de otro principio activo medicamentoso para la fabricación de un medicamento destinado a reducir el azúcar en sangre.