



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 284 689**

51 Int. Cl.:
A61K 31/425 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
C07D 291/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01969532 .9**
86 Fecha de presentación : **27.07.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1311264**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.05.2003**

54 Título: **Benzooxatiazoles sustituidos y no sustituidos y sus compuestos derivados.**

30 Prioridad: **09.08.2000 DE 100 38 709**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

73 Titular/es: **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**
Brüningstrasse 50
65929 Frankfurt am Main, DE

72 Inventor/es: **Petry, Stefan;**
Baringhaus, Karl-Heinz;
Hölder, Swen y
Mueller, Guenter

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

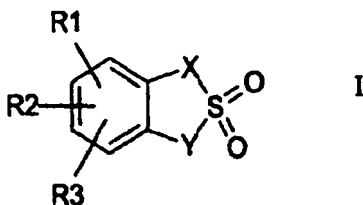
Benzooxatiazoles sustituidos y no sustituidos y sus compuestos derivados.

La presente invención se refiere a 2,2-dióxidos de 3H-benzo[1,2,3]oxatiazol, 2,2-dióxidos de 1,3-dihidro-benzo [1,2,5]tiadiazol y 2,2-dióxidos de 1,3-dihidro-benzo[c]isotiazol sustituidos y no sustituidos, a su preparación y a su uso en medicamentos.

Son conocidos los derivados de aminobenzo-sultama con acción inhibidora de la lipoxigenasa (documento WO 92/05164). Se conoce, adicionalmente, el uso de los correspondientes derivados bifuncionales como transportador de carga en fotorreceptores (documento JP 95/325942). Andersen *et al.* han descrito la síntesis de derivados protegidos con tolueno-sulfonilo, así como investigaciones relacionadas con las reacciones de estos derivados con nucleófilos (K. Andersen *et al.*, *J. Phys. Org. Chem.*, 10, 175-181 (1997); K. Andersen *et al.*, *J. Org. Chem.*, 60, 2003 2007 (1995)).

Objeto de la presente invención fue la puesta a disposición de nuevos benzo-oxatiazoles sustituidos y no sustituidos, así como su preparación y uso como principios activos farmacéuticos. Un objeto especial fue poner a disposición nuevos benzo-oxatiazoles sustituidos y no sustituidos para el tratamiento de la diabetes Tipos 1 y 2, la resistencia a la insulina y la obesidad mórbida.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula I



en donde significan

X: O, N;

Y: N;

R1: H, F, Cl, Br, I, NH₂, OH, NO₂, COOH;

COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo-(C₁-C₁₆), CONH-alqueno-(C₁-C₁₆), CONH-alquil-(C₁-C₆)-fenilo, en donde fenilo puede estar sustituido una a tres veces con O-alquilo-(C₁-C₁₀) u O-alquil-(C₁-C₁₀)-fenilo, CONH-alquil-(C₁-C₆)-benzimidazol, en donde el anillo benzimidazol puede estar sustituido una a tres veces con S-fenilo, el cual, nuevamente, puede estar sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

O-alquilo-(C₁-C₆);

alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), alquino-(C₂-C₆), alquil-(C₁-C₆)-COOH, alquil-(C₁-C₆)-arilo, en donde arilo puede ser igual a fenilo, naftilo, bifenilo, tienilo o piridilo, y la porción arilo puede estar sustituida una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

fenilo, bifenilo, 1- o 2-naftilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furanilo, o 2- o 3-tienilo, en donde el anillo fenilo, bifenilo, naftilo, piridilo, furanilo o tienilo puede estar respectivamente sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

cicloalquilo-(C₃-C₁₈), en donde, en los restos alquilo, uno o múltiples átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con flúor, o un átomo de hidrógeno puede estar sustituido con OH, alquil-(C₁-C₆)-fenilo u O-alquilo-(C₁-C₆)-fenilo,

NCO, NSO₃-alquilo-(C₁-C₁₀);

R2: H, F, Cl, Br, I, NH₂, OH, NO₂, COOH;

COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo-(C₁-C₁₆), CONH-alqueno-(C₁-C₁₆), CONH-alquil-(C₁-C₆)-fenilo, en donde fenilo puede estar sustituido una a tres veces con O-alquilo-(C₁-C₁₀) u O-alquil-(C₁-C₁₀)-fenilo, CONH-alquil-(C₁-C₆)-benzimidazol, en donde el anillo benzimidazol puede estar sustituido una a tres veces

con S-fenilo, el cual, nuevamente, puede estar sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

O-alquilo-(C₁-C₆);

alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), alquino-(C₂-C₆), alquil-(C₁-C₆)-COOH, alquil-(C₁-C₆)-arilo, en donde arilo puede ser igual a fenilo, naftilo, bifenilo, tienilo o piridilo, y la porción arilo puede estar respectivamente sustituida una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

fenilo, bifenilo, 1- o 2-naftilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furanilo, o 2- o 3-tienilo, en donde el anillo fenilo, bifenilo, naftilo, piridilo, furanilo o tienilo puede estar respectivamente sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

cicloalquilo-(C₃-C₁₈), en donde, en los restos alquilo, uno o múltiples átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con flúor, o un átomo de hidrógeno puede estar sustituido con OH, alquil-(C₁-C₆)-fenilo u O-alquil-(C₁-C₆)-fenilo,

NCO, NSO₃-alquilo-(C₁-C₁₀);

R3: COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo-(C₁-C₁₆), CONH-alqueno-(C₁-C₁₆), CONH-alquil-(C₁-C₆)-fenilo, en donde fenilo puede estar sustituido una a tres veces con O-alquilo-(C₁-C₁₀) u O-alquil-(C₁-C₁₀)-fenilo, CONH-alquil-(C₁-C₆)-benzimidazol, en donde el anillo benzimidazol puede estar sustituido una a tres veces con S-fenilo, el cual, nuevamente, puede estar sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

O-alquilo-(C₁-C₆);

alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), alquino-(C₂-C₆), alquil-(C₁-C₆)-COOH, alquil-(C₁-C₆)-arilo, en donde arilo puede ser igual a fenilo, naftilo, bifenilo, tienilo o piridilo, y la porción arilo puede estar respectivamente sustituida una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

fenilo, bifenilo, 1- o 2-naftilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furanilo, o 2- o 3-tienilo, en donde el anillo fenilo, bifenilo, naftilo, piridilo, furanilo o tienilo puede estar respectivamente sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

cicloalquilo-(C₃-C₁₈), en donde, en los restos alquilo, uno o múltiples átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con flúor, o un átomo de hidrógeno puede estar sustituido con OH, alquil-(C₁-C₆)-fenilo u O-alquil-(C₁-C₆)-fenilo,

NCO, NSO₃-alquilo-(C₁-C₁₀);

y/o las correspondientes sales fisiológicamente aceptables.

La invención se refiere, adicionalmente, a compuestos de la fórmula I

en donde significan

X: O;

Y: N;

R1: H, F, Cl, Br, I, NH₂, OH, NO₂, COOH;

COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo-(C₁-C₁₆), CONH-alqueno-(C₁-C₁₆), CONH-alquil-(C₁-C₆)-fenilo, en donde fenilo puede estar sustituido una a tres veces con O-alquilo-(C₁-C₁₀) u O-alquil-(C₁-C₁₀)-fenilo, CONH-alquil-(C₁-C₆)-benzimidazol, en donde el anillo benzimidazol puede estar sustituido una a tres veces con S-fenilo, el cual, nuevamente, puede estar sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

O-alquilo-(C₁-C₆);

alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), alquino-(C₂-C₆), alquil-(C₁-C₆)-COOH, alquil-(C₁-C₆)-arilo, en donde arilo puede ser igual a fenilo, naftilo, bifenilo, tienilo o piridilo, y la porción arilo puede estar respectivamente sustituida una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

ES 2 284 689 T3

fenilo, bifenilo, 1- o 2-naftilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furanilo, o 2- o 3-tienilo, en donde el anillo fenilo, bifenilo, naftilo, piridilo, furanilo o tienilo puede estar respectivamente sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

cicloalquilo-(C₃-C₁₈), en donde, en los restos alquilo, uno o múltiples átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con flúor, o un átomo de hidrógeno puede estar sustituido con OH, alquil-(C₁-C₆)-fenilo u O-alquil-(C₁-C₆)-fenilo,

NCO, NSO₃-alquilo-(C₁-C₁₀);

R2: F, Cl, Br, I, NH₂, OH, NO₂, COOH;

COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo-(C₁-C₁₆), CONH-alquenilo-(C₁-C₁₆), CONH-alquil-(C₁-C₆)-fenilo, en donde fenilo puede estar sustituido una a tres veces con O-alquilo-(C₁-C₁₀) u O-alquil-(C₁-C₁₀)-fenilo, CONH-alquil-(C₁-C₆)-benzimidazol, en donde el anillo benzimidazol puede estar sustituido una a tres veces con S-fenilo, el cual, nuevamente, puede estar sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

O-alquilo-(C₁-C₆);

alquilo-(C₁-C₆), alquenilo-(C₂-C₆), alquinilo-(C₂-C₆), alquil-(C₁-C₆)-COOH, alquil-(C₁-C₆)-arilo, en donde arilo puede ser igual a fenilo, naftilo, bifenilo, tienilo o piridilo, y la porción arilo puede estar respectivamente sustituida una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

fenilo, bifenilo, 1- o 2-naftilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furanilo, o 2- o 3-tienilo, en donde el anillo fenilo, bifenilo, naftilo, piridilo, furanilo o tienilo puede estar respectivamente sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

cicloalquilo-(C₃-C₁₈), en donde, en los restos alquilo, uno o múltiples átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con flúor, o un átomo de hidrógeno puede estar sustituido con OH, alquil-(C₁-C₆)-fenilo u O-alquil-(C₁-C₆)-fenilo,

NCO, NSO₃-alquilo-(C₁-C₁₀);

R3: COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo-(C₁-C₁₆), CONH-alquenilo-(C₁-C₁₆), CONH-alquil-(C₁-C₆)-fenilo, en donde fenilo puede estar sustituido una a tres veces con O-alquilo-(C₁-C₁₀) u O-alquil-(C₁-C₁₀)-fenilo, CONH-alquil-(C₁-C₆)-benzimidazol, en donde el anillo benzimidazol puede estar sustituido una a tres veces con S-fenilo, el cual, nuevamente, puede estar sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

O-alquilo-(C₁-C₆);

alquilo-(C₁-C₆), alquenilo-(C₂-C₆), alquinilo-(C₂-C₆), alquil-(C₁-C₆)-COOH, alquil-(C₁-C₆)-arilo, en donde arilo puede ser igual a fenilo, naftilo, bifenilo, tienilo o piridilo, y la porción arilo puede estar respectivamente sustituida una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

fenilo, bifenilo, 1- o 2-naftilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furanilo, o 2- o 3-tienilo, en donde el anillo fenilo, bifenilo, naftilo, piridilo, furanilo o tienilo puede estar respectivamente sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

cicloalquilo-(C₃-C₁₈), en donde, en los restos alquilo, uno o múltiples átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con flúor, o un átomo de hidrógeno puede estar sustituido con OH, alquil-(C₁-C₆)-fenilo u O-alquil-(C₁-C₆)-fenilo,

NCO, NSO₃-alquilo-(C₁-C₁₀);

y/o las correspondientes sales fisiológicamente aceptables.

En un compuesto de la fórmula I, X e Y pueden adoptar, en formas de realización preferidas, y de forma respectivamente independiente entre sí, el significado de CH₂, O o N.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I en forma de sus racematos, mezclas racémicas y enantiómeros puros, así como a sus diastereoisómeros y sus mezclas.

Los restos alquilo, alquenilo y alquinilo en los sustituyentes R1, R2 o R3 pueden ser lineales o ramificados.

Las sales farmacéuticamente aceptables, debido a su mayor solubilidad en agua, son especialmente adecuadas frente a los compuestos de partida o básicos para sus aplicaciones médicas. Estas sales deben contener un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables apropiadas de los compuestos según la invención son sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido nítrico, ácido sulfónico y ácido sulfúrico, así como de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácidos bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isetiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico, tartárico, y trifluoroacético. Con fines médicos se utiliza de forma especialmente preferida la sal cloruro. Sales básicas farmacéuticamente aceptables apropiadas son sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales de sodio y potasio), y sales de metales alcalino-térreos (tales como sales de magnesio y calcio).

Las sales con un anión no farmacéuticamente aceptable pertenecen, igualmente, al alcance de la invención como productos intermedios útiles para la preparación o purificación de sales farmacéuticamente aceptables, y/o para el uso en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo, *in vitro*.

Las sales de compuestos químicos de la fórmula I se pueden preparar con ayuda de métodos habituales, conocidos por el experto en esta materia. La preparación de una sal se puede llevar a cabo, por ejemplo, por la combinación de un compuesto químico de la fórmula I con un ácido o una base inorgánica u orgánica, en un disolvente o diluyente.

Los compuestos según la invención pueden estar presentes, también, en diferentes formas polimorfas, por ejemplo, como formas amorfas o polimorfas cristalinas. Todas las formas polimorfas de los compuestos según la invención pertenecen al alcance de la invención, y constituyen un aspecto adicional de la invención.

En lo sucesivo, todas las referencias a “compuesto(s) según la fórmula (I)” remiten a compuesto(s) de la fórmula (I) como se han descrito anteriormente, así como a sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales, como se describen en este documento.

La cantidad de un compuesto de la fórmula (I) necesaria para lograr el efecto biológico deseado depende de una serie de factores, por ejemplo, del compuesto específico seleccionado, del uso previsto, del tipo de administración, y del estado clínico del paciente. En general, la dosis diaria se encuentra dentro del intervalo de 0,3 mg hasta 100 mg (típicamente, de 3 mg a 50 mg) por día y kilogramo de peso corporal, por ejemplo, 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede encontrarse, por ejemplo, dentro del intervalo de 0,3 mg hasta 1,0 mg/kg que, de manera adecuada, se puede administrar en forma de infusión de 10 ng hasta 100 ng por kilogramo y minuto. Soluciones de infusión apropiadas para estos fines pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng hasta 10 mg, típicamente de 1 ng hasta 10 mg por mililitro. Las dosis unitarias pueden contener, por ejemplo, de 1 mg hasta 10 g del principio activo. De esta forma, las ampollas inyectables pueden contener, por ejemplo, de 1 mg hasta 100 mg, y las formulaciones de dosis unitarias de administración oral tales como, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, de 1,0 hasta 1000 mg, típicamente de 10 hasta 600 mg. En caso de utilizar sales farmacéuticamente aceptables, los datos de peso anteriormente citados se refieren al peso de ion de dihidrotiazolio derivado de la sal. Para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden utilizar como tales compuestos, si bien, preferentemente, se presentan en forma de composición farmacéutica con un vehículo aceptable. Evidentemente, el vehículo debe ser aceptable en el sentido de ser compatible con los restantes componentes de la composición, y no ser perjudicial para la salud del paciente. El vehículo puede ser sólido o líquido, o adoptar ambas formas, y se formula, preferentemente, con el compuesto en forma de dosis unitaria, por ejemplo, como comprimido, que puede contener de 0,05% hasta 95% en peso del principio activo. Igualmente, pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluidos otros compuestos de la fórmula (I). Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden preparar según alguno de los métodos farmacéuticos conocidos, consistentes básicamente en mezclar los componentes con vehículos y/o coadyuvantes farmacológicamente aceptables.

Composiciones farmacéuticas según la invención son aquellas apropiadas para la administración oral, rectal, tópica, bucal (por ejemplo, sublingual), y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aun cuando la vía de administración más adecuada depende, en cada caso individual, del tipo y gravedad del estado a tratar, y de la clase de compuesto de la fórmula (I) utilizado en cada caso. Pertenecen también al ámbito de la invención las formulaciones en grageas y en grageas de liberación retardada. Se prefieren las formulaciones resistentes a los ácidos y a los jugos gástricos. Recubrimientos apropiados y resistentes a los jugos gástricos comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa, y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y éster metílico de ácido metacrílico.

Los compuestos farmacéuticos adecuados para administración oral pueden encontrarse en unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas, cápsulas amiláceas, pastillas para chupar o comprimidos que contienen, respectivamente, una cantidad determinada del compuesto de la fórmula (I); en forma de polvo o granulado; en forma de solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o en forma de emulsión de aceite de agua o agua en aceite. Como ya se ha mencionado, estas composiciones se pueden preparar según cualquier método farmacéutico apropiado, que comprenda una etapa en la que se ponga en contacto el principio activo con el vehículo (que puede consistir en uno o múltiples componentes). En general, las composiciones se preparan por medio de la mezcla uniforme y homogénea del principio activo con un vehículo líquido y/o sólido finamente dividido, tras lo cual, en caso necesario, se da forma al producto. De este modo, por ejemplo, se puede preparar un comprimido mediante la compresión o moldeado de un polvo o granulado del compuesto, eventualmente con uno o múltiples componentes adicionales. Los productos

comprimidos se pueden preparar comprimiendo el compuesto en forma fluida libre tal como, por ejemplo, un polvo o granulado, mezclándolo eventualmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte y/o un (o múltiples) agente tensioactivo/dispersante en una máquina apropiada. Los comprimidos moldeados se pueden preparar por moldeado del compuesto pulverulento, humedecido con un diluyente inerte líquido, en una máquina apropiada.

Las composiciones farmacéuticas aptas para la administración bucal (sublingual) comprenden pastillas para chupar, que contienen un compuesto de la fórmula (I) con un agente saborizante, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica.

Composiciones farmacéuticas aptas para administración parenteral comprenden, preferentemente, preparaciones acuosas estériles de un compuesto de la fórmula (I) que, preferentemente, son isotónicas con la sangre del receptor previsto. Estas preparaciones se administran, preferentemente, por vía intravenosa, aun cuando la administración se puede llevar a cabo también por vía subcutánea, intramuscular o intradérmica. Estas preparaciones se pueden preparar, preferentemente, mezclando el compuesto con agua y haciendo la solución obtenida sea estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables según la invención contienen, en general, 0,1 a 5% en peso del compuesto activo.

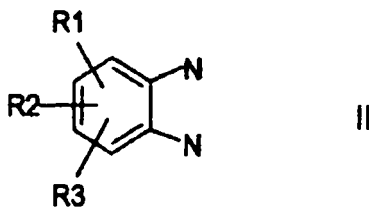
Las composiciones farmacéuticas aptas para la administración rectal se presentan, preferentemente, en forma de supositorios de dosis unitaria. Éstos se pueden preparar mezclando un compuesto de la fórmula (I) con uno o múltiples vehículos sólidos habituales, por ejemplo, mantequilla de cacao, y moldeando la mezcla obtenida.

Las composiciones farmacéuticas aptas para aplicación tópica sobre la piel se presentan, preferentemente, en forma de pomada, crema, loción, pasta, pulverizador, aerosol o aceite. Como vehículos se pueden usar vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. En general, el principio activo se encuentra en una concentración de 0,1 hasta 15% en peso de la composición, preferentemente de 0,5 hasta 2%.

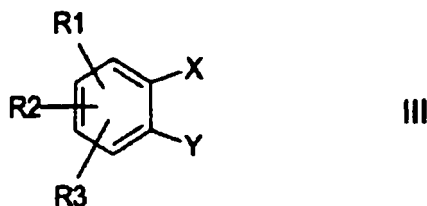
También resulta posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas aptas para la administración transdérmica pueden presentarse en forma de parches individuales, adecuados para el contacto íntimo y prolongado con la epidermis del paciente. De manera apropiada, estos parches contienen el principio activo en una solución acuosa eventualmente tamponada, disuelto y/o dispersado en un adhesivo, o dispersado en un polímero. La concentración de principio activo adecuada es de aproximadamente 1% hasta 35%, preferentemente alrededor de 3% hasta 15%. Como posibilidad especial, el principio activo se puede liberar, tal como se describe, por ejemplo, en *Pharmaceutical Research*, 2(6):318 (1986), por electrotransporte o iontoforesis.

Adicionalmente, es objeto de la invención un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I, que se distingue porque los compuestos de la fórmula I se obtienen de acuerdo con el siguiente esquema de reacciones:

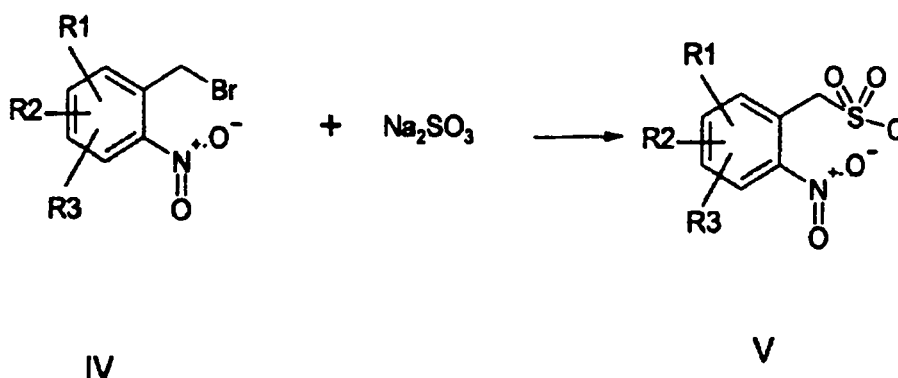
Se hace reaccionar una benziliden-diamina de la fórmula II, en la que R1, R2 y R3 adoptan los significados definidos en secciones anteriores, con sulfondiamina. En particular, se puede preparar de esta forma un compuesto químico de la fórmula I, en el que X significa N e Y significa N.



La preparación de un compuesto según la presente invención también se puede llevar a cabo haciendo reaccionar un 2-aminofenol de la fórmula III, cuyo grupo N está protegido y cuyos sustituyentes R1, R2 y R3 tienen los significados indicados en la fórmula I, con cloruro de sulfurilo, y subsiguiente separación del grupo protector. Preferentemente, el grupo N del 2-aminofenol de la fórmula III se encuentra protegido con p-toluenosulfonilo. Una alternativa de este procedimiento recurre también a 2-aminofenol de la fórmula III, en donde el 2-aminofenol se presenta sin grupo protector. Este 2-aminofenol de la fórmula III, cuyo grupo N no está protegido y cuyos sustituyentes R1, R2 y R3 tienen los significados que se indican en la reivindicación 1, se hace reaccionar, en este caso, con sulfonil-diimidazol bajo condiciones de basicidad. Como base se puede utilizar, por ejemplo, trietilamina, una base de Hünig o DBU (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno).



La preparación de un compuesto según la presente invención también resulta posible por un procedimiento en el cual se hace reaccionar, en primer lugar, un 1-bromometil-2-nitro-benceno de la fórmula IV



cuyos sustituyentes R1, R2 y R3 tienen los significados indicados en la fórmula I, con Na_2SO_3 (sulfito sódico), para dar un compuesto de la fórmula V y, seguidamente, el compuesto de la fórmula V se convierte, por la reducción del grupo nitro, en la correspondiente anilina. Por último, se obtiene un compuesto de la fórmula I calentando esta anilina del compuesto de la fórmula V.

La invención se refiere también a un medicamento que contiene, al menos, uno de los compuestos de la fórmula I, y/o sus sales fisiológicamente aceptables, así como, eventualmente, coadyuvantes adicionales.

Los compuestos de la fórmula I, y/o sus sales fisiológicamente aceptables, se pueden utilizar para fabricar medicamentos.

Estos medicamentos son adecuados, en especial, para el tratamiento de la diabetes Tipos 1 y 2, la resistencia a la insulina y la obesidad mórbida. Adicionalmente, son apropiados también para el tratamiento de los niveles elevados de lípidos en sangre, hipertensión arterial, aterosclerosis, disfunciones del sistema inmunológico, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas tales como asma, en la osteoporosis, trastornos proliferativos tales como cáncer y psoriasis, enfermedades que cursan con un descenso o incremento de la producción de factores de crecimiento, hormonas o citoquinas que desencadenan la liberación de factores de crecimiento, enfermedades infecciosas o enfermedades del sistema nervioso tales como Alzheimer o esquizofrenia.

Por último, los compuestos de la fórmula I, y/o sus sales fisiológicamente aceptables, se pueden utilizar para la fabricación de un medicamento, en donde este medicamento se puede usar para el tratamiento de enfermedades, en especial la diabetes tipos 1 y 2, resistencia a la insulina, obesidad mórbida, niveles elevados de lípidos en sangre, hipertensión arterial, aterosclerosis, disfunciones del sistema inmunológico, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas tales como asma, en la osteoporosis, trastornos proliferativos tales como cáncer y psoriasis, enfermedades que cursan con un descenso o incremento de la producción de factores de crecimiento, hormonas o citoquinas que desencadenan la liberación de factores de crecimiento, enfermedades del sistema nervioso tales como Alzheimer y esquizofrenia, y en enfermedades infecciosas.

La invención se refiere a la fabricación de un medicamento que contiene, al menos, un compuesto según esta invención, en donde el principio activo se mezcla con un vehículo farmacéuticamente apropiado, y esta mezcla se moldea para dar una forma adecuada para la administración.

Lista de abreviaturas

	aa	aminoácidos
5	DBU	1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DTT	ditiotrefita
10	EDTA	ácido etilendiamino-tetraacético
	EtOAc	etilo
15	EGTA	ácido etilen-bis(oxietilen-nitrilo)-tetraacético
	h	hora
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
20	MeOH	metanol
	MOI	multiplicidad de infección
25	MS	espectroscopia de masa
	PAGE	electroforesis sobre gel de poliacrilamida
	RMN	resonancia magnética nuclear
30	RP	fase inversa
	RT	temperatura ambiente
35	SDS	dodecilsulfato sódico
	TFA	ácido trifluoroacético.

Los ejemplos mencionados a continuación sirven para explicar la invención, sin limitarla.

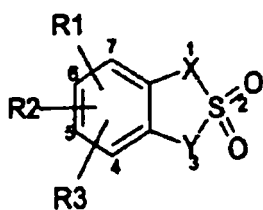
Ejemplos**Fórmula I**

TABLA 1

Compuesto	R1	R2	R3	X	Y
2	7-H	6-H	5-CH ₃	N	O
3	7-H	6-H	5-H	O	N

4	En 4 y 5, sendos dos restos R1 y R2, o R2 y R3, o R1 y R3 forman, conjuntamente, un resto benceno condensado; el respectivo resto remanente en 7 ó 6 es H				
5	7-H	6-NO ₂	5-H	O	N
6	7-H	6-NH ₂	5-H	O	N
7	7-H	6-H	5-COO(CH ₃)	O	N
8	7-H	6-H	5-COOH	O	N
9	7-H	6-H	5-CON (CH ₂ -CH ₂ -fenil-3,4-O- CH ₂ -fenilo)	O	N
10	7-H	6-H	5-CON (CH ₂ -fenil-4-O-(CH ₂) ₇ - CH ₃)	O	N
11	7-H	6-H	5-CON ((CH ₂) ₁₅ -CH ₃)	O	N
12	7-H	6-H	5-COO(CH ₃)	N	O
13	7-H	6-H	5-COOH	N	O
14	7-H	6-H	5-CON (CH ₂ -CH ₂ -fenil-3,4-O- CH ₂ -fenilo)	N	O
15	7-H	6-H	5-CON (CH ₂ -benzimidazolil-2,5- S-fenilo)	N	O

Inhibidores de las fosfatasa se describen, entre otros, en el documento WP97/3974 (derivados del ácido cinámico como inhibidores de la PTP). La inhibición inespecífica de la fosfatasa por medio de oxocomplejos de vanadio y otros complejos de vanadio conduce a la mejoría de la resistencia a la insulina.

Sistemas enzimáticos de comprobación para la demostración de la inhibición de una fosfatasa

En un ensayo *in vitro* se ha analizado la acción inhibitoria de la fosfatasa de los compuestos de la fórmula I. La preparación enzimática y la realización del ensayo se llevaron a cabo de la forma siguiente.

Obtención de la preparación enzimática

A) Cultivo celular

Se cultivan células Sf9 (= tipo de célula de *Spodoptera frugiperda*; disponible en Invitrogen) en frascos de agitación centrífuga a 28°C en Medio de Grace suplementado (Gibco-BRL) con suero fetal bovino al 10%, inactivado por calor (Gibco-BRL), según el protocolo de Summers y Smith (*A Manual for Methods for Baculovirus Vectors and Insect Culture Procedures* [Bulletin N° 15555], Texas A & M University, Texas Agricultural Experiment Station, College Station, TX, 1987).

Construcción de vectores de transferencia de Baculovirus recombinante: Por medio de una reacción en cadena de la polimerasa sobre un cebador con puntos de clonación añadidos y matrices de ADNc adecuadas (disponibles, por ejemplo, en Invitrogen), se obtiene ADNc que codifica los dominios reguladores y catalíticos de PTP1B humana, pero exento de la región carboxi-terminal hidrófoba (correspondiente a 1-299 aa), que se clona, seguidamente, en vectores de expresión de baculovirus (Amersham Pharmacia Biotech.). Los baculovirus recombinantes se prepararon con ayuda del sistema de expresión de baculovirus Bac-to-Bac (disponible en Gibco-BRL). El gen se clonó en el plasmidio de donante pFASTBAC (disponible en Life Technologies). El plasmidio resultante se transformó en células competentes de *Escherichia coli* DH10BAC (disponibles en Life Technologies). Después de la trasposición y selección antibiótica, el ADN del plasmidio recombinante se aisló a partir de colonias seleccionadas de *E. coli*, utilizándolo, a continuación, para la transfección de células de insecto Sf9. La partícula viral en el medio sobrenadante se amplificó tres veces hasta un volumen de stock viral de 500 ml.

B) Producción de proteína recombinante

La infección con baculovirus de un cultivo de agitación centrífuga de 500 ml de células Sf9 se llevó a cabo, básicamente, de la forma descrita por Summers y Smith (véase antes). Células Sf9, con una densidad de 1-3 x 10⁶ células/ml

se granularon por centrifugación a 300 g durante 5 min, se separó el sobrenadante, y las células se resuspendieron con una densidad de 1×10^7 células/ml en un stock viral recombinante apropiado (MOI 10). Tras una agitación cuidadosa durante 1,5 h a temperatura ambiente, se agregó medio fresco hasta alcanzar una densidad celular de 1×10^6 células/ml. A continuación, las células se cultivaron en suspensión a 28°C durante períodos adecuados después de la post-infección.

C) Fraccionamiento celular y extractos celulares totales de células Sf9 infectadas

Después del período de post-infección, partes alícuotas se sometieron a un análisis de la expresión de proteína por SDS-PAGE y análisis de transferencia de western. El fraccionamiento celular se llevó a cabo de la forma descrita (Cromlish, W. y Kennedy, B., *Biochem. Pharmacol.* 52: 1777-1785, 1996). Los extractos celulares totales se obtuvieron a partir de partes alícuotas de 1 ml de las células Sf9 infectadas, después de tiempos determinados después de la post-infección. Las células granuladas (300xg, 5 min) se lavaron una vez en solución salina tamponada con fosfato (4°C), se resuspendieron en 50 μ l de agua, y se desintegraron por congelación/descongelación repetidas. Las concentraciones de proteína se determinaron con ayuda del método de Bradford, usando albúmina sérica bovina como patrón.

Realización del ensayo

20 A) Desfosforilación de un fosfopéptido

Este ensayo se basa en la liberación de fosfato a partir de un péptido sustrato de consenso, el cual está diseñado para el intervalo de concentración nanomolar por el método de verde malaquita-molibdato de amonio (Lanzetta, P.A., Álvarez, L.J., Reinach, P.S., Candia, O.A. *Anal Biochem.* 100:95-97, 1979) adaptado para el formato de placa de microtitulación. El dodeca-tris-fosfopéptido, TRDIYETDYYRK (Biotrend, Colonia) corresponde a los aminoácidos 1142-1153 del dominio catalítico del receptor de insulina, y se (auto)fosforila en los restos tirosina 1146, 1150 y 1151. La hPTP1B recombinante se diluyó con tampón de ensayo (Tris/HCl 40 mM, pH 7,4, EDTA 1 mM, DTT 20 mM), correspondiente a una actividad de 1000-1500 nmol/min/mg de proteína y (una porción de 20 μ l) se preincubó (15 min, 30°C) en presencia o ausencia de la sustancia de prueba (5 μ l) en la concentración deseada (conc. final de DMSO 2% máximo), en un volumen total de 90 μ l (tampón de ensayo). Al inicio de la reacción de desfosforilación, se agregó el sustrato peptídico (10 μ l, precalentado a 30°C) a la preparación enzimática preincubada, con o sin sustancia de prueba (conc. final 0,2-200 μ M), y la incubación se continuó durante 1 h. La reacción se finalizó por la adición de 100 μ l de hidrócloruro de verde malaquita (al 0,45%, 3 partes), molibdato de amonio tetrahidrato (al 4,2% en HCl 4N, 1 parte), y Tween 20 al 0,5% como solución de detención. Después de 30 min de incubación a 22°C para el revelado del color, se determinó la absorción a 650 nm con ayuda de un dispositivo lector de placas de microtitulación (Molecular Devices). Las muestras y los valores en blanco se midieron como valores triples. La actividad de PTP1B se calculó como nanomoles de fosfato liberado por min y mg de proteína, con fosfato de potasio como patrón. La inhibición de la hPTP1B recombinante por medio de las sustancias de prueba se calculó como porcentaje del control de fosfatasa. Los valores de CI_{50} coinciden de forma significativa con una curva de regresión logística no lineal de cuatro parámetros.

40 B) Disociación de fosfato de p-nitrofenilo

Este ensayo se basa en la variación de absorción del sustrato no fisiológico fosfato de p-nitrofenilo durante la disociación de nitrofenol bajo condiciones convencionales (Tonks, N.K., Diltz, C.D., Fischer, E.H., *J. Biol. Chem.* 263:6731-6737, 1988; Burke, T.R., Ye, B., Yan, X.J., Wang, S.M., Jia, Z.C., Chen, L., Zhang, Z.Y., Barforf, D., *Biochemistry* 35: 15989-15996, 1996). Los inhibidores se agregan, en la dilución adecuada, mediante una pipeta a las mezclas de reacción, que contienen fosfato de p-nitrofenilo 0,5-5 mM. Se utilizan los siguientes tampones (volumen total 100 μ l): (a) acetato sódico 100 mM (pH 5,5), NaCl 50 mM, albúmina sérica bovina al 0,1% (peso/volumen), glutatión 5 mM, DTT 5 mM, EGTA 0,4 mM, y EDTA 1 mM; (b) Hepes/KOH 50 mM (pH 7,4), NaCl 100 mM, albúmina sérica bovina al 0,1% (peso/volumen), glutatión 5 mM, DTT 5 mM, y EDTA 1 mM. La reacción se inició por la adición de enzima, y se llevó a cabo en placas de microtitulación a 25°C durante 1 h. La reacción se detuvo por la adición de 100 μ l de NaOH 0,2 N. La actividad enzimática se determinó midiendo la absorción a 405 nm, con las correcciones apropiadas para la absorción de las sustancias de prueba y de fosfato de p-nitrofenilo. Los resultados se expresaron como porcentaje del control, comparándose la cantidad de p-nitrofenol formado en las muestras tratadas con la sustancia de prueba (nmol/min/mg de proteína) con la cantidad en las muestras no tratadas. Se calcularon el valor medio y la desviación estándar, y los valores de CI_{50} se determinaron por análisis de regresión de la sección lineal de las curvas de inhibición.

De los resultados experimentales, se deduce que los compuestos de la fórmula I según la invención tienen acción 60 inhibidora sobre la fosfotirosinfosfatasa 1B (PTP1B). Se sabe que la PTP1B ejerce una función importante en la cascada de señales intracelular. Por lo tanto, los compuestos son adecuados para el tratamiento, en especial, de la diabetes tipos 1 y 2, la resistencia a la insulina y la obesidad mórbida. Debido a su inhibición de la PTP1B, los compuestos son adecuados también para el tratamiento de la hiperglucemia, la hipertensión arterial, aterosclerosis, disfunciones del sistema inmunológico, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas tales como asma, en la osteoporosis, en trastornos de la proliferación tales como cáncer y psoriasis, enfermedades que cursan con un descenso 65 o incremento de la producción de factores de crecimiento, hormonas o citoquinas que desencadenan la liberación de factores de crecimiento, enfermedades del sistema nervioso tales como Alzheimer y esquizofrenia, y enfermedades infecciosas.

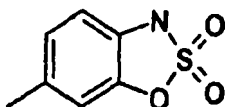
ES 2 284 689 T3

Preparación de los compuestos de ejemplo (la numeración corresponde a la Tabla 1)

A continuación, se describe de manera detallada la preparación de algunos compuestos; los restantes compuestos de la fórmula I se han obtenido de forma análoga:

Compuesto 2

2,2-dióxido de 6-metil-3H-benceno[1,2,3]oxatiazol



N-(2-hidroxi-4-metil-fenil)-4-metil-benzosulfonamida

A una solución de 2-amino-5-metil-fenol (1,23 g, 10 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se agrega piridina (810 μl) y, a continuación, en porciones, cloruro de ácido p-toluenosulfónico (1,91 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 4 h a 40°C. El disolvente se separa por destilación al vacío, el residuo se mezcla con acetato etílico, y el sólido se aspira con succión.

Rendimiento: 2,32 g (83%).

2,2-dióxido de 6-metil-3-(tolueno-4-sulfonyl)-3H-benzo[1,2,3]oxatiazol

A una solución de N-(2-hidroxi-4-metil-fenil)-4-metil-benzosulfonamida (1,5 g, 5,41 mmol) y trietilamina (1,5 ml) se agrega lentamente, por goteo a -78°C, una solución de cloruro de sulfurilo (450 μl , 5,41 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml), y se agita durante 1 h a -78°C. Después de descongelar a temperatura ambiente, el disolvente se separa por destilación al vacío, y el residuo se purifica por cromatografía de fase inversa.

Rendimiento: 592 mg (32%).

2,2-dióxido de 6-metil-3H-benzo[1,2,3]oxatiazol

2,2-dióxido de 6-metil-3-(tolueno-4-sulfonyl)-3H-benzo[1,2,3]oxatiazol (100 mg, 0,295 mmol) se disuelve en acetonitrilo (5 ml). A esta solución se agrega una solución de azida sódica (a partir de 20 mg, 0,29 mmol de azida sódica en 1 ml de H_2O), y se agita durante la noche a RT. A continuación, se agita durante 1 h adicional a 60°C, el disolvente se separa por destilación al vacío, y el residuo se purifica por cromatografía de fase inversa.

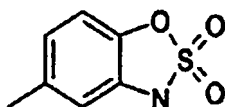
Rendimiento: 47 mg (85%).

RMN- ^1H (D_6 -DMSO): δ 6,51 (d, 1H, arilo), 6,45 d, 1H, arilo), 6,29 (m, 1H, arilo), 2,14 (s, 3H, CH_3).

MS (ESI-MS, ES-) 184,9 (M - 1).

Compuesto 3

2,2-dióxido de 5-metil-3H-benzo[1,2,3]oxatiazol

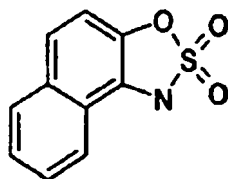


Se sintetizó el 2,2-dióxido de 5-metil-3H-benzo[1,2,3]oxatiazol de acuerdo con la secuencia descrita en el Ejemplo 2, a partir de 2-amino-4-metil-fenol.

RMN- ^1H (D_6 -DMSO): δ 6,53 (d, 1H, arilo), 6,23 (m, 1H, arilo), 6,10 (dd, 1H, arilo), 2,13 (s, 3H, CH_3).

MS (ESI-MS, ES-) 184,9 (M - 1).

Compuesto 4

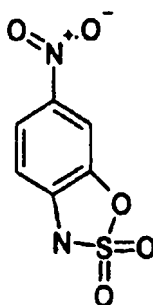
2,2-dióxido de 1H-3-oxa-2-tia-1-aza-ciclopenta[a]naftilo

Se sintetizó el 2,2-dióxido de 1H-3-oxa-tia-1-aza[a]naftilo de acuerdo con la secuencia descrita en el Ejemplo 2, a partir de 1-amino-naftil-2-ol.

RMN-¹H (D₆-DMSO): δ 7,8 (dd, 1H, arilo), 7,66 (dd, 1H, arilo), 7,23 (m, 2H, arilo), 7,1 (d, 1H, arilo), 6,9 (d, 1H, arilo).

MS (ESI-MS, ES-) 221 (M - 1).

Compuesto 5

2,2-dióxido de 6-nitro-3H-benzo[1,2,3]oxatiazol

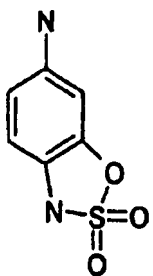
Una solución de 2-amino-5-nitro-fenol (7,7 g, 50 mmol) en acetonitrilo (300 ml) se mezcla con N-etil-diisopropilamina (18,7 ml, 110 mmol) y N,N'-sulfuril-diimidazol (10,8 g, 55 mmol), y se hierve a reflujo durante 18 h. Después de enfriar a RT, el disolvente se separa por destilación al vacío, el residuo se recoge en HCl 1n, y el producto se extrae con acetato etílico. Finalmente, el producto se purifica por cromatografía instantánea (17:2:1, EtOAc/MeOH/H₂O).

Rendimiento: 8,3 g (76,9%).

RMN-¹H (D₆-DMSO): δ 7,6 (dd, 1H, arilo), 7,58 (s, 1H, arilo), 6,55 (d, 1H, arilo).

MS (ESI-MS, ES-) 214,9 (M - 1).

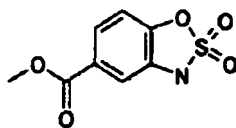
Compuesto 6

2,2-dióxido de 6-amino-3H-benzo[1,2,3]oxatiazol

Una solución de 2,2-dióxido de 6-nitro-3H-benzo[1,2,3]oxatiazol (Ejemplo 5) (8,1 g, 37 mmol) en metanol (250 ml), se hidrogena en presencia de Pd-C bajo presión normal. A continuación, el catalizador se separa por filtración, la solución transparente se mezcla con HCl metanólico (1N), y el disolvente se separa por destilación al vacío. El residuo se disuelve con etanol y, tras la adición de éter dietílico, el producto cristaliza.

3,95 g (57,3%).

Compuesto 7

Éster metílico del ácido 2,2-dioxo-2,3-dihidro-2,6-benzo[1,2,3]oxatiazol-5-carboxílico

15

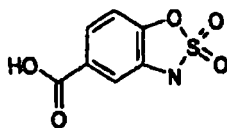
En 50 ml de acetonitrilo se disuelven 3 g de éster metílico del ácido 3-amino-4-hidroxi-benzoico (0,018 mol), 3,9 g de sulfonil-diimidazol (0,02 mol) y 3 g de DBU (0,02 mol), la solución se desgasifica y, a continuación, se calienta durante 3 h hasta temperatura de ebullición. Para su procesamiento, la solución se diluye con 120 ml de acetato etílico y se extrae con 50 ml de HCl 1N. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se separa por destilación bajo presión reducida.

El producto bruto se utiliza en la siguiente etapa sin purificar.

Rendimiento: 3,6 g (88%).

RMN-¹H (D₆-DMSO): δ 7,55 (dd, 1H, aromát.), 7,45 (d, 1H, aromát.), 7,23 (d, 1H, aromát.), 3,85 (s, 3H, OMe). MS (ESI-MS) 230,1 (M + 1).

Compuesto 8

Ácido 2,2-dioxo-2,3-dihidro-2,6-benzo[1,2,3]oxatiazol-5-carboxílico

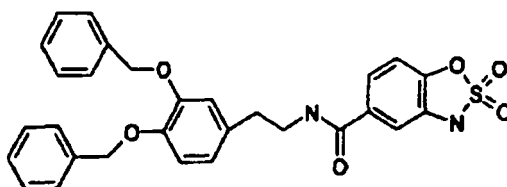
3,3 g de 1 (21 mmol) se disuelven en una solución de 1,25 NaOH en 70 ml de agua. La mezcla de reacción se agita durante 4 h a 25°C.

A continuación, se acidifica con HCl 2N hasta pH 2, y se evapora hasta sequedad. Para separar el NaCl, el residuo se recoge en 150 ml de acetona, se filtra, y el disolvente se separa por destilación. El producto bruto se utiliza, sin purificar, en la siguiente etapa.

Rendimiento: 2,3 g (75%).

RMN-¹H (D₆-DMSO): δ 7,54 (dd, 1H, aromát.), 7,40 (d, 1H, aromát.), 7,27 (d, 1H, aromát.). MS (ESI-MS) 216,1 (M + 1).

Compuesto 9

[2-(3,4-bis-benciloxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2,2-dioxo-2,3-dihidro-2,6-benzo[1,2,3]oxatiazol-5-carboxílico

Una solución de 100 mg de 3 (0,46 mmol), 160 mg de hidrocloreto de 2-(3,4-bis-benciloxi-fenil)-etilamina (0,6 mmol), 115 mg de EDC (0,6 mmol), 81 mg de HOBt, y 260 mg de etil-diisopropilamina en 2 ml de DMF se agita durante 5 h a 25°C.

A continuación, se diluye con 20 ml de acetato etílico, y se extrae con 10 ml de HCl 2N. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y se separa el disolvente por destilación. El producto bruto se purifica por HPLC (RP18, acetonitrilo/agua TFA al 0,1%).

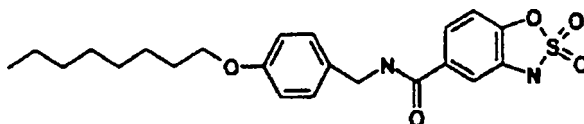
ES 2 284 689 T3

Rendimiento: 66 mg (40%).

RMN-¹H (D₆-DMSO): δ 8,49 (t, 1H, NH), 7,46-7,23 (m, 13H, aromát.), 6,97 (d, 2H, aromát.), 6,74 (dd, 1H, aromát.), 5,08 (s, 4H, OCH₃), 3,43 (dt, 2H, NCH₂), 2,74 (2H, t, CH₂). MS (ESI-MS) 531,2 (M + 1).

Compuesto 10

4-octil-oxi-bencilamida del ácido 2,2-dioxo-2,3-dihidro-2,6-benzo[1,2,3]oxatiazol-5-carboxílico 4



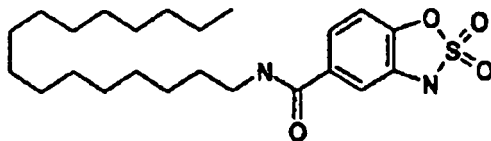
El compuesto 4 se prepara como se ha descrito para el compuesto 3.

Rendimiento: 63 mg (52%).

RMN-¹H (D₆-DMSO): δ 8,95 (t, 1H, NH), 7,52 (dd, 1H, aromát.), 7,45 (d, 1H, aromát.), 7,3 (d, 1H, aromát.), 7,22 (d, 2H, aromát.), 6,86 (d, 2H, aromát.), 4,37 (d, 2H, NCH₂), 3,91 (t, 2H, OCH₂), 1,65 (m, 2H, CH₂), 1,45-1,2 (m, 10H, CH₂), 0,86 (t, 3H, CH₃). MS (ESI-MS) 433,2 (M + 1).

Compuesto 11

Hexadecil-amida del ácido 2,2-dioxo-2,3-dihidro-2,6-benzo[1,2,3]oxatiazol-5-carboxílico 5



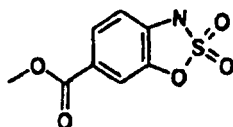
El compuesto 5 se prepara como se ha descrito para el compuesto 3.

Rendimiento: 51 mg (26%).

RMN-¹H (D₆-DMSO): δ 8,35 (t, 1H, NH), 7,38 (d, 1H, aromát.), 7,34 (s, 1H, aromát.), 7,2 (d, 1H, aromát.), 3,21 (dt, 2H, NCH₂), 1,5 (m, 2H, CH₂), 1,4 (m, 26H, CH₂), 0,85 (t, 3H, CH₃). MS (ESI-MS) 439,3 (M + 1).

Compuesto 12

Éster metílico del ácido 2,2-dioxo-2,3-dihidro-2,6-benzo[1,2,3]oxatiazol-6-carboxílico 6



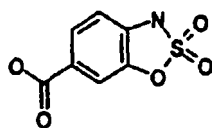
El compuesto 6 se prepara como se ha descrito para el compuesto 1.

Rendimiento: 3,35 g (82%).

RMN-¹H (D₆-DMSO): δ 7,43 (dd, 1H, aromát.), 7,19 (d, 1H, aromát.), 6,53 (d, 1H, aromát.). MS (ESI-MS) 227,9 (M - 1).

Compuesto 13

Ácido 2,2-dioxo-2,3-dihidro-2,6-benzo[1,2,3]oxatiazol-6-carboxílico 7



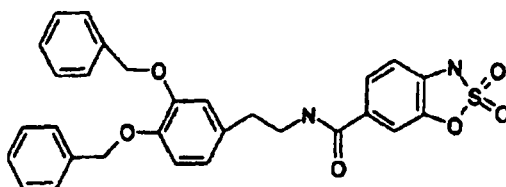
El compuesto 7 se prepara a partir de 6, como se ha descrito para el compuesto 2.

Rendimiento: 2,2 g (71%).

RMN-¹H (D₆-DMSO): δ 7,46 (dd, 1H, aromát.), 7,25 (d, 1H, aromát.), 6,46 (d, 1H, aromát.), 3,73 (s, 3H, OMe). MS (ESI-MS) 213,9 (M - 1).

Compuesto 14

[2-(3,4-bis-benciloxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2,2-dioxo-2,3-dihidro-2,6-benzo[1,2,3]oxatiazol-6-carboxílico 8



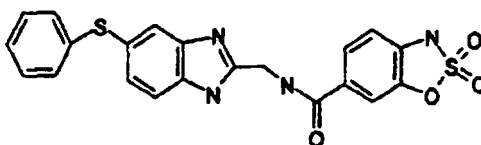
El compuesto 8 se prepara a partir de 7, como se ha descrito para el compuesto 3.

Rendimiento: 41 mg (25%).

RMN-¹H (D₆-DMSO): δ 8,33 (t, 1H, NH), 7,55 (m, 2H, aromát.), 7,45-7,3 (m, 10H, aromát.), 6,96 (d, 2H, aromát.), 6,86 (d, 1H, aromát.), 6,74 (dd, 1H, aromát.), 5,08 (s, 4H, OCH₂), 3,41 (dt, 2H, NCH₂), 2,73 (2H, t, CH₃). MS (ESI-MS) 531,3 (M + 1).

Compuesto 15

(5-fenilsulfanil-1H-benzo-imidazol-2-il-metil)-amida del ácido 2,2-dioxo-2,3-dihidro-2,6-benzo[1,2,3]oxatiazol-6-carboxílico 9



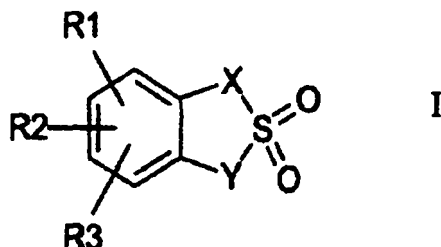
El compuesto 9 se prepara a partir de 7, como se ha descrito para el compuesto 3.

Rendimiento: 69 mg (34%).

RMN-¹H (D₆-DMSO): δ 8,96 (t, 1H, NH); 7,75 (d, 1H, aromát.), 7,61 (d, 1H, aromát.), 7,46 (m, 2H, aromát.), 7,41-7,3 (m, 6H, aromát.), 6,55 (d, 1H, aromát.). 4,81 (d, 2H, NCH₂). MS (ESI-MS) 453,2 (M + 1).

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en donde significan

20 X: O, N;

Y N;

25 R1: H, F, Cl, Br, I, NH₂, OH, NO₂, COOH;

COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo-(C₁-C₁₆), CONH-alqueno-(C₁-C₁₆), CONH-alquil-(C₁-C₆)-fenilo, en donde fenilo puede estar sustituido una a tres veces con O-alquilo-(C₁-C₁₀) u O-alquil-(C₁-C₁₀)-fenilo, CONH-alquil-(C₁-C₆)-benzimidazol, en donde el anillo benzimidazol puede estar sustituido una a tres veces con S-fenilo, el cual, nuevamente, puede estar sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

O-alquilo-(C₁-C₆);

35 alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), alquino-(C₂-C₆), alquil-(C₁-C₆)-COOH, alquil-(C₁-C₆)-arilo, en donde arilo puede ser igual a fenilo, naftilo, bifenilo, tienilo o piridilo, y la porción arilo puede estar sustituida una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

40 fenilo, bifenilo, 1- o 2-naftilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furanilo, o 2- o 3-tienilo, en donde el anillo fenilo, bifenilo, naftilo, piridilo, furanilo o tienilo puede estar respectivamente sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

45 cicloalquilo-(C₃-C₁₈), en donde, en los restos alquilo, uno o múltiples átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con flúor, o un átomo de hidrógeno puede estar sustituido con OH, alquil-(C₁-C₆)-fenilo u O-alquilo-(C₁-C₆)-fenilo,

NCO, NSO₃-alquilo-(C₁-C₁₀);

50 R2: H, F, Cl, Br, I, NH₂, OH, NO₂, COOH;

COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo-(C₁-C₁₆), CONH-alqueno-(C₁-C₁₆), CONH-alquil-(C₁-C₆)-fenilo, en donde fenilo puede estar sustituido una a tres veces con O-alquilo-(C₁-C₁₀) u O-alquil-(C₁-C₁₀)-fenilo, CONH-alquil-(C₁-C₆)-benzimidazol, en donde el anillo benzimidazol puede estar sustituido una a tres veces con S-fenilo, el cual, nuevamente, puede estar sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

O-alquilo-(C₁-C₆);

60 alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), alquino-(C₂-C₆), alquil-(C₁-C₆)-COOH, alquil-(C₁-C₆)-arilo, en donde arilo puede ser igual a fenilo, naftilo, bifenilo, tienilo o piridilo, y la porción arilo puede estar respectivamente sustituida una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

65 fenilo, bifenilo, 1- o 2-naftilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furanilo, o 2- o 3-tienilo, en donde el anillo fenilo, bifenilo, naftilo, piridilo, furanilo o tienilo puede estar respectivamente sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

cicloalquilo-(C₃-C₁₈), en donde, en los restos alquilo, uno o múltiples átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con flúor, o un átomo de hidrógeno puede estar sustituido con OH, alquil-(C₁-C₆)-fenilo u O-alquil-(C₁-C₆)-fenilo,

NCO, NSO₃-alquilo-(C₁-C₁₀);

R3: COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo-(C₁-C₁₆), CONH-alqueno-(C₁-C₁₆), CONH-alquil-(C₁-C₆)-fenilo, en donde fenilo puede estar sustituido una a tres veces con O-alquilo-(C₁-C₁₀) u O-alquil-(C₁-C₁₀)-fenilo, CONH-alquil-(C₁-C₆)-benzimidazol, en donde el anillo benzimidazol puede estar sustituido una a tres veces con S-fenilo, el cual, nuevamente, puede estar sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

O-alquilo-(C₁-C₆);

alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), alquino-(C₂-C₆), alquil-(C₁-C₆)-COOH, alquil-(C₁-C₆)-arilo, en donde arilo puede ser igual a fenilo, naftilo, bifenilo, tienilo o piridilo, y la porción arilo puede estar respectivamente sustituida una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

fenilo, bifenilo, 1- o 2-naftilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furanilo, o 2- o 3-tienilo, en donde el anillo fenilo, bifenilo, naftilo, piridilo, furanilo o tienilo puede estar respectivamente sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

cicloalquilo-(C₃-C₁₈), en donde, en los restos alquilo, uno o múltiples átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con flúor, o un átomo de hidrógeno puede estar sustituido con OH, alquil-(C₁-C₆)-fenilo u O-alquil-(C₁-C₆)-fenilo,

NCO, NSO₃-alquilo-(C₁-C₁₀);

y/o las correspondientes sales fisiológicamente aceptables.

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, **caracterizados** porque en la misma significan

X: O;

Y: N;

R1: H, F, Cl, Br, I, NH₂, OH, NO₂, COOH;

COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo-(C₁-C₁₆), CONH-alqueno-(C₁-C₁₆), CONH-alquil-(C₁-C₆)-fenilo, en donde fenilo puede estar sustituido una a tres veces con O-alquilo-(C₁-C₁₀) u O-alquil-(C₁-C₁₀)-fenilo, CONH-alquil-(C₁-C₆)-benzimidazol, en donde el anillo benzimidazol puede estar sustituido una a tres veces con S-fenilo, el cual, nuevamente, puede estar sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

O-alquilo-(C₁-C₆);

alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), alquino-(C₂-C₆), alquil-(C₁-C₆)-COOH, alquil-(C₁-C₆)-arilo, en donde arilo puede ser igual a fenilo, naftilo, bifenilo, tienilo o piridilo, y la porción arilo puede estar respectivamente sustituida una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

fenilo, bifenilo, 1- o 2-naftilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furanilo, o 2- o 3-tienilo, en donde el anillo fenilo, bifenilo, naftilo, piridilo, furanilo o tienilo puede estar respectivamente sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

cicloalquilo-(C₃-C₁₈), en donde, en los restos alquilo, uno o múltiples átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con flúor, o un átomo de hidrógeno puede estar sustituido con OH, alquil-(C₁-C₆)-fenilo u O-alquil-(C₁-C₆)-fenilo,

NCO, NSO₃-alquilo-(C₁-C₁₀);

R2: F, Cl, Br, I, NH₂, OH, NO₂, COOH;

COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo-(C₁-C₁₆), CONH-alqueno-(C₁-C₁₆), CONH-alquil-(C₁-C₆)-fenilo, en donde fenilo puede estar sustituido una a tres veces con O-alquilo-(C₁-C₁₀) u O-alquil-(C₁-C₁₀)-fenilo, CONH-alquil-(C₁-C₆)-benzimidazol, en donde el anillo benzimidazol puede estar sustituido una a tres veces

con S-fenilo, el cual, nuevamente, puede estar sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

O-alquilo-(C₁-C₆);

alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), alquino-(C₂-C₆), alquil-(C₁-C₆)-COOH, alquil-(C₁-C₆)-arilo, en donde arilo puede ser igual a fenilo, naftilo, bifenilo, tienilo o piridilo, y la porción arilo puede estar respectivamente sustituida una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

fenilo, bifenilo, 1- o 2-naftilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furanilo, o 2- o 3-tienilo, en donde el anillo fenilo, bifenilo, naftilo, piridilo, furanilo o tienilo puede estar respectivamente sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

cicloalquilo-(C₃-C₁₈), en donde, en los restos alquilo, uno o múltiples átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con flúor, o un átomo de hidrógeno puede estar sustituido con OH, alquil-(C₁-C₆)-fenilo u O-alquil-(C₁-C₆)-fenilo,

NCO, NSO₃-alquilo-(C₁-C₁₀);

R3: COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo-(C₁-C₁₆), CONH-alqueno-(C₁-C₁₆), CONH-alquil-(C₁-C₆)-fenilo, en donde fenilo puede estar sustituido una a tres veces con O-alquilo-(C₁-C₁₀) u O-alquil-(C₁-C₁₀)-fenilo, CONH-alquil-(C₁-C₆)-benzimidazol, en donde el anillo benzimidazol puede estar sustituido una a tres veces con S-fenilo, el cual, nuevamente, puede estar sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

O-alquilo-(C₁-C₆);

alquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₂-C₆), alquino-(C₂-C₆), alquil-(C₁-C₆)-COOH, alquil-(C₁-C₆)-arilo, en donde arilo puede ser igual a fenilo, naftilo, bifenilo, tienilo o piridilo, y la porción arilo puede estar respectivamente sustituida una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

fenilo, bifenilo, 1- o 2-naftilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- o 3-furanilo, o 2- o 3-tienilo, en donde el anillo fenilo, bifenilo, naftilo, piridilo, furanilo o tienilo puede estar respectivamente sustituido una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo-(C₁-C₁₀), NH₂, NH-alquilo-(C₁-C₆), COOH, COO-alquilo-(C₁-C₆), CONH₂;

cicloalquilo-(C₃-C₁₈), en donde, en los restos alquilo, uno o múltiples átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con flúor, o un átomo de hidrógeno puede estar sustituido con OH, alquil-(C₁-C₆)-fenilo u O-alquil-(C₁-C₆)-fenilo,

NCO, NSO₃-alquilo-(C₁-C₁₀);

y/o las correspondientes sales fisiológicamente aceptables.

3. Medicamento que contiene al menos un compuesto según una o múltiples de las reivindicaciones 1 y 2.

4. Uso de un compuesto según una o múltiples de las reivindicaciones 1 y 2, para la fabricación de un medicamento.

5. Uso de un compuesto según una o múltiples de las reivindicaciones 1 y 2, para fabricar un medicamento para el tratamiento de la diabetes Tipo 1.

6. Uso de un compuesto según una o múltiples de las reivindicaciones 1 y 2, para fabricar un medicamento para el tratamiento de la diabetes Tipo 2.

7. Uso de un compuesto según una o múltiples de las reivindicaciones 1 y 2, para fabricar un medicamento para el tratamiento de la resistencia a la insulina.

8. Uso de un compuesto según una o múltiples de las reivindicaciones 1 y 2, para fabricar un medicamento para el tratamiento de la obesidad mórbida.

9. Procedimiento para fabricar un medicamento que contiene uno o múltiples compuestos según una o múltiples de las reivindicaciones 1 y 2, **caracterizado** porque el principio activo se mezcla con un vehículo farmacéuticamente adecuado, y esta mezcla se moldea en una forma apropiada para la administración.