



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 345 296**

⑮ Int. Cl.:

C07D 243/08 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **07818740 .8**

⑯ Fecha de presentación : **05.10.2007**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **2078001**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **15.07.2009**

⑭ Título: **Derivados de diazepam-acetamida como inhibidores selectivos de 11-HSD1.**

⑯ Prioridad: **03.11.2006 EP 06291704**

⑮ Titular/es: **MERCK PATENT GmbH**
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.09.2010

⑯ Inventor/es: **Carniato, Denis;**
Leriche, Caroline;
Roche, Didier;
Charon, Christine y
Doare, Liliane

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.09.2010

⑯ Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 345 296 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de diazepan-acetamida como inhibidores selectivos de 11-HSD1.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de diazepanoacetamida como inhibidores selectivos de la enzima 11-beta-hidroxiesteroidoide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β -HSD-1) y el uso de dichos compuestos para el tratamiento y prevención del síndrome metabólico, diabetes, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, glaucoma, 10 osteoporosis, trastornos cognitivos, ansiedad, depresión, trastornos inmunitarios, hipertensión y otras enfermedades y afecciones.

Antecedentes de la invención

15 Las hidroxiesteroidoide deshidrogenasas (HSD) regulan la ocupación y activación de los receptores de hormonas esteroideas convirtiendo a las hormonas esteroideas en sus metabolitos inactivos. Para una revisión reciente, véase Nobel y col., Eur. J. Biochem. 2001, 268: 4113-4125.

20 Se conocen muchas clases de HSD. Las 11-beta-hidroxiesteroidoide deshidrogenasas (11 β -HSD) catalizan la interconversión de glucocorticoides activos (como cortisol y corticosterona) y sus formas inertes (como cortisona y 11-deshidrocorticosterona). La isoforma 11-beta-hidroxiesteroidoide deshidrogenasa de tipo 1 (11 β -HSD1) se expresa ampliamente en hígado, tejido adiposo, cerebro, pulmón y otros tejidos glucocorticoides, mientras que la expresión de la isoforma 2 (11 β -HSD2) se limita a tejidos que expresan el receptor mineralocorticoide, como riñón, intestino y placenta. Por tanto, la inhibición de la 11 β -HSD2 se asocia con efectos adversos graves, como hipertensión.

25 El exceso de cortisol se asocia con numerosos trastornos, como diabetes, obesidad, dislipidemia, resistencia a insulina e hipertensión. La administración de inhibidores de la 11 β -HSD1 disminuye el nivel de cortisol y otros 11 β -hidroxiesteroides en los tejidos diana, reduciendo de este modo los efectos de cantidades excesivas de cortisol y de otros 11 β -hidroxiesteroides. De este modo, 11 β -HSD1 es una posible diana para el tratamiento asociado con diversos 30 trastornos que pueden mejorar reduciendo la acción glucocorticoide. Por tanto, la inhibición de 11 β -HSD1 puede usarse para prevenir, tratar o controlar enfermedades mediadas por niveles anormalmente altos de cortisol y otros 11 β -hidroxiesteroides, como diabetes, obesidad, hipertensión o dislipidemia. La inhibición de la actividad 11 β -HSD1 en el cerebro, por ejemplo, la reducción de los niveles de cortisol, también puede ser útil para tratar o reducir la ansiedad, la depresión, el deterioro cognitivo o la disfunción cognitiva relacionada con la edad (Seckl, y col., Endocrinology, 2001, 142: 1371-1376).

40 El cortisol es una hormona antiinflamatoria importante y muy conocida que también actúa como antagonista a la acción de la insulina en el hígado, con lo que se reduce la sensibilidad a la insulina, dando lugar a un aumento de la gluconeogénesis y a niveles elevados de glucosa en el hígado. Los pacientes que ya presentan intolerancia a la glucosa tienen mayor probabilidad de desarrollar diabetes de tipo 2 en presencia de niveles anormalmente altos de cortisol (Long y col., J. Exp. Med. 1936, 63: 465-490; Houssay, Endocrinology 1942, 30: 884-892). Además, se ha demostrado suficientemente que 11 β -HSD1 tiene una función importante en la regulación del efecto glucocorticoide local y de producción de glucosa en el hígado (Jamieson y col., J. Endocrinol. 2000, 165: 685-692). En la publicación de Walker y col., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995, 80: 3155-3159, se describió que la administración de carbenoxolona, un 45 inhibidor inespecífico de la 11 β -HSD1, daba lugar a la mejora de la sensibilidad hepática a la insulina en humanos.

50 Adicionalmente, el hipotético mecanismo de acción de la 11 β -HSD1 en el tratamiento de la diabetes ha sido apoyado por diversos experimentos realizados en ratones y ratas. Estos estudios mostraron que los niveles de ARNm y las actividades de dos enzimas clave en la producción hepática de glucosa, la fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK) y la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa), se reducían tras la administración de inhibidores de la 11 β -HSD1. Además, se demostró que los niveles de glucemia y la producción hepática de glucosa se reducían en ratones que no expresan 11 β -HSD1. Datos adicionales recopilados usando este modelo de ratones que no expresan el gen correspondiente también confirmaron que la inhibición de 11 β -HSD1 no causará hipoglucemia, ya que los niveles basales de PEPCK y G6Pasa se regulaban independientemente de los glucocorticoides (Kotelevtsev y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94: 14924-14929).

55 Por tanto, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la 11 β -HSD1 es eficaz para el tratamiento, control y mejora de los síntomas de la diabetes, especialmente diabetes no dependiente de insulina (DMNDI, diabetes mellitus de tipo 2) y la administración regular de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la 11 β -HSD1 retrasa o previene la aparición de diabetes, especialmente en humanos.

60 El efecto de niveles elevados de cortisol también se ha observado en pacientes que presentaban síndrome de Cushing, que es una enfermedad metabólica caracterizada por niveles elevados de cortisol en el torrente sanguíneo. Los pacientes con síndrome de Cushing desarrollan a menudo DMNDI.

65 Niveles excesivos de cortisol se han asociado con la obesidad, quizás debido a un aumento de la gluconeogénesis hepática. La obesidad abdominal se asocia estrechamente con la intolerancia a la glucosa, diabetes, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y otros factores del síndrome metabólico, como hipertensión arterial, VLDL elevadas y HDL

reducidas (Montague y col., *Diabetes*, 2000, 49: 883-888). También se ha publicado que la inhibición de la 11β -HSD1 en preadipocitos (células estromales) daba lugar a una disminución de su velocidad de diferenciación en adipocitos. Se prevé que esto tenga como resultado la disminución de la expansión (posiblemente reducción) de los depósitos de grasa epiploica, lo que puede inducir una reducción de la obesidad central (Bujalska, y col., *Lancet* 1997, 349: 1210-1213).

Por tanto, la administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de la 11β -HSD1 es útil para el tratamiento o control de la obesidad. El tratamiento prolongado con un inhibidor de la 11β -HSD1 también es útil para el retraso o prevención de la aparición de obesidad, especialmente si el paciente utiliza un inhibidor de 11β -HSD1 en combinación con dieta controlada y ejercicio.

Reduciendo la resistencia a la insulina y manteniendo la glucemia a concentraciones normales, los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento y prevención de las afecciones que acompañan a la diabetes de tipo 2 y de la resistencia a la insulina, como el síndrome metabólico, obesidad, hipoglucemia reactiva y dislipidemia diabética.

Se prevé que la inhibición de la 11β -HSD1 en adipocitos maduros atenuó la secreción del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1, por sus siglas en inglés), que es un factor de riesgo cardiovascular independiente, como se recoge en Halleux y col., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84: 4097-4105. Además, se ha encontrado que existe una correlación entre la actividad glucocorticoide y determinados factores de riesgo cardiovascular. Esto sugiere que una reducción de los efectos glucocorticoides podría ser beneficiosa para el tratamiento o prevención de determinadas enfermedades cardiovasculares (Walker y col., *Hypertension* 1998, 31: 891-895 y Fraser y col., *Hypertension* 1999, 33: 1364-1368).

Puesto que la hipertensión y la dislipidemia contribuyen al desarrollo de la aterosclerosis, y la inhibición de la actividad 11β -HSD1 y la reducción de la cantidad de cortisol son beneficiosas para el tratamiento o control de la hipertensión, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la 11β -HSD1 de la presente invención también puede ser especialmente beneficioso para tratar, controlar, retrasar o prevenir la aparición de la aterosclerosis.

La enzima 11β -HSD1 también ha sido implicada en el proceso de control del apetito y, por tanto, se considera que tiene una función adicional en los trastornos relacionados con el peso. Es sabido que la adrenalectomía atenua el efecto del ayuno tanto sobre el aumento de la ingesta de alimento como sobre la expresión del neuropéptido Y hipotalámico. Esto sugiere que los glucocorticoides actúan estimulando la ingesta de alimentos y que la inhibición de la 11β -HSD1 en el cerebro puede aumentar la sensación de saciedad dando lugar, por tanto, a una disminución de dicha ingesta de alimentos (Woods y col., *Science* 1998, 280: 1378-1383).

Otro posible efecto terapéutico asociado con la modulación de la 11β -HSD1 es la que está relacionada con diversos alimentos pancreáticos. Se ha publicado que la inhibición de la 11β -HSD1 en células β pancreáticas murinas aumenta la secreción de insulina estimulada por glucosa (Davani y col., *J. Biol. Chem.* 2000, 275: 34841-34844). Esto sigue al descubrimiento previo de que los glucocorticoides son responsables de la reducción de la liberación de insulina pancreática *in vivo* (Billaudel y col., *Horm. Metab. Res.* 1979, 11: 555-560). Por tanto, se sugiere que la inhibición de la 11β -HSD1 podría producir otros efectos beneficiosos para el tratamiento de la diabetes distintos a los efectos previstos sobre el hígado y a la reducción de la grasa corporal.

Niveles excesivos de cortisol en el cerebro también pueden dar lugar a pérdida o disfunción neuronal mediante la potenciación de las neurotoxinas. La administración de una cantidad eficaz de un inhibidor de 11β -HSD1 da lugar a la reducción, mejora, control o prevención de la disfunción cognitiva asociada con el envejecimiento y la disfunción neuronal. La disfunción cognitiva se ha asociado con el envejecimiento y con niveles excesivos de cortisol en el cerebro (véase J. R. Seckl y B. R. Walker, *Endocrinology*, 2001, 142: 1371-1376 y las referencias citadas en ésta). La enzima 11β -HSD1 también regula la actividad glucocorticoide en el cerebro y, por tanto, contribuye a la neurotoxicidad (Rajan y col., *Neuroscience* 1996, 16: 65-70; Seckl y col., *Necroendocrinol.* 2000, 18: 49-99). Es sabido que el estrés y/o los glucocorticoides influyen sobre la función cognitiva (de Quervain y col., *Nature* 1998, 394: 787-790) y resultados no publicados indican una mejora significativa de la memoria en ratas tratadas con un inhibidor inespecífico de la 11β -HSD1. Estas publicaciones, además de los efectos conocidos de los glucocorticoides sobre el cerebro, sugieren que la inhibición de la 11β -HSD1 en el cerebro puede tener un efecto terapéutico positivo frente a la ansiedad, la depresión y afecciones relacionadas (Tronche y col., *Nature Genetics* 1999, 23: 99-103). La enzima 11β -HSD1 reactiva la 11-deshidrocorticosterona a corticosterona en las células del hipocampo y puede potenciar la neurotoxicidad de la cinasa, dando lugar a deficiencias en el aprendizaje relacionadas con la edad. Por tanto, se considera que los inhibidores selectivos de la 11β -HSD1 protegen frente al deterioro de la función del hipocampo con la edad (Yau y col., *Proc Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98: 4716-4721). Así, se ha planteado la hipótesis de que la inhibición de la 11β -HSD1 en el cerebro humano podría proteger frente a los efectos nocivos mediados por glucocorticoides sobre la función neuronal, como la disfunción cognitiva, la depresión y el aumento del apetito.

Adicionalmente, se considera que la 11β -HSD1 participa en la inmunomodulación en base a la percepción general de que los glucocorticoides deprimen el sistema inmunitario. Se sabe que existe una interacción dinámica entre el sistema inmunitario y el eje HPS (hipotálamo-pituitaria-suprarrenal) (Rook, *Baillier's Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 13: 576-581) y los glucocorticoides ayudan al equilibrio entre las respuestas mediadas por células y las respuestas

humorales. El aumento de la actividad glucocorticoide, que puede estar inducida por el estrés, se asocia con una respuesta humorar y, como tal, la inhibición de 11β -HSD1 puede dar lugar a un cambio en la respuesta hacia una reacción mediada por células. En determinados estados patológicos, como tuberculosis, lepra y soriasis e, incluso en condiciones de estrés excesivo, una actividad glucocorticoide elevada cambia la respuesta inmunitaria a una respuesta humoral, 5 cuando de hecho una respuesta mediada por células puede ser más beneficiosa para el paciente. La inhibición de la actividad de 11β -HSD1 y, por otro lado, la consiguiente reducción de los niveles de glucocorticoideos, cambian la respuesta inmunitaria hacia una respuesta mediada por células (D. Mason, Immunology Today, 1991, 12: 57-60 y G.A.Vt. Rook, Baillier's Clin. Endocrinol. Metab., 1999, 13: 576-581). Se deduce, por tanto, que una utilidad alternativa de la inhibición de 11β -HSD1 podría ser potenciar una respuesta inmunitaria temporal asociada con la inmunización para 10 asegurarse de que puede obtenerse una respuesta mediada por células.

Publicaciones recientes sugieren que los niveles de receptores diana para glucocorticoideos y de HSD están conectados con la susceptibilidad al glaucoma (J. Stokes y col., Invest. Ophthalmol. 2000, 41: 1629-1638). Adicionalmente, se ha notificado recientemente una conexión entre la inhibición de 11β -HSD1 y la reducción de la presión intraocular 15 (Walker y col., póster P3-698 del Congreso de la Sociedad de Endocrinología, 12-15 de junio, 1999, San Diego). Se ha demostrado que la administración de carbenoxolona, un inhibidor no específico de la 11β -HSD1, da lugar a una reducción del 20% en la presión ocular en pacientes normales. En el ojo, 11β -HSD1 se expresa exclusivamente en las células basales del epitelio de la córnea, en el epitelio no pigmentado de la córnea (sitio de producción acuosa), en el 20 músculo ciliar y en los músculos del esfínter y dilatador del iris. Por el contrario, la isoenzima distante 11-hidroxies-teroide deshidrogenasa de tipo 2 (" 11β -HSD2") se expresa en gran medida en el epitelio ciliar no pigmentado y en el endotelio de la córnea. No se ha encontrado HSD en la malla trabecular, que es el sitio de drenaje. Por tanto, se ha sugerido que 11β -HSD1 participa en la producción acuosa y la inhibición de la actividad de 11β -HSD1 es útil para reducir la presión intraocular en el tratamiento del glaucoma.

25 Los glucocorticoideos también tienen una función esencial en el desarrollo y la función del esqueleto, aunque son perjudiciales para dichos desarrollo y función cuando se presentan en exceso. La pérdida ósea inducida por glucocorticoideos deriva parcialmente de la supresión de la proliferación de osteoblastos y la síntesis de colágeno, como se recoge en C. H. Kim y col., J. Endocrinol. 1999, 162: 371-379. Se ha publicado que los efectos perjudiciales de los glucocorticoideos sobre la formación del nódulo óseo pueden aminorarse administrando carbenoxolona que es un inhibidor inespecífico de 11β -HSD1 (C. G. Bellows y col., Bone 1998, 23: 119-125). Publicaciones adicionales sugieren que la 11β -HSD1 puede ser responsable de proporcionar niveles elevados de actividad glucocorticoide en los osteoclastos y, por tanto, del aumento de la resorción ósea (M. S. Cooper y col., Bone 2000, 27: 375-381). Estos datos sugieren que la inhibición de 11β -HSD1 puede tener efectos beneficiosos frente a la osteoporosis a través de uno o más mecanismos que pueden actuar en paralelo.

35 Se conocen inhibidores de la enzima 11β -HSD1 a partir de, por ejemplo, los documentos WO0410629, WO03065983, WO04089896, WO04089380, WO04065351, WO04033427 o WO04041264. Sin embargo, no se han descrito derivados diazepanoacetamida como inhibidores activos de la 11β -HSD1.

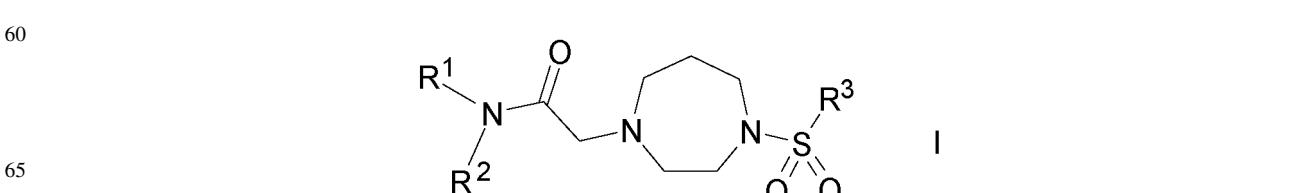
40 Los derivados diazepanoacetamida se describen, por ejemplo, en Huang, W. y col., Bioorg. Med. Chem. Letters (2003), 13 (4), 723-728, en los documentos US6211183, US6133256, WO9846628 o WO9846591 como inhibidores del factor Xa, en el documento WO2001085723 como antagonistas de taquicinina o en el documento WO2006059801 como inhibidores de la quimasa. Sin embargo, la descripción de estas publicaciones no abarca a los derivados diazepanoacetamida de la presente infección ni el uso de los compuestos descritos como inhibidores de la 11β -HSD1.

45 Por tanto, puesto que existe la continua necesidad de agentes terapéuticos ventajosos, un objetivo preferido de la presente invención era proporcionar nuevos principios farmacéuticamente activos para el tratamiento de enfermedades como diabetes, obesidad, glaucoma, osteoporosis, trastornos cognitivos, trastornos inmunitarios, depresión, hipertensión y otros.

50 La citación de cualquier referencia en esta solicitud no supone la admisión de que esta referencia es la técnica previa a esta solicitud.

55 Resumen de la invención

Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son inhibidores muy activos de la enzima 11β -HSD1. Por tanto, una realización de la presente invención son compuestos de la fórmula I,



donde

5 R^1 y R^2 son independientemente entre sí alquilo o cicloalquilo, en el que el cicloalquilo está opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre alquilo o hidroxilo, o R^1 , R^2 y el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo mono o bicíclico saturado que contiene 6-10 átomos, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre N, S u O y sustituido opcionalmente por un grupo seleccionado entre Hal, alquilo, hidroxilo, =O (oxígeno carbonílico) o arilo, heteroarilo,

10 R^3 es alquilo, cicloalquilo, fenilo o heteroarilo, en el que el fenilo o heteroarilo esta sustituido opcionalmente por un Hal, alquilo, alquilogoxilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquilogoxicarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} y alquilogoxilo $R^4R^5NC_{1-4}$,

15 R^4 y R^5 son independientemente entre sí alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{4-8} ,

20 y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Una realización preferida de la presente invención son compuestos según la fórmula I, donde

25 R^1 , R^2 y el nitrógeno al cual se unen forman decahidroquinolina, opcionalmente sustituida por un grupo seleccionado entre Hal, alquilo, hidroxilo, =O (oxígeno carbonílico) y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Una realización preferida de la presente invención son compuestos según la fórmula I, donde

30 R^1 , R^2 y el nitrógeno al cual se unen forman piperidina, opcionalmente sustituida por un grupo seleccionado entre alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo,

35 y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Una realización preferida adicional de la presente invención son compuestos según la fórmula I, donde

40 R^1 es ciclohexilo, que opcionalmente está sustituido por un grupo seleccionado entre alquilo o hidroxilo.

45 R^2 es metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo,

50 y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Una realización preferida de la presente invención son compuestos según la fórmula I, donde

55 R^3 es fenilo o heteroarilo, en el que el fenilo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos por un Hal, alquilo, alquilogoxilo C_{1-4} ,

60 y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Una realización preferida de la presente invención son compuestos según la fórmula I, donde

65 R^3 es metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, isobutilo,

70 y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

Otra realización especialmente preferida de la presente invención son compuestos según la fórmula I, seleccionados entre el grupo compuesto por

75 a) 2-(4-ciclopropanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)-1-(octahidro-quinolin-1-il)-etanona

ES 2 345 296 T3

- b) 2-(4-metanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)-1-(octahidro-quinolin-1-il)-etanona
c) 2-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(octahidro-quinolin-1-il)-Ex
5 d) 1-(octahidro-quinolin-1-il)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-etanona
e) 1-(octahidro-quinolin-1-il)-2-[4-(propano-2-sulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-etanona
10 f) 2-(4-ciclopropanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)-1-(octahidro-isoquinolin-2-il)-etanona
g) 2-[4-(2-Metil-propano-1-sulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(octahidro-isoquinolin-2-il)-etanona
h) 1-(octahidro-isoquinolin-2-il)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-etanona
15 i) 2-(4-metanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)-1-(octahidro-isoquinolin-2-il)-etanona
j) 1-(octahidro-isoquinolin-2-il)-2-[4-(propano-2-sulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-etanona
k) 2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(octahidro-quinolin-1-il)-etanona
20 l) 2-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(octahidro-quinolin-1-il)-etanona
m) 2-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-etanona
25 n) 2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-etanona
o) 2-[4-(2,6-difluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(octahidro-quinolin-1-il)-etanona
p) 2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(4aS,8aR)-octahidro-quinolin-1-il-etanona
30 q) 2-[4-(2,6-difluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(4aS,8aR)-octahidro-quinolin-1-il-etanona
r) 2-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(4aS,8aR)-octahidro-quinolin-1-il-etanona
35 s) N-ciclohexil-N-ciclopropil-2-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-acetamida
t) 2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-N-ciclohexil-N-metil-acetamida
40 u) N-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-N-metil-acetamida
v) N-ciclohexil-2-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-N-metil-acetamida
w) 2 N-ciclohexil-N-ciclopropil-2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-acetamida
45 x) N-ciclohexil-N-ciclopropil-2-(4-metanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)-acetamida
y) 2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-piperidin-1-il-etanona
z) 2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-espiro[1H-indeno-1,4'piperidin-1-il]-etanona
50 aa) 2-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-espiro[1H-indeno-1,4'piperidin-1-il]-etanona
bb) 2-[4-(2,6-difluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-espiro[1H-indeno-1,4'piperidin-1-il]-etanona

55 y las sales, derivados, profármacos, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

60 La nomenclatura utilizada en este documento para definir los compuestos, especialmente los compuestos según la invención, en general se basa en las normas de la organización IUPAC para compuestos químicos y, especialmente, para compuestos orgánicos.

65 El término “alquilo”, así como otros grupos que tienen el prefijo “alq” o “alc”, como alcoxilo y alcanoilo, significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas, y combinaciones de las mismas, siempre que la cadena de carbono no se defina de otra manera. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec y tert-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares. Cuando el número especificado de átomos de carbono lo permite, por ejemplo, de C₃₋₁₀, el término alquilo también incluye grupos cicloalquilo, y combinaciones

de cadenas alquilo lineales o ramificadas combinadas con estructuras cicloalquilo. Cuando no se especifica el número de átomos de carbono, se propone C_{1-6} . Es especialmente preferido el grupo alquilo C_{1-4} . Un radial alquilo C_{1-4} es, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o tert-butilo.

5 El cicloalquilo C_{4-8} es un subgrupo de alquilo y se entiende que significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene de 4 a 8 átomos de carbono. Entre los ejemplos de cicloalquilos se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares. Un grupo cicloalquilo generalmente es monocíclico, siempre que no se establezca otra cosa. Los grupos cicloalquilos están saturados siempre que no se establezca otra cosa. Un radical cicloalquilo C_{4-8} es, por ejemplo, un ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

10 10 El término “alquiloxilo C_{1-4} ” significa grupos alcoxilo de configuración lineal o ramificada que tienen el número indicado de átomos de carbono. Alquiloxilo C_{1-4} es, por ejemplo, un metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo y similares.

15 15 El término “alquiloxicarbonilo C_{1-4} ” se refiere a ésteres lineales o ramificados de un derivado del ácido carboxílico de la presente invención con 1-4 átomos de C, es decir, metiloxicarbonilo ($MeOCO-$), etiloxicarbonilo o butiloxicarbonilo.

20 20 El término “alquilcarbonilo C_{1-4} ” se refiere a alquilos de cadena lineal o ramificada con 1-4 átomos de C y un grupo de ácido carboxílico.

25 25 El termino “arilo” significa un sistema de anillo aromático mono o policíclico que contiene átomos de anillo de carbono. Los arilos preferidos son sistemas de anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos de 6-10 átomos. Entre los ejemplos de grupos “arilo” se incluyen, pero sin limitaciones, fenilo, 2-naftilo, 1-naftilo, bifenilo e indanilo, así como derivados sustituidos de los mismos. El arilo más preferido es el fenilo.

30 30 Los términos “heterociclo” y “heterociclico” se refieren a anillos o sistemas de anillo no aromáticos saturados o no saturados que contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, incluyendo adicionalmente las formas oxidadas de azufre, en concreto SO y SO_2 . Entre los ejemplos de heterociclos se incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatiolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tio-morfolina y similares.

35 35 “Heteroarilo” significa un heterociclo aromático o parcialmente aromático que contiene al menos un anillo de heteroátomos seleccionados entre O, S y N. Por tanto, los heteroarilos incluyen heteroarilos fusionados con otras clases de anillos, como arilos, cicloalquilos y heterociclos que no son aromáticos. Entre los ejemplos de grupos heteroarilos se incluyen: pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, piridazinilo, indazolilo, isoxazolilo, isoindolilo, dihidrobenzotetrieno, indolizinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, carbazolilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, quinoxalinilo, purinilo, furazanilo, tiofenilo, isobencifuranilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, dibenzofuranilo y similares. En el caso de grupos heterociclico y heteroarilo, se incluyen anillos y sistemas de anillos que contienen de 3 a 15 átomos, formando de 1 a 3 anillos.

40 40 El término “Hal” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Generalmente, se prefieren cloro y flúor. El más preferido es el flúor cuando los halógenos se sustituyen en un grupo alquilo o alcoxilo (p. ej., CF_3 y CF_3O).

45 45 El término “composición”, como en composición farmacéutica, pretende abarcar un producto que comprende el principio o principios activos y el principio o principios inertes que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directo o indirecto, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los principios, o de la disociación de uno o más de los principios, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los principios. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición obtenida mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 50 55 Los términos “administración de” y “administrar un” compuesto deben entenderse como proporcionar un compuesto de la invención y un profármaco de un compuesto de la invención al individuo que lo necesite.

60 60 65 Según se usa en este documento, el término “cantidad eficaz” significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, por ejemplo, un investigador o un médico está buscando. Adicionalmente, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, o una disminución de la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal.

Los compuestos de fórmula estructural I pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden presentarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros sencillos, mezclas diastereoméricas y diastereómeros

individuales. La presente invención pretende abarcar todas las formas isoméricas de los compuestos de fórmula estructural I. Algunos de los compuestos descritos en este documento contienen dobles enlaces olefínicos y, siempre que no se especifique otra cosa, esto significa que se incluyen los isómeros geométricos E y Z.

5 Algunos de los compuestos descritos en este documento pueden encontrarse en forma de tautómeros, como tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales, así como las mezclas de los mismos, se incluyen dentro de los compuestos de fórmula estructural I. Los compuestos de fórmula estructural I pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada a partir de un disolvente adecuado como, por ejemplo, metanol, acetato de etilo o una mezcla de los mismos; o mediante cromatografía quiral usando una fase estacionaria ópticamente activa. La estereoquímica absoluta puede ser determinada mediante cristalografía de rayos X de los productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro 10 asimétrico de configuración absoluta conocida.

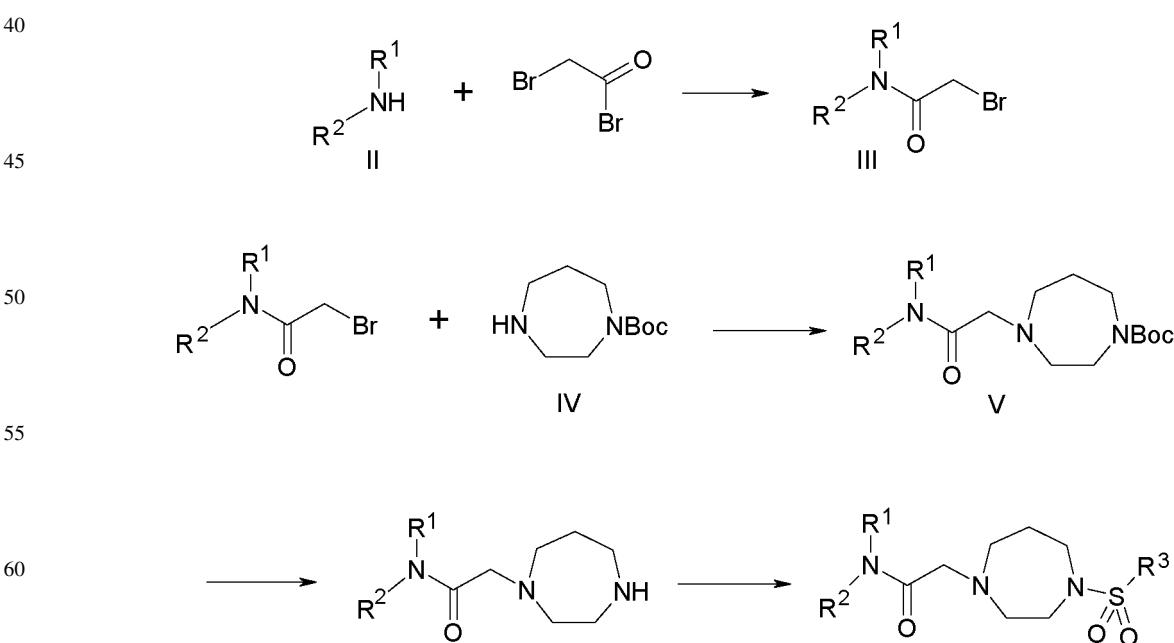
15 Alternativamente, cualquier estereoisómero de un compuesto de la fórmula estructural general I puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica usando materias primas ópticamente puras o reactivos de configuración absoluta conocida. En un aspecto diferente de la invención, se aborda una composición farmacéutica I que comprende un compuesto según la fórmula estructural I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Mediante el término "solvato" se hace referencia a un hidrato, alcoholato u otro solvato de cristalización.

Los compuestos pueden prepararse mediante método general A y B que se recogen a continuación. En todos los métodos preparativos, todas las materias primas son conocidas o pueden prepararse fácilmente a partir de materias primas conocidas.

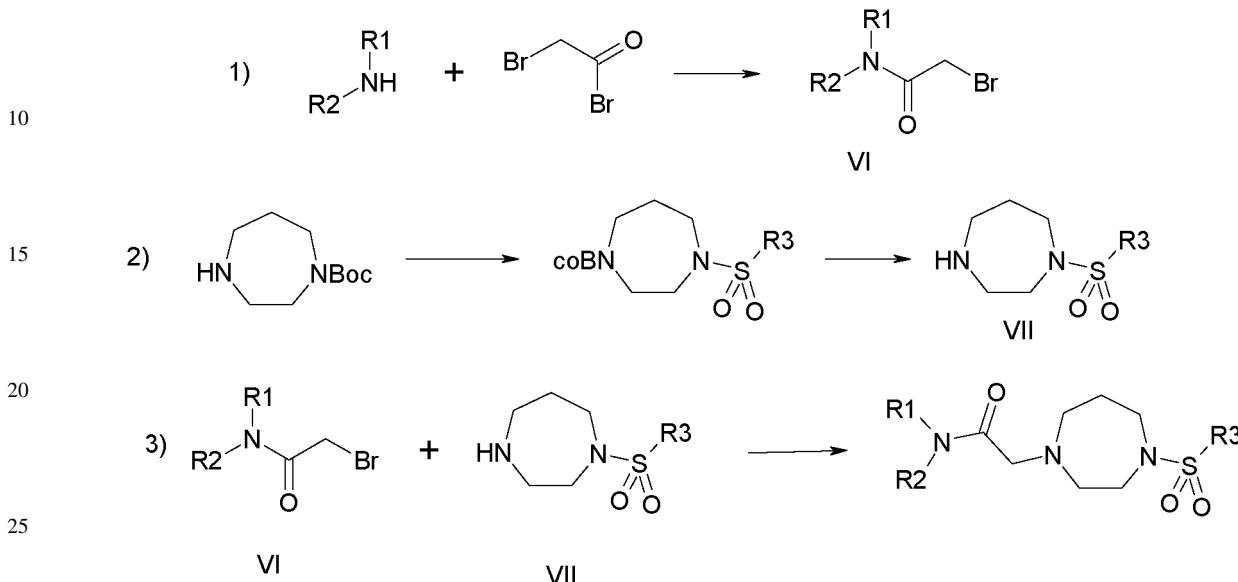
25 Una realización adicional de la presente invención es un método para la preparación de los compuestos de la presente invención, caracterizado porque:

30 a) (*Método general A*) una amina disustituida de fórmula II, en la que R¹ y R² se definen como anteriormente, se conjuga con bromuro de bromoacetilo en condiciones convencionales (p. ej., usando cloruro de metileno como disolvente y en presencia de una base inorgánica semejante a carbonato potásico) para obtener el correspondiente derivado de bromo de fórmula III, reaccionando posteriormente dicho derivado de bromo con una homopiperazina protegida de fórmula IV en condiciones convencionales (p. ej., DCM como disolvente y en presencia de una base terciaria), desprotegiendo a continuación el nitrógeno de dicha homopiperazina con un ácido, como ácido trifluoroacético, y acoplando dicha homopiperazina con un derivado de cloruro de sulfonilo, en el que R³ se define como anteriormente, en condiciones convencionales (p. ej., DCM como disolvente y en presencia de una base terciaria semejante a trietilamina),



- b) (*Método general B*) una sulfonamidohomopiperazina de fórmula VII, en la que R^3 se define como anteriormente, se condensa con una bromoacetamida de fórmula VI, en la que R^1 y R^2 se definen como anteriormente en condiciones básicas convencionales (p. ej., DCM como disolvente y en presencia de una base terciaria como TEA o DIPEA),

5



- 30 c) un resto R^1 , R^2 y/o R^3 según se definió anteriormente, se convierte en otro resto R^1 , R^2 y/o R^3 , p. ej., introduciendo un grupo alquilo, o

- d) un compuesto de fórmula I se aísla y/o trata con un ácido o base, para obtener la sal del mismo.

35

Todos los productos sin procesar se sometieron a cromatografía convencional usando mezclas de solventes que contenían metanol, etanol, isopropanol, n-hexano, ciclohexano o éter de petróleo, respectivamente.

40

Para una descripción más detallada de los procesos de fabricación, véanse también los ejemplos y la descripción general que aparece a continuación de las condiciones preferidas.

También puede obtenerse una sal fisiológicamente aceptable de un compuesto según la fórmula I aislando y/o tratando el compuesto de fórmula I obtenido mediante la reacción descrita con un ácido o una base.

45

Los compuestos de fórmula I y también las materias primas para su preparación se preparan mediante métodos como los descritos en los ejemplos o mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la literatura (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York), para ser precisos en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes que sean conocidas *per se*, aunque estas no se mencionan con mayor detalle.

50

Las materias primas para el proceso reivindicado también pueden obtenerse, si se desea, *in situ* sin necesidad de asilarlos de la mezcla de reacción, sino en su lugar, convertirlas inmediatamente después en los compuestos de fórmula I. Por otro lado, es posible realizar la reacción por etapas.

55

Preferiblemente, la reacción de los compuestos tiene lugar en presencia de un solvente idóneo, que preferiblemente es inerte en las condiciones respectivas de reacción. Son ejemplos de solventes idóneos hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, como éter monometílico o monoetílico del etilénglico o éter dimetílico del etilénglico (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidinona (NMP); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenceno; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes o con agua. En general, se prefieren los solventes polares. Ejemplos de solventes polares idóneos son hidrocarburos clorados, alcoholes, éteres de glicol, nitrilos, amidas y sulfóxidos o mezclas de los mismos. Las amidas son las más preferidas, especialmente la dimetilformamida (DMF).

ES 2 345 296 T3

Como se estableció previamente, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -100°C y 300°C, dependiendo de la etapa de la reacción y de las condiciones utilizadas.

Los tiempos de reacción están, generalmente, dentro del intervalo de unos minutos a varios días, dependiendo de la reactividad de los respectivos compuestos y de las respectivas condiciones de reacción. Los tiempos de reacción idóneos se determinan fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, monitorizando la reacción. En función de las temperaturas de reacción proporcionadas anteriormente, los tiempos de reacción idóneos generalmente están dentro del intervalo comprendido entre 10 min y 48 horas.

Una base de la fórmula I puede convertirse en la sal de adición de ácido asociado usando un ácido, por ejemplo, mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido en, preferiblemente, un solvente inerte como el etanol, seguido de evaporación. Los ácidos idóneos para esta reacción son, en particular, aquellos que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. Por tanto, es posible utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido ditiónico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; ácidos fosfóricos, como por ejemplo, ácido ortofosfórico, ácido sulfámico; otros ácidos orgánicos, en particular ácidos alifáticos, alicílicos, aralifáticos, aromáticos o carboxílicos heterocíclicos monobásicos o polibásicos, sulfónico o sulfúrico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido octanoico, ácido decanoico, ácido hexadecanoico, ácido octadecanoico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxiétanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido trimetoxibenzólico, ácido adamantanocarboxílico, ácido p-toluenulfónico, ácido glicólico, ácido embónico, ácido clorofenoxyacético, ácido aspártico, ácido glutámico, prolina, ácido glicoxílico, ácido plamítico, ácido paraaclorofenoxyisobutírico, ácido ciclohexanocarboxílico, glucosa 1-fosfato, ácidos naftalenmono y disulfónicos o ácido laurilsulfúrico.

Pueden usarse sales con ácidos fisiológicamente inaceptables, por ejemplo pícratos, para aislar y/o purificar los compuestos de la fórmula I.

Por otro lado, los compuestos de la fórmula I pueden convertirse en las correspondientes sales metálicas, en especial, en sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, o en las correspondientes sales de amonio, usando bases (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico). Las sales idóneas son además sales de amonio sustituidas, por ejemplo, las sales dimetil, dietil y diisopropilamonio, sales monoetanol, dietanol y diisopropanolamonio, ciclohexil y dicitohexilamonio, sales dibenciletilendiamonio, además, por ejemplo, de sales con arginina o lisina.

Si se desea, las bases libres de la fórmula I pueden liberarse de sus sales mediante tratamiento con bases fuertes, como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico, siempre que la molécula no presente otros grupos ácidos. En los casos en que los compuestos de fórmula I tengan grupos ácidos libres, la formación de sales puede conseguirse, asimismo, mediante el tratamiento con bases. Las bases idóneas son hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos o bases orgánicas en forma de aminas primarias, secundarias o terciarias.

Cada etapa de la reacción descrita en este documento puede ir seguida, opcionalmente, de uno o más procedimientos de trabajo y/o procedimientos de aislamiento. En la técnica se conocen estos procedimientos idóneos, por ejemplo, a partir de trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart. Entre los ejemplos de estos procedimientos, pero sin limitaciones, se incluyen evaporación de un solvente, destilación, cristalización, cristalización fraccionada, procedimientos de extracción, procedimientos de lavado, procedimientos de digestión, procedimientos de filtración, cromatografía, cromatografía por HPLC y procedimientos de secado, especialmente procedimientos de secado al vacío y/o a temperatura elevada.

Los compuestos descritos en este documento son inhibidores selectivos de la enzima 11 β -HSD1. Por tanto, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de la presente invención para inhibir la actividad reductasa de la 11 β -hidroxiesteroido deshidrogenasa 1, que es responsable de la conversión de la cortisona en cortisol.

Los inhibidores de la 11 β -HSD1 de fórmula estructural I generalmente tienen una constante de inhibición IC50 de menos de aproximadamente 500 nM y, preferiblemente, menos de aproximadamente 100 nM. Generalmente, la relación IC50 de 11 β -HSD2 con respecto a 11 β -HSD1 de un compuesto es al menos aproximadamente dos o más, y preferiblemente, aproximadamente diez o más. Incluso son más preferidos los compuestos con una proporción IC50 de 11 β -HSD2 con respecto a 11 β -HSD1 de aproximadamente 20 o más. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención muestran idealmente una constante de inhibición IC50 frente a 11 β -HSD2 mayor de aproximadamente 1.000 nM y, preferiblemente, mayor de 5.000 nM.

La presente invención incluye el uso de un inhibidor de la 11 β -HSD1 para el tratamiento, control, mejora, preventión, retraso del inicio o reducción del riesgo de desarrollo de las enfermedades y afecciones que se describen en este documento, mediadas por un exceso o cantidades incontroladas de cortisol y/u otros corticosteroides en un paciente mamífero, especialmente un humano, mediante la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula estructural I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. La inhibición de la enzima 11 β -HSD1 limita

ES 2 345 296 T3

la conversión de cortisona, que normalmente es inerte, en cortisol, lo que puede causar o contribuir a los síntomas de estas enfermedades y afecciones, si se presenta en cantidades excesivas.

Por tanto, una realización preferida de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención como inhibidor de la 11 β -HSD1.

Una realización preferida adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento.

10 Una realización preferida adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades, que están producidas, mediadas y/o propagadas por altos niveles de cortisol.

15 Una realización preferida adicional de la presente invención es el uso de un compuesto de la presente invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una o más enfermedades o afecciones seleccionadas entre el grupo compuesto por síndrome metabólico, diabetes, especialmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, prediabetes, resistencia a la insulina, baja tolerancia a la glucosa, hiperglucemia, obesidad y trastornos relacionados con el peso, trastornos lipídicos como dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de MEL o niveles altos de LDL, glaucoma, osteoporosis, efectos mediados por glucocorticoïdes sobre la función neuronal, como deterioro cognitivo, ansiedad o depresión, enfermedad neurodegenerativa, trastornos inmunitarios como tuberculosis, lepra o psoriasis, hipertensión, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, enfermedades cardiovasculares, pancreatitis, retinopatía, neuropatía y nefropatía.

20 En otro aspecto de la invención, se describe un método para tratar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por: hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de EMIL, niveles elevados de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome metabólico, hipertensión y otras afecciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración al paciente de un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I en una cantidad que sea eficaz para tratar dicha enfermedad.

25 En otro aspecto de la invención, se describe un método para retrasar el inicio de una afección seleccionada entre el grupo compuesto por: hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome metabólico, hipertensión y otras afecciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración al paciente de un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I en una cantidad que es eficaz para tratar dicha enfermedad.

30 Una realización preferida adicional de la presente invención es una composición farmacéutica caracterizada porque contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según la invención.

35 Una realización adicional de la presente invención es una composición farmacéutica caracterizada porque además contiene uno o más compuestos adicionales seleccionados entre el grupo compuesto por agentes excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención.

40 Una realización adicional preferida de la presente invención es un juego (kit) compuesto de envases separados con

45 a) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según la invención y
50 b) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención.

55 Los compuestos de fórmula estructural I pueden usarse en combinación con uno o más fármacos distintos en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de enfermedades o afecciones para las que los compuestos de fórmula estructural I o los otros fármacos son útiles. Típicamente, la combinación de los fármacos es más segura o eficaz que cada fármaco por separado, o la combinación es más segura o eficaz que lo que podría esperarse en base a las propiedades aditivas de los fármacos individuales. Estos otros fármacos pueden administrarse por una vía o en una cantidad normalmente utilizada de forma simultánea o secuencial con un compuesto de fórmula estructural I. Cuando un compuesto de fórmula estructural I se usa de forma simultánea con uno o más fármacos distintos, se prefiere un producto de combinación que contenga este otro fármaco (o fármacos) y el compuesto de fórmula estructural I. Sin embargo, la politerapia también incluye tratamientos en los que el compuesto de fórmula estructural I y uno o más fármacos diferentes se administran en diferentes programas solapados. Se contempla que cuando se usa en combinación con otros principios activos, el compuesto de la presente invención, el otro principio activo o ambos,

puedan usarse de forma eficaz a dosis más bajas que cuando se usan cada uno por separado. Por consiguiente, entre las composiciones farmacéuticas de la presente invención se incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos distintos, además de un compuesto de fórmula estructural I. Entre los ejemplos de otros principios activos que pueden administrarse en combinación con un compuesto de fórmula estructural I, se administrados por separado o en la misma composición farmacéutica, se incluyen, pero sin limitaciones: inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP-IV), agentes sensibilizadores a la insulina, incluyendo agonistas PPAR γ como las glitazonas (p. ej., troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona y similares) y otros ligandos PPAR, incluyendo agonistas dobles PPAR α/γ , como KRP-297, y agonistas PPAR α como gemfibrozilo, colfibrato, fenofibrato y bezafibrato, y biguanidas, como metformina y fenformina; insulina o miméticos de insulina; sulfonilureas y otros secretagogos de insulina como tolbutamida, glipizida, meglitinida y materiales relacionados; inhibidores de α -glucosidasa, como acarbosa; antagonistas del receptor de glucagón como los descritos en los documentos WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088 y WO 00/69810; GLP-1, análogos de GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-1, como los descritos en los documentos WO 00/42026 y WO 00/59887; GIP, miméticos de GIP como los descritos en el documento WO 00/58360, y agonistas del receptor de GIP; PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP como los descritos en el documento WO 01/23420; agentes reductores de los niveles de colesterol, como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, rosuvastatina y otras estatinas), secuestradores de ácidos biliares (colestiramina, colestipol y derivados dialquilaminoalquilo de un dextrano entrecruzado), alcohol nicotinilo, ácido nicotínico o una sal de los mismos, inhibidores de la absorción de colesterol, como ezetimiba y beta-sitosterol, inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa, como por ejemplo, avasimiba, y antioxidantes, como probucol; agonistas de PPAR δ , como los descritos en el documento WO97/28149; compuestos antiobesidad como fenfluramina, dextenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, agonistas de los neuropéptidos Y1 o Y5, agonistas y antagonistas inversos del receptor CB 1, agonistas del receptor adrenérgico, agonistas del receptor de la melanocortina, en especial, agonistas del receptor de melanocortina-4, antagonistas de ghrelina y antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH); inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares; agentes utilizados en afecciones inflamatorias distintos a los glucocorticoides, como la aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, azulifidina e inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTB-1B); antihipertensores, que incluyen aquellos que actúan sobre los sistemas angiotensina o renina, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II o inhibidores de renina, como captoprilo, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril, ramipril, zofenopril, candesartán, cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán, telmisartán y valsartán, e inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP). Las combinaciones anteriores incluyen un compuesto de fórmula estructural I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más compuestos activos adicionales. Ejemplos no limitantes son combinaciones de compuestos de fórmula estructural I con dos o más compuestos activos seleccionados entre biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, agonistas de PPAR, inhibidores de PTP-1B, inhibidores de DP-IV y compuestos antiobesidad.

En otro aspecto de la invención, se describe un método para reducir el riesgo de desarrollar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome metabólico, hipertensión y otras afecciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración al paciente de un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I en una cantidad que es eficaz para reducir el riesgo de desarrollar dicha enfermedad.

En otro aspecto de la invención, se describe un método para tratar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hiperglucemia, baja tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, pancreatitis, obesidad abdominal, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, síndrome metabólico, hipertensión y otras afecciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de un compuesto según se define en la fórmula estructural I y un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por: dipeptidil peptidasa IV (DP-IV); inhibidores; agentes sensibilizadores a la insulina seleccionados entre el grupo compuesto por agonistas de PPAR γ , agonistas de PPAR α , agonistas dobles de PPAR α/γ y biguanidas; insulina y miméticos de insulina; sulfonilureas y otros secretagogos de insulina; inhibidores de α -glucosidasa; antagonistas del receptor de glucagón; GLP-1, análogos de GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-1; GIP, miméticos de GIP y agonistas del receptor de GIP; PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP; agentes reductores el nivel de colesterol seleccionados entre el grupo compuesto por inhibidores de la HMG-CoA reductasa, secuestradores, alcohol nicotinilo, ácido nicotínico y sales de los mismos, inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa y antioxidantes; agonistas de PPAR δ ; compuestos antiobesidad; inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares; agentes antiinflamatorios, excluyendo glucocorticoides; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B) y antihipertensores que incluyen a aquellos que actúan sobre los sistemas angiotensina o renina, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II o inhibidores de renina, como captoprilo, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril, zofenopril, candesartán, cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán, telmisartán y valsartán; administrándose dichos compuestos al paciente en una cantidad que sea eficaz para tratar dicha enfermedad. Entre los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV que pueden combinarse con los compuestos de fórmula estructural I se incluyen los descritos en los documentos WO03/004498, WO 03/004496,

EP 1 258 476, WO 02/083128, WO 02/062764, WO 03/00025, WO 03/002530, WO 03/002531, WO 03/002553, WO 03/002593, WO 03/000180 y WO 03/000181. Entre los compuestos inhibidores de DP-IV específicos se incluyen tiazolidina isoleucina; NVP-DPP728, P32/98 y LAF 237.

5 Entre los compuestos antíobesidad que pueden combinarse con compuestos de fórmula estructural I se incluyen fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, antagonistas de los neuropéptidos Y1 o Y5, antagonistas o agonistas inversos del receptor cannabinoid CB1, agonistas del receptor de melanocortina, en especial, agonistas del receptor de melanocortina 4, antagonistas de ghrelina y antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH). Para una revisión de los compuestos antíobesidad que pueden combinarse con compuestos de fórmula estructural I, véase S. Chaki y col., "Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity", Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692 (2001) y D. Spanswick y K. Lee, "Emerging antíobesity drugs", Expert Opin. Emerging Drugs, 8: 217-237 (2003).

10

15 Entre los antagonistas del neuropéptido Y5 que pueden combinarse con compuestos de fórmula estructural I se incluyen los descritos en la patente de EE.UU. N° 6.335.345 y en el documento WO 01/14376 y los compuestos específicos identificados como GW59884A, GW569180A, LY366377 y COP-71683A.

20 Entre los antagonistas del receptor cannabinoid CB1 que pueden combinarse con compuestos de fórmula I se incluyen los descritos en la publicación PCT WO 03/007887, patente de EE.UU. N° 5.624.941, como rimonabant, publicación PCT WO 02/076949, como SLV-319, patente de EE.UU. N° 6.028.084, publicación PCT WO 98/41519, publicación PCT WO 00/10968, publicación PCT WO 99/02499, patente de EE.UU. N° 5.532.237 y patente de EE.UU. N° 5.292.736.

25 Entre los agonistas del receptor de melanocortina que pueden combinarse con los compuestos de fórmula I se incluyen los descritos en los documentos WO 03/009847, WO 02/068388, WO 99/64002, WO 00/74679, WO 01/70708 y WO 01/70337, así como los descritos en J. D. Speake y col., "Recent advances in the development of melanocortin-4 receptor agonists", Expert Opin. Ther. Patents, 12: 1631-1638 (2002).

30 En otro aspecto de la invención, se describe un método de tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en la fórmula estructural I y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

35 Más especialmente, en otro aspecto de la invención, se describe un método de tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

40 Incluso más especialmente, en otro aspecto de la invención, se describe un método de tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HAL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada entre el grupo compuesto por lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina y rosuvastatina.

45 En otro aspecto de la invención, se describe un método de reducción del riesgo de desarrollar una afección seleccionada entre el grupo compuesto por hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, y las secuelas de dichas afecciones que comprende la administración a un paciente mamífero que necesita de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en la fórmula estructural I y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

55 En otro aspecto de la invención, se describe un método para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita de dicho tratamiento, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad eficaz de un compuesto como se define en la fórmula estructural I y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

60 Más especialmente, se describe un método para el retraso de la aparición o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

65 Incluso más especialmente, se describe un método para el retraso del inicio o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada entre el grupo compuesto por: lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina y rosuvastatina.

65 Incluso más especialmente, se describe un método para el retraso de la aparición o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, en el que la estatina es simvastatina.

En otro aspecto de la invención se describe un método para el retraso del inicio o reducción del riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina y además comprende la administración de un inhibidor de la absorción de colesterol.

5 Más en particular, en otro aspecto de la invención se describe un método para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollo de aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina y el inhibidor de la absorción del colesterol es ezetimiba.

10 En otro aspecto de la invención, se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula estructural I, un compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por: inhibidores de la DP-IV, agentes sensibilizadores a la insulina seleccionados entre el grupo compuesto por agonistas de PPAR α , agonistas de PPAR γ , agonistas dobles de PPAR α/γ y biguanidas; insulina y miméticos de insulina; sulfonilureas y otros secretagogos de insulina; inhibidores de α -glucosidasa; antagonistas del receptor de glucagón; GLP-1, análogos de GLP-1 y agonistas del receptor de GLP-1; GIP, miméticos de GIP y agonistas del receptor de GIP; PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP; agentes reductores de colesterol seleccionados entre el grupo compuesto por inhibidores de la HMG-CoA reductasa, secuestradores, alcohol nicotinilo, ácido nicotínico o una sal de los mismos; inhibidores de la absorción del colesterol, inhibidores de la acil CoA:colesterol aciltransferasa y antioxidantes; agonistas de PPAR δ ; compuestos antiobesidad; inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares; agentes antiinflamatorios, excluyendo los glucocorticoides; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B) y antihipertensores que incluyen aquellos que actúan sobre los sistemas angiotensina o renina, como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II o inhibidores de renina, como captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril, ramipril, zofenopril, candesartán, cilexetilo, eprosartán, irbesartán, losartán, tasosartán, telmisartán y valsartán; inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Una realización adicional de la presente invención es un proceso para la fabricación de dichas composiciones farmacéuticas, caracterizado porque uno o más compuestos según la invención y uno o más compuestos seleccionados entre el grupo compuesto por excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos y principios farmacéuticamente activos sólidos, líquidos o semilíquidos distintos a los compuestos según la invención, se convierten en una forma de dosificación adecuada.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio que logre la finalidad pretendida. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, tópica, enteral, intravenosa, intramuscular, inhalada, nasal, intraarticular, intraespinal, transtraqueal, transocular, subcutánea, intraperitoneal, 35 transdérmica o bucal. Alternativamente, o de forma concurrente, la administración puede ser por vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, el estado de salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento concurrente, si lo hubiera, la frecuencia de tratamiento y la naturaleza del efecto deseado. Se prefiere la administración parenteral. Es especialmente preferida la administración oral.

40 Entre las formas de administración idóneas se incluyen, pero sin limitaciones, cápsulas, comprimidos, pellas, grageas, semisólidos, polvos, granulados, supositorios, pomadas, cremas, lociones, inhaladores, inyecciones, cataplasmas, geles, parches, colirios, solución, jarabe, aerosoles, suspensión o emulsión, que pueden producirse según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe a continuación:

45 *Comprimidos:*

mezclar el principio o principios activos y los compuestos auxiliares, comprimir dicha mezcla en los comprimidos (compresión directa) y, opcionalmente, granular parte de la mezcla antes de la compresión.

50 *Cápsulas:*

mezclar el principio (o principios) activos y los compuestos auxiliares para obtener un polvo fluido, opcionalmente, granular el polvo, llenar las cápsulas abiertas con el polvo/granulado, cerrar las cápsulas.

55

Semisólidos (pomadas, geles y cremas):

60 disolver/dispersar el principio o principios activos en un vehículo acuoso o graso; mezclar posteriormente la fase acuosa/grasa con la fase grasa/acuosa complementaria y homogeneizar (sólo las cremas).

65 *Supositorios (por vía rectal y vaginal):*

disolver/dispersar el principio o principios activos en el material vehículo capaz de licuarse mediante calor (vía rectal: el material vehículo normalmente es una cera; vía vaginal: el vehículo normalmente es una solución calentada de un agente gelificante), vaciar dicha mezcla dentro de los moldes de supositorio, enfriar y sacar los supositorios de los moldes.

Aerosoles:

dispersar/disolver el principio o principios activos en un propulsor, embotellar dicha mezcla en un atomizador.

5 En general, las vías no químicas para la producción de composiciones farmacéuticas y/o preparaciones farmacéuticas comprenden las etapas de procesamientos de medios mecánicos adecuados conocidos en la técnica que transfieren uno o más compuestos según la invención en una forma de dosificación adecuada para su administración a un paciente que necesita dicho tratamiento. Normalmente, la transferencia de uno o más compuestos según la invención a esta forma de dosificación comprende la adición de uno o más compuestos, seleccionados entre el grupo compuesto por vehículos, excipientes, compuestos auxiliares y principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención. Entre las etapas de procesamientos idóneas se incluyen, pero sin limitaciones, combinar, moler, mezclar, granular, disolver, dispersar, homogeneizar, vaciar y/o comprimir los respectivos principios activos y no activos. Los medios mecánicos para realizar dichos pasos de procesamiento son conocidos en la técnica a partir, por ejemplo, de Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5^a Edición. A este respecto, los principios activos son, preferiblemente, al menos un compuesto según esta invención y uno o más compuestos adicionales distintos a los compuestos según la invención, que muestran propiedades farmacéuticas valiosas, preferiblemente aquellos principios farmacéuticamente activos distintos a los compuestos según la invención, que se describen en este documento.

10 20 Especialmente idóneos para su uso oral son los comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, granulados, jarabes, zumos y gotas, idóneos para el uso rectal son los supositorios, idóneos para su uso parenteral son las soluciones, especialmente soluciones a base de aceite o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes, e idóneas para su uso tópico son las pomadas, cremas o polvos. Los nuevos compuestos también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la preparación de preparados para inyección. Los 25 preparados indicados pueden estar liofilizados y/o contener agentes auxiliares como lubricantes, conservantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o una diversidad de otros principios activos, por ejemplo, una o más vitaminas.

30 35 Son excipientes idóneos las sustancias orgánicas u inorgánicas que son adecuadas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y no reaccionan con los compuestos nuevos, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, glicoles de alquileno, glicoles de polietileno, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol o almidón (almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata), preparados de celulosa y/o fosfatos cárnicos, por ejemplo, fosfato tricálcico o fosfato cárlico de hidrógeno, estearato de magnesio, talco, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona y/o vaselina.

40 45 Si se desea, pueden añadirse agentes de desintegración, tales como los almidones mencionados anteriormente y, también, almidón carboximetilo, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar, ácido algínico o una sal del mismo, como alginato sódico. Entre los compuestos auxiliares se incluyen, sin limitaciones, agentes de regulación del flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, como estearato de magnesio o estearato cárlico y/o polietilénglico. Se proporcionan núcleos de grageas con recubrimientos adecuados, que, si se desea, sean resistentes a los jugos gástricos. Con este fin, pueden utilizarse soluciones concentradas de sacáridos, que opcionalmente pueden 50 55 contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilénglico y/o dióxido de titanio, lacas en solución y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Para producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o proporcionar una forma de administración que ofrezca la ventaja de una acción prolongada, el comprimido, gragea o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo estando el último en forma de un envoltorio sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve como resistencia a la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Pueden usarse diversos materiales para estas capas o revestimientos entéricos, entre estos materiales se incluyen varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como goma laca shellac, alcohol acetilo, soluciones de preparados adecuados de celulosa, como ftalato de acetilcelulosa, acetato de celulosa o ftalato de hidroxipropilmelcelulosa. Pueden añadirse soluciones colorantes o pigmentos a los comprimidos o a las grageas recubiertas para su identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

55 Las sustancias vehículo idóneas son sustancias orgánicas o inorgánicas que son idóneas para la administración enteral (p. ej., oral) y parenteral o para la aplicación tópica y no reaccionan con los compuestos nuevos como, por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilénglicos, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina. En particular, para la administración enteral se usan comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, suspensiones, gotas o supositorios, para la administración parenteral se usan soluciones, preferiblemente soluciones oleosas o acuosas, además de suspensiones, emulsiones o implantes y para la aplicación tópica se usan pomadas, cremas o polvos. Los nuevos compuestos también pueden liofilizarse y los liofilizados obtenidos pueden usarse, por ejemplo, para la producción de preparaciones para inyección.

65 Las preparaciones indicadas pueden esterilizarse y/o pueden contener excipientes, como compuestos lubricantes, conservantes, esterilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales que afectan a la presión osmótica, sustancias tamponadoras, colorantes, saborizantes y/o aromatizantes. También pueden contener, si se desea, uno o más compuestos activos adicionales, por ejemplo, una o más vitaminas.

Entre otras preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral, se incluyen cápsulas duras de gelatina, así como cápsulas blandas selladas de gelatina y un plastificante, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con cargas como lactosa, aglutinantes como almidones, y/o lubricantes, como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos preferiblemente se disuelven o resuspenden en líquidos adecuados, como aceites grasos o parafina líquida. Además, pueden añadirse estabilizantes.

Las formas líquidas en las que pueden incorporarse las composiciones nuevas de la presente invención para su administración oral incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizadas, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles, como aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Entre los agentes dispersantes o de suspensión idóneos para suspensiones acuosas se incluyen gomas sintéticas y naturales como goma de tragacanto, de acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Entre las formulaciones idóneas para la administración parenteral se incluyen soluciones de los compuestos activos en una forma hidrosoluble, por ejemplo, sales hidrosolubles y soluciones alcalinas. Además, pueden administrarse suspensiones de los compuestos activos como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Entre los solventes o vehículos lipófilos adecuados se incluyen ácidos grasos, por ejemplo, el aceite de sésamo, o ésteres sintéticos de ácidos grasos, por ejemplo, el oleato de etilo, triglicéridos o polietilenglicol-400 (los compuestos son solubles en PEG-400).

Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión, como por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano, opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.

Para su administración mediante inhalación, es posible utilizar aerosoles en los cuales el principio activo se disuelve o resuspende en un gas propulsor o en una mezcla de gas propulsor (por ejemplo, CO₂ o clorofluorocarbonos). El principio activo se utiliza de forma ventajosa aquí en forma micronizada, en cuyo caso, pueden estar presentes uno o más solventes adicionales fisiológicamente aceptables como, por ejemplo, etanol. Pueden administrarse soluciones para inhalación con la ayuda de inhaladores convencionales.

Entre las preparaciones farmacéuticas posibles que pueden usarse por vía rectal se incluyen, por ejemplo, supositorios, que están compuestos de una combinación de uno o más compuestos activos con una base para supositorios. Las bases para supositorios idóneas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos o hidrocarburos parafínicos. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que están compuestas por una combinación de los compuestos activos con una base. Entre los posibles materiales base se incluyen triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafinados.

Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención estarán en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos según la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Entre las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención se incluyen sales de adición de ácidos que pueden, por ejemplo, estar formadas por la mezcla de una solución del compuesto según la invención con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Adicionalmente, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales idóneas farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, p. ej., sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, p. ej., sales de calcio o magnesio, y sales formadas con bases orgánicas idóneas, p. ej., sales de amonio cuaternario.

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de la presente invención mencionados anteriormente. En general, estos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de la presente invención, que se convierten fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido de la presente invención. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en *Design of Prodrugs*, ed., H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Los preparados farmacéuticos pueden emplearse como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Según se usa en este documento, el término "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que inducirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que, por ejemplo, un investigador o un médico está buscando. Adicionalmente, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, produce una mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adversos, o una disminución de la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar una función fisiológica normal. Dicha cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos según la invención es conocida para el experto en la materia o puede determinarse fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica.

Las sustancias según la invención se administran generalmente de forma análoga a las preparaciones comerciales. Normalmente, las dosis idóneas que son terapéuticamente eficaces están en el intervalo entre 0,0005 y 1.000 mg,

ES 2 345 296 T3

preferiblemente entre 0,005 y 500 mg y, especialmente, entre 0,5 y 100 mg por unidad de dosis. La dosis diaria está, preferiblemente, entre aproximadamente 0,001 y 10 mg/kg de peso corporal.

- Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los niveles de dosis pueden variar en función del compuesto
- 5 específico, la gravedad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos adversos. Algunos de los compuestos específicos son más potentes que otros. Los expertos en la técnica determinan fácilmente las dosis preferidas de un compuesto determinado mediante una diversidad de medios. Un sistema preferido es medir la potencia fisiológica de un compuesto dado.
- 10 El hospedador, o paciente, puede pertenecer a cualquier especie de mamíferos, p. ej., primate sp, especialmente humanos; roedores, como ratones, ratas y hámsteres; conejos, équidos, bóvidos, cánidos, félidos, etc. Los modelos animales son interesantes para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.
- 15 La dosis específica para el paciente individual depende, sin embargo, de una multitud de factores, por ejemplo, de la eficacia de los compuestos específicos empleados, edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, tipo de dieta, tiempo y vía de administración, tasa de excreción, tipo de administración y forma de dosificación que se va a administrar, la combinación farmacéutica y la gravedad del trastorno en particular al que se refiere el tratamiento. La dosis eficaz terapéutica específica para el paciente individual puede determinarse fácilmente mediante experimentación habitual, por ejemplo, por el doctor o el médico que aconseja o es responsable del tratamiento terapéutico.

20 En el caso de muchos trastornos, la susceptibilidad de una célula en particular al tratamiento con los compuestos en cuestión puede ser determinada mediante pruebas *in vitro*. Normalmente, se combina un cultivo de las células con el compuesto en cuestión a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente como para que los principios activos muestren una reacción relevante, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para la prueba *in vitro*, pueden usarse cultivos celulares de una muestra de biopsia.

25 Incluso sin más detalles, cabe suponer que una persona experta en la materia podrá utilizar la descripción anterior en su sentido más amplio. Por ello, las realizaciones preferidas deben considerarse meras descripciones y en modo alguno restrictivas.

30 Anteriormente y a partir de ahora, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes, "trabajo convencional" significa que, si es necesario, se elimina el solvente, si es necesario, se añade agua y, si es necesario se ajusta el pH entre 2 y 10; dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo y diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se lava con una solución de NaHCO₃ saturada, si se desea con agua y solución de NaCl saturada, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, mediante HPLC preparativa y/o cristalización. Si se desea, los compuestos purificados se liofilizan.

35 40 Espectrometría de masas (EM): ESI (ionización por electropulverización) (M+H)⁺

Lista de abreviaturas y acrónimos

45 AcOH: ácido acético; anh: anhídrido; atm: atmósfera(s); BOC: tert-butoxicarbonilo; CDI: 1,1'-carbonildiimidazol; conc: concentrado; d: día(s); desc: descomposición; DMAC: NN-dimetilacetamida; DMPU: 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(IH)-pirimidinona; DMF: NN-dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; DPPA: difenilfosforilazida; EDCI: 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etylcarbodiimida; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol (100%); Et₂O: éter dietílico; Et₃H: trietilamina; h: hora(s); MeOH: metanol; pet.: éter de petróleo (intervalo de ebullición 30-60°C); temp.: temperatura; THF: tetrahidrofurano; TFA: trifluoro AcOH; Tf: trifluorometanosulfonilo.

50

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse según los métodos generales A y B que se recogen a continuación. En todos los métodos preparativos, todas las materias primas son conocidas o pueden prepararse fácilmente a partir de materias primas conocidas.

55

Ejemplo 1

Método general A

60

2-(4-ciclopropanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)-1-(octahidro-quinolin-1-il)-etanona

Etapa 1

65

2-bromo-1-(octahidro-quinolin-1-il)-etanona

A una suspensión enfriada en hielo de 2,15 g (15 mmol) de decahidroquinolina, 5,20 g (37,5 mmol) de carbonato potásico en 30 ml de cloruro de metileno, se añadieron 3,10 g (15 mmol) de bromoacetilbromuro. A continuación, la

ES 2 345 296 T3

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta la sequedad. La cromatografía ultrarrápida usando cloruro de metileno como eluyente proporcionó 2,6 g de compuesto como un aceite incoloro.

5

HPLC-EM (M+H⁺) 260

¹H RMN (CDCl₃) 0,95-2,1 (m, 12H), 2,61 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,81(d, 2H), 4,35 (d, 1H)

10 Etapa 2

Éster tert-butílico del ácido 4-[2-(octahidro-quinolin-1-il)-2-oxo-etil]-[1,4]diazepano-1-carboxílico

15 A una solución de 3,448 g (16,87 mmol) de Boc-homopiperazina y 3,339 g (33 mmol) de TEA en 60 ml de cloruro de metileno se añadió gota a gota una solución de 4,39 g (16,87 mmol) del compuesto de la etapa 1 en 60 ml de metileno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta la sequedad para obtener 6,2 g de compuesto como un aceite de color amarillo.

20 HPLC-EM (M+H⁺) 380,1

Etapa 3

2-[1,4]diazepan-1-il-1-(octahidro-quinolin-1-il)-etanona

25 A una solución de 3,88 g (10,43 mmol) del compuesto de la etapa 2 en 40 ml de dioxano se añadieron 26,085 ml (104,34 mmol) de una solución de HCl 4N en dioxano. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se evaporó hasta la sequedad, se diluyó con acetato etílico y la fase orgánica se lavó con HCl 1N. La fase acuosa se basificó con NaOH, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. La evaporación hasta la sequedad proporcionó 2,18 g de compuesto como un aceite de color amarillo.

30

HPLC-EM M = 280

Etapa 4

35 *2-(4-ciclopropanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)-1-(octahidro-quinolin-1-il)-etanona*

40 A una solución enfriada de 0,2 g (0,633 mmol) del compuesto de la etapa 3, 0,442 ml (2,533 mmol) de DIPEA en 10 ml de cloruro de metileno se añadieron 0,061 ml (0,633 mmol) de cloruro de ciclopropilsulfónico. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con cloruro de metileno, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta la sequedad para obtener 0,31 g de material sin elaborar. La cromatografía ultrarrápida usando cloruro de metileno/metanol en proporción 95:5 como eluyente proporcionó 161 mg de compuesto como un aceite de color amarillo.

45

HPLC-EM (M+H⁺) 384,2

¹H RMN (CDCl₃) 0,9-2,2 (m, 16H), 2,86 (s, 2H), 2,25-4,7 (m, 15H)

50

Los compuestos siguientes se obtuvieron de forma similar a como se describe en el ejemplo 1:

Ej. 1-1:

2-(4-metanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)-1-(octahidro-quinolin-1-il)-etanona

55

HPLC-EM (M+H⁺) 358,1

Ej. 1-2:

60 *2-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(octahidro-quinolin-1-il)-etanona*

HPLC-EM (M+H⁺) 400,2

65

ES 2 345 296 T3

Ej. 1-3:

1-(octahidro-quinolin-1-il)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-etanona

5 HPLC-EM (M+H⁺) 426,0

Ej. 1-4:

10 *1-(octahidro-quinolin-1-il)-2-[4-(propano-2-sulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-etanona*

HPLC-EM (M+H⁺) 386,1

15 Los compuestos siguientes se obtuvieron de forma similar a como se describe en el ejemplo 1 usando decahidroisoquinolina en lugar de decahidroquinolina en la etapa 1:

Ej. 1-5:

20 *2-(4-ciclopropanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)-1-(octahidro-isoquinolin-2-il)-etanona*

HPLC-EM (M+H⁺) 384,2

25 Ej. 1-6:

2-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(octahidro-isoquinolin-2-il)-etanona

30 HPLC-EM (M+H⁺) 400,2

Ej. 1-7:

35 *1-(octahidro-isoquinolin-2-il)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-etanona*

HPLC-EM (M+H⁺) 426,0

Ej. 1-8:

40 *2-(4-metanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)-1-(octahidro-isoquinolin-2-il)-etanona*

HPLC-EM (M+H⁺) 358,1

45 Ej. 1-9:

1-(octahidro-isoquinolin-2-il)-2-[4-(propano-2-sulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-etanona

50 HPLC-EM (M+H⁺) 386,1

Los compuestos siguientes se obtuvieron de forma similar a como se describe en el ejemplo 1 usando 4-hidroxidecahidroquinolina en lugar de decahidroquinolina en la etapa 1:

55 Ej. 1-10:

2-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-etanona

60 HPLC-EM (M+H⁺) 454,2

Ej. 1-11:

65 *2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-etanona*

HPLC-EM (M+H⁺) 470,2

Ejemplo 2

Método general B

5 2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(octahidro-quinolin-1-il)-etanona

Etapa 1

10 *Éster tert-butílico del ácido 4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepano-1 carboxílico*

A una solución enfriada en hielo de 2,04 g (10 mmol) de Boc-homopiperazina, 1,32 g (10 mmol) de DIPEA en 80 ml de cloruro de metileno se añadió una solución de 2,18 g (10 mmol) de cloruro de 2-clorofenilsulfónico en 40 ml de cloruro de metileno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La fase orgánica se lavó con HCl(aq), agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta la sequedad para obtener 3,7 g de compuesto como un aceite de color amarillo.

¹H RMN (CDCl₃) 1,39 (s, 9H), 1,89 (m, 2H), 3,34 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 7,3-7,45 (m, 3H), 8,01 (d, 1H)

20 Etapa 2

25 *1-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepano*

A una solución enfriada con hielo de 3,7 g (9,87 mmol) del compuesto de la etapa 1 en 35 ml de cloruro de metileno se añadieron 35 ml de ácido trifluoroacético. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó hasta la sequedad, se diluyó con cloruro de metileno, la fase orgánica se lavó con NaOH 0,1N, agua y se secó sobre sulfato sódico. La evaporación hasta la sequedad proporcionó 2,44 g de compuesto como un aceite de color amarillo.

¹H RMN (CDCl₃) 1,90 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 3,48 (m, 4H), 7,44 (td, 2H), 7,53 (td, 1H), 8,11 (dd, 1H)

30 Etapa 3

35 *2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(octahidro-quinolin-1-il)-etanona*

A una solución de 0,273 g (0,99 mmol) del compuesto del ejemplo 2 de la etapa 2, 0,276 ml (1,99 mmol) de TEA en 10 ml de cloruro de metileno se añadieron 258,6 mg (0,99 mmol) del compuesto del ejemplo 1 de la etapa 1 en 5 ml de cloruro de metileno. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, se diluyó con cloruro de metileno, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta la sequedad. La cromatografía ultrarrápida usando cloruro de metileno/metanol en proporción 98:2 como eluyente proporcionó 312 mg de compuesto como un aceite de color amarillo.

HPLC-EM (M+H⁺) 454,1

45 ¹H RMN (CDCl₃) 0,9-2,1 (m, 15H), 2,74 (sl, 2H), 3,25-3,5 (m, 11H), 7,3-7,45 (m, 3H), 8,01 (d, 1H)

Los compuestos siguientes se obtuvieron de forma similar a como se describe en el ejemplo 2:

50 Ej. 2-1:

2-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(octahidro-quinolin-1-il)-etanona

HPLC-EM (M+H⁺) 438

55

Ej. 2-2:

2-[4-(2,6-difluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(octahidro-quinolin-1-il)-etanona

60

HPLC-EM (M+H⁺) 456

Ej. 2-3:

65

2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(4aS,8aR)-octahidro-quinolin-1-il-etanona

HPLC-EM (M+H⁺) 454,1

ES 2 345 296 T3

Ej. 2-4:

2-[4-(2,6-difluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(4aS,8aR)-octahidro-quinolin-1-il-etanona

5 HPLC-EM (M+H⁺) 456

Ej. 2-5:

10 2-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(4aS,8aR)-octahidro-quinolin-1-il-etanona

HPLC-EM (M+H⁺) 438

15 Ejemplo 3

Método general B

20 *N-ciclohexil-N-ciclopropil-2-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-acetamida*

Etapa 1

25 *2-bromo-N-ciclohexil-N-ciclopropil-acetamida*

(15 mmol) de carbonato potásico en 15 ml de cloruro de metileno y 15 ml de agua se añadieron 1,2 g (6 mmol) de bromuro de bromoacetilo. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta la sequedad para obtener 1,33 g de compuesto sin elaborar. La cromatografía ultrarrápida usando DCM como eluyente proporcionó 1,12 g del compuesto deseado como un aceite incoloro.

30 HPLC-EM (M+H⁺) 260,0

35 ¹HRMN (DMSO_d₆) 0,87 (m, 4H), 1-1,4 (m, 3H), 1,55-1,8 (m, 7 H), 2,68 (s, 1 H), 3,75 (s, 1H), 4,32 (s, 2H)

Etapa 2

40 *N-ciclohexil-N-ciclopropil-2-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-acetamida*

45 A una solución de 0,33 g (1,279 mmol) de 1-(2-fluoro-bencenosulfonilo)-[1,4]diazepano, 0,356 ml (2,558 mmol) de TEA en 10 ml de cloruro de metileno se añadió una solución de 0,332 g (1,279 mmol) del compuesto de la etapa 1. A continuación, la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para obtener 0,55 g de producto sin elaborar. La cromatografía ultrarrápida usando cloruro de metileno/metanol en proporción 98:2 como eluyente proporcionó 450 mg de compuesto como un aceite de color amarillo.

50 HPLC-EM (M+H⁺) 438,0

¹H RMN (CDCl₃) 0,65-4,2 (m, 27H), 3,85 (s, 1H), 7,1-7,3 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,83 (t, 1H)

55 Los compuestos siguientes se obtuvieron de forma similar a como se describe en el ejemplo 3:

Ej. 3-1:

55 *2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-N-ciclohexil-N-metil-acetamida*

HPLC-EM (M+H⁺) 428,1

60 Ej. 3-2:

N-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-N-metil-acetamida

HPLC-EM (M+H⁺) 430,1

65

ES 2 345 296 T3

Ej. 3-3:

N-ciclohexil-2-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-N-metil-acetamida

5 HPLC-EM (M+H⁺) 412,1

Ej. 3-4:

10 *2 N-ciclohexil-N-ciclopropil-2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-acetamida*

HPLC-EM (M+H⁺) 454,2

15 Ej. 3-5:

N-ciclohexil-N-ciclopropil-2-(4-metanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)-acetamida

20 HPLC-EM (M+H⁺) 358,1

Los compuestos siguientes se obtuvieron de forma similar a como se describe en el ejemplo 3 usando 2-bromo-1-(piperidin-1-il)-etanona en lugar de 2-Bromo-*N*-ciclohexil-*N*-ciclopropil-acetamida:

25 Ej. 3-6:

2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-piperidin-1-il-etanona

30 A una solución de 1,37 g (5 mmol) del compuesto de la etapa 2 del ejemplo 2, 1,4 ml (10 mmol) de TEA en 40 ml de cloruro de metileno se añadieron 1,030 g (5 mmol) de 2-bromo-1-(piperidin-1-il)-etanona. A continuación, la mezcla de reacción se agitó durante la noche, se diluyó con cloruro de metileno, la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta la sequedad. La cromatografía ultrarrápida usando cloruro de metileno/metanol en proporción 98:2 como eluyente proporcionó 1,55 g de compuesto como un aceite de color amarillo.

35 HPLC-EM (M+H⁺) 400,2

¹H RMN (CDCl₃) 1,35-1,65 (m, 6H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,72 (m, 4H), 3,26 (s, 2H), 3,35-3,50 (m, 8H), 7,30 (t, 1H), 7,43 (m, 2H), 8,00 (d, 1H)

40 Los compuestos siguientes se obtuvieron de forma similar a como se describe en el ejemplo 3 usando 2-bromo-1-(4-pirrol-1-il-piperidin-1-il)-etanona en lugar de 2-bromo-*N*-ciclohexil-*N*-ciclopropil-acetamida:

Ej. 3-7:

45 *2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(4-pirrol-1-il-piperidin-1-il)-etanona*

HPLC-EM (M+H⁺) 465,2

50 Ej. 3-8:

2-[4-(3-cloro-2-metil-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(4-pirrol-1-il-piperidin-1-il)-etanona

55 HPLC-EM (M+H) 480,1

Los compuestos siguientes se obtuvieron de forma similar a como se describe en el ejemplo 3 usando 2-bromo-1-espíro[1H-indeno-1,4'piperidin-1-il]etanona en lugar de 2-bromo-*N*-ciclohexil-*N*-ciclopropil-acetamida:

60 Ej. 3-9:

2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-espíro[1H-indeno-1,4'piperidin-1-il]-etanona

65 HPLC-EM (M+H⁺) 400,2

¹H RMN (CDCl₃) 1,41 (m, 2H), 1,90-2,15 (m, 4H), 2,92 (m, 4H), 3,05 (t, 1H), 3,35-3,65 (m, 7H), 4,15 (d, 1H), 4,65 (d, 1H), 6,85 (dd, 2H), 7,20-7,60 (m, 7H), 8,10 (d, 1H)

ES 2 345 296 T3

Ej. 3-10:

2-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-espiro[1H-indeno-1,4'piperidin-1-il]-etanona

5 HPLC-EM (M+H⁺) 484,1

Ej. 3-11:

10 2-[4-(2,6-difluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-espiro[1H-indeno-1,4'piperidin-1-il]-etanona

HPLC-EM (M+H⁺) 502,1

15 Ejemplo 4

Ensayos: medida de las constantes de inhibición

20 Las enzimas 11beta-hidroxiesteroid deshidrogenasa de tipo 1 (11beta-HSD1) y de tipo 2 (11beta-HSD2) humanas recombinantes se expresaron expresaron en *E. coli*. Las fracciones de microsomas hepáticos de ratón se obtuvieron de TEBU.

25 El ensayo de la enzima 11beta-HSD1 se realizó en placas de microvaloración de 96 pocillo en un volumen total de 100 µl que contenían tampón Hepes 30 mM, pH 7,4 con EDTA 1 mM, sustrato mezcla de cortisona/NADPH (200 nM/200 µM), G-6-P (1 mM) e inhibiciones en diluciones seriadas. Las reacciones se iniciaron con la adición de 10 µl de 11beta-HSD1 (3 µg) de *E. coli*, o bien como fracciones de microsomal de hígado de ratones (2,5 µg). Después de mezclar, las placas se agitaron durante 150 minutos a 37°C. Las reacciones se terminaron con 10 µl de una solución de parada de ácido 18-beta-glicirretínico. Las determinaciones de los niveles de cortisol en las preparaciones de 11beta-HSD1 se siguieron mediante tecnología de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF, por sus siglas en inglés) (ensayo de cortisol HTRF de Cis bio international).

30 La actividad se expresa en % del control o concentración que inhibe el 50% de la actividad enzimática (IC50).

35 Este ensayo se aplicó de forma similar a la enzima 11beta-HSD2, donde se usaron cortisol, NAD y carbenoxolona como sustrato, cofactor y agente de parada, respectivamente.

	Nº del ejemplo	Inhibición de 11-beta HSD-1 humana IC50 (µM)	Inhibición de 11-beta HSD-1 murina IC50 (µM)	Inhibición de 11-beta HSD-2 humana IC50 (µM)	Relación de selectividad HSD2/HSD1 humanas
40	Ej 2	-	0.25	81% of Ctrl at 10 µM	-
45	Ej 2-1	0,027	53 % del ctrl a 1 µM	3	111
50	Ej 2-2	0,017	-	-	-
55	Ej 3	0,076	0,23	7	92
60	Ej 3-3	0,43	-	-	-
65	Ej 3-6	0,42	-	-	-
	Ej 3-10	0,122	-	-	-

Ejemplo 5

Viales para inyección

5 Una solución de 100 g de un compuesto activo de la presente invención y 5 g de hidrogenofosfato disódico se ajustó a pH 6,5 en 3 l de agua bidestilada usando ácido clorhídrico 2 N, se esterilizó por filtración, se colocó en viales para inyección que se liofilizaron en condiciones estériles y se sellaron asépticamente. Cada vial para inyección contiene 5 mg del compuesto activo.

10

Ejemplo 6

Supositorios

15 Una mezcla de 20 g de un compuesto activo de la presente invención se combinó con 100 g de lecitina de soja y 1.400 g de manteca de cacao, se vertió en los moldes y se dejó enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg del compuesto activo.

20 Ejemplo 7

Solución

25 Se preparó una solución de 1 g de un compuesto activo de la presente invención, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. Se ajustó a pH 6,8, se completó hasta 1 l y se esterilizó por radiación. Esta solución puede usarse en forma de colirio.

30 Ejemplo 8

Pomada

35 Se mezclaron 500 mg de un compuesto activo de la presente invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

35

Ejemplo 9

Comprimidos

40 Se comprimió una mezcla de 1 kg de un compuesto activo de la presente invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio para obtener comprimidos de forma habitual, de manera que cada comprimido contenga 10 mg de compuesto activo.

45

Ejemplo 10

Comprimidos recubiertos

50 De forma análoga al ejemplo previo, se prensaron los comprimidos y, a continuación, se recubrieron de forma habitual usando un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, goma de tragacanto y colorante.

55 Ejemplo 11

Cápsulas

60 Se dispensaron 2 kg de un compuesto activo de la presente invención dentro de cápsulas duras de gelatina de forma habitual, de modo que cada cápsula contenga 20 mg del compuesto activo.

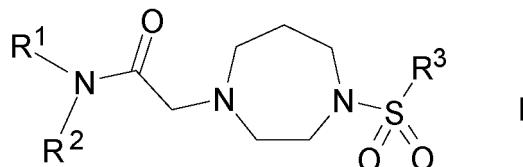
60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I

5



10

donde

15

20

25

30

35

40

R^1 y R^2 son independientemente entre sí alquilos, seleccionados entre el grupo compuesto por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y tert-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y nonilo, o cicloalquilo C_{3-10} , y combinaciones de alquilo como se define anteriormente con cicloalquilo C_{3-10} , donde el grupo cicloalquilo esta opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre alquilo según se definió anteriormente o hidroxilo, o R^1 , R^2 y el nitrógeno al que se unen forman un anillo mono o bicíclico saturado que contiene 6-10 átomos, conteniendo opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre N, S u O y opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado entre Hal, a partir de alquilo, según se definió anteriormente, hidroxilo, $=O$ (oxígeno carbonílico), arilo o heteroarilo, seleccionado entre el grupo compuesto por pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, piridazinilo, indazolilo, isoxazolilo, isoindolilo, dihidrobenzotienilo, indolizinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, carbazolilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, quinoxalinilo, purinilo, furazanilo, tiofenilo, isobenzifuranilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, dibenzofuranilo,

R^3 es alquilo como se definió anteriormente, cicloalquilo como se definió anteriormente, fenilo o heteroarilo como se definió anteriormente, en el que el fenilo o heteroarilo esta sustituido opcionalmente por un Hal, alquilo, alquilogoxilo C_{1-4} , trifluorometilo, trifluorometoxilo, alquiloxicarbonilo C_{1-4} , alquilcarbonilo C_{1-4} o alquilogoxilo $R^4R^5NC_{1-4}$,

R^4 y R^5 son independientemente entre sí alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{4-8} ,

y las sales, derivados y solvatos de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

45

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que

50

R^1 , R^2 y el nitrógeno al cual se unen forman decahydroquinolina, opcionalmente sustituida por un grupo seleccionado entre Hal, alquilo, hidroxilo, $=O$ (oxígeno carbonílico),

y las sales, derivados y solvatos de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

55

3. Compuestos según la reivindicación 1, en los que

60

R^1 , R^2 y el nitrógeno al cual se unen forman piperidina, opcionalmente sustituida por un grupo seleccionado entre alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo,

y las sales, derivados y solvatos de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

65

4. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 3, en los que

R^1 es ciclohexilo, que opcionalmente está sustituido por un grupo seleccionado entre alquilo o hidroxilo.

R^2 es metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo,

y las sales, derivados y solvatos de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

5. Compuestos según la fórmula I, en los que

R³ es fenilo o heteroarilo, en el que el fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por un Hal, alquilo, alquiloxilo C₁₋₄,

5 las sales, derivados y solvatos de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

10 6. Compuestos según la fórmula I, en los que

R³ es metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, isobutilo,

15 y las sales, derivados y solvatos de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

7. Compuesto seleccionado entre el grupo compuesto por:

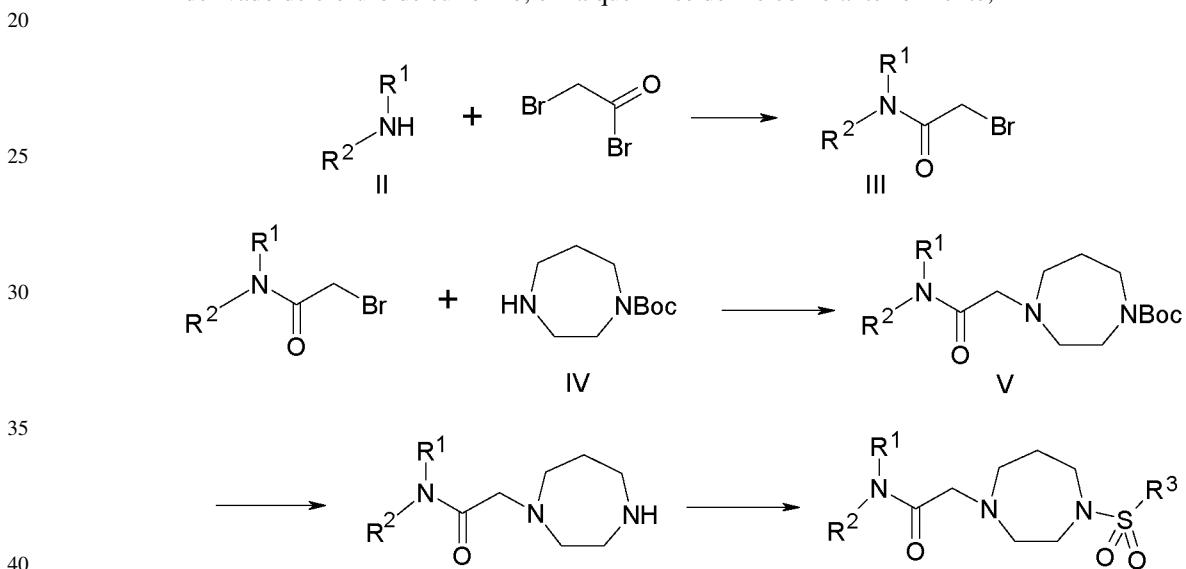
- 20 a) 2-(4-ciclopropanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)-1-(octahidro-quinolin-1-il)-etanona
 b) 2-(4-metanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)-1-(octahidro-quinolin-1-il)-etanona
 c) 2-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(octahidro-quinolin-1-il)-Ex
 25 d) 1-(octahidro-quinolin-1-il)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-etanona
 e) 1-(octahidro-quinolin-1-il)-2-[4-(4-(propano-2-sulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-etanona
 30 f) 2-(4-ciclopropanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)-1-(octahidro-isoquinolin-2-il)-etanona
 g) 2-[4-(2-metil-propano-1-sulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(octahidro-quinolin-2-il)-etanona
 h) 1-(octahidro-isoquinolin-2-il)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etanosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-etanona
 35 i) 2-(4-metanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)-1-(octahidro-isoquinolin-2-il)-etanona
 j) 1-(octahidro-isoquinolin-2-il)-2-[4-(propano-2-sulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-etanona
 k) 2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(octahidro-quinolin-1-il)-etanona
 40 l) 2-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(octahidro-quinolin-1-il)-etanona
 m) 2-[4-(2-fluorobencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-etanona
 45 n) 2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(4-hidroxi-octahidro-quinolin-1-il)-etanona
 o) 2-[4-(2,6-difluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(octahidro-quinolin-1-il)-etanona
 50 p) 2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(4aS,8aR)-octahidro-quinolin-1-il-etanona
 q) 2-[4-(2,6-difluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(4aS,8aR)-octahidro-quinolin-1-il-etanona
 r) 2-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-(4aS,8aR)-octahidro-quinolin-1-il-etanona
 55 s) N-ciclohexil-N-ciclopropil-2-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-acetamida
 t) 2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-N-ciclohexil-N-metil-acetamida
 u) N-ciclohexil-2-[4-(2,6-difluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-N-metil-acetamida
 v) N-ciclohexil-2-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-N-metil-acetamida
 w) 2 N-ciclohexil-N-ciclopropil-2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-acetamida
 65 x) N-ciclohexil-N-ciclopropil-2-(4-metanosulfonil-[1,4]diazepan-1-il)-acetamida

- y) 2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-piperidin-1-il-etanona
 z) 2-[4-(2-cloro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-espiro[1H-indeno-1,4'piperidin-1-il]-etanona
 5 aa) 2-[4-(2-fluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-espiro[1H-indeno-1,4'piperidin-1-il]-etanona
 bb) 2-[4-(2,6-difluoro-bencenosulfonil)-[1,4]diazepan-1-il]-1-espiro[1H-indeno-1,4'piperidin-1-il]-etanona

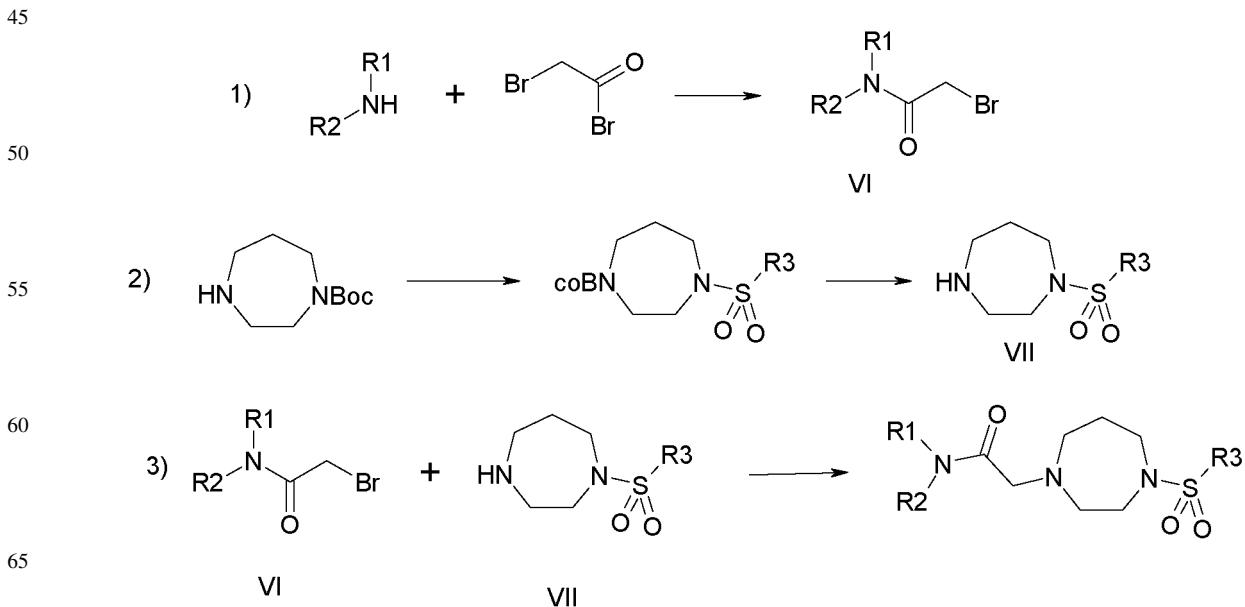
10 y las sales, derivados y solvatos de los mismos fisiológicamente aceptables, incluyendo mezclas de los mismos en
 todas las proporciones.

8. Método para la preparación de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado** porque

- 15 a) una amina disustituida de fórmula II, en la que R¹ y R² se definen como anteriormente, se conjuga con bromuro de bromoacetilo para obtener el correspondiente derivado de bromo de fórmula III, reaccionando dicho derivado de bromo con una homopiperazina protegida de fórmula IV, desprotegiendo, a continuación, el nitrógeno de dicha homopiperazina con un ácido y conjugando dicha homopiperazina con un derivado de cloruro de sulfonilo, en la que R³ se define como anteriormente,



- b) una sulfonamidohomopiperazina de fórmula VII, en la que R³ se define como anteriormente, se condensa con una bromoacetamida de fórmula VI, en la que R¹ y R² se definen como anteriormente,



ES 2 345 296 T3

- 5 c) un resto R¹, R² y/o R³ según se definió anteriormente, se convierte en otro resto R¹, R² y/o R³, p. ej., introduciendo un grupo alquilo, o
- d) un compuesto de formula I se aísla y/o trata con un ácido o base, para obtener la sal del mismo.

9. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento.

10 10. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que estén causadas, mediadas y/o se propaguen por niveles altos de cortisol.

15 11. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una o más enfermedades o afecciones seleccionadas entre el grupo compuesto por síndrome metabólico, diabetes, especialmente diabetes mellitus no dependiente de insulina, prediabetes, resistencia a la insulina, baja tolerancia a la glucosa, hiperglucemia, obesidad y trastornos relacionados con el peso, trastornos lipídicos como dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL o niveles altos de LDL, glaucoma, osteoporosis, efectos mediados por glucocorticoides sobre la función neuronal, como deterioro cognitivo, ansiedad o depresión, enfermedad neurodegenerativa, trastornos inmunitarios como tuberculosis, lepra o psoriasis, hipertensión, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, enfermedades cardiovasculares, pancreatitis, retinopatía, neuropatía y nefropatía.

20 25 12. Composición farmacéutica, **caracterizada** porque contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 7 que tiene como resultado la mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno, o eficaz para potenciar una función fisiológica normal.

30 35 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 13, **caracterizada** porque contiene uno o más compuestos adicionales, seleccionados entre el grupo compuesto por excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos fisiológicamente aceptables y principios activos farmacéuticamente aceptables distintos a los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 7.

40 45 14. Conjunto (kit) compuesto por envases separados de

- a) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 7 que tiene como resultado la mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno, o eficaz para potenciar una función fisiológica normal y
- b) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más principios farmacéuticamente activos adicionales distintos a los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 7 que tiene como resultado la mejora del tratamiento, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto adverso, una disminución de la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno, o eficaz para potenciar una función fisiológica normal.

50 55 15. Proceso para la fabricación de una composición farmacéutica, **caracterizado** porque uno o más compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 7 y uno o más compuestos seleccionados entre el grupo compuesto por excipientes, auxiliares, adyuvantes, diluyentes, vehículos y principios farmacéuticamente activos sólidos, líquidos o semilíquidos distintos a los compuestos según las reivindicaciones 1 a 7, se convierten en una forma de dosificación adecuada.

60

65