



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 274 268**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03756326 .9**
86 Fecha de presentación : **30.05.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1513840**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2005**

54 Título: **Compuestos y composiciones para el tratamiento de la diabetes y trastornos relacionados con la diabetes.**

30 Prioridad: **31.05.2002 US 384595 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2007

73 Titular/es: **Bayer Pharmaceuticals Corporation**
400 Morgan Lane
West Haven, Connecticut 06516, US

72 Inventor/es: **Wang, Yamin y**
Mull, Eric, S.

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 274 268 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

Compuestos y composiciones para el tratamiento de la diabetes y trastornos relacionados con la diabetes.

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son útiles en el tratamiento de la diabetes y los trastornos relacionados con la diabetes. La invención se refiere también a las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a los intermedios útiles en la preparación de dichos compuestos, y a los procedimientos de preparación.

10 **Antecedentes de la invención**

La diabetes se caracteriza por el deterioro del metabolismo de la glucosa que se manifiesta por sí mismo entre otras cosas por un elevado nivel de glucosa en sangre en el paciente diabético. Los defectos subyacentes conducen a la clasificación de la diabetes en dos grupos principales: diabetes de Tipo 1, o diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM), que se produce cuando los pacientes carecen de células β que producen insulina en sus glándulas pancreáticas. La diabetes Tipo 2, o diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM), que se produce en pacientes con la función de las células β deteriorada y alteraciones en la acción de la insulina.

20 El tratamiento actual para los pacientes diabéticos de Tipo 1 es la administración de insulina mediante inyección, mientras que la mayoría de los pacientes diabéticos de Tipo 2 se tratan con agentes que estimulan la función de las células β , o con agentes que mejoran la sensibilidad del tejido de los pacientes hacia la insulina. Los fármacos usados en la actualidad para tratar la diabetes de Tipo 2 incluyen, por ejemplo, inhibidores de la alfa-glucosidasa, sensibilizadores de la insulina, secretagogos de la insulina, y metformina.

25 A lo largo del tiempo, al menos la mitad de los sujetos diabéticos de Tipo 2 pierden su respuesta a estos agentes. El tratamiento con insulina se establece una vez que la dieta, el ejercicio, y las medicaciones orales han fracasado en controlar de manera adecuada la glucosa en sangre. Los inconvenientes del tratamiento con insulina son la necesidad de la inyección del fármaco, la posibilidad de hipoglucemia, y la ganancia de peso.

30 Debido a los problemas con los tratamientos actuales, se necesitan terapias nuevas para tratar la diabetes de Tipo 2. De manera concreta, se necesitan nuevos tratamientos para mantener normal la secreción de insulina (dependiente de la glucosa). Dichos nuevos fármacos tendrían las siguientes características: dependencia de la glucosa para promover la secreción de insulina (es decir, compuestos que estimulen la secreción de insulina únicamente en presencia de glucosa elevada en sangre); índices de fracaso primario y secundario bajos; y conservación de la función de los islotes celulares. La estrategia para desarrollar la nueva terapia descrita en el presente documento se basa en el mecanismo que señala el monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) y sus efectos sobre la secreción de insulina.

40 El metabolismo de la glucosa promueve el cierre de los canales de K^+ dependientes de ATP, que conduce a la despolarización de la célula y a la subsiguiente apertura de los canales de Ca^{++} . Esto da como resultado a su vez la exocitosis de los gránulos de insulina. El AMPC es un regulador principal de la secreción de insulina estimulada por la glucosa. Sin embargo tiene poco, si acaso algún efecto, sobre la secreción de insulina en ausencia de o a concentraciones bajas de glucosa (Weinhaus, y col., Diabetes 47:1426-1435, 1998). Se piensa que los efectos del AMPC sobre la secreción de insulina están mediados mediante una ruta de la protein quinasa A.

45 Los secretagogos endógenos tales como el péptido que activa la adenilato ciclasa de la pituitaria (PACAP), el VIP (péptido intestinal vasoactivo), y el GLP-1 (péptido-1 similar al glucagón) regulan la secreción de insulina de una manera dependiente de la glucosa mediante el sistema del AMPC (Komatsu, y col., Diabetes 46:1928-1938, 1997). Igualmente se sabe que las fosfodiesterasas (PDE) están implicadas en la regulación del sistema del AMPC.

50 PACAP es un potente estimulador de la secreción de insulina dependiente de la glucosa a partir de las células β pancreáticas. Se han descrito tres tipos diferentes de receptores PACAP (R1, R2, y R3) (Harmar, y col., Pharmacol. Reviews 50:265-270, 1998). La acción insulínica de PACAP está mediada por la proteína de enlace GTP, la Gs. La acumulación de AMPC intracelular activa a su vez el aumento los canales catiónicos no selectivos en las células β aumentando la $[Ca^{++}]_i$, y promueve la exocitosis de los gránulos secretores que contienen insulina.

55 El péptido intestinal vasoactivo (VIP) es un péptido de 28 aminoácidos que se aisló en primer lugar del tracto superior del intestino delgado del cerdo (Said y Mutt, Science 169:1217-1218, 1970; Patente de los Estados Unidos N° 3.879.371). Este péptido pertenece a una familia de polipéptidos pequeños estructuralmente relacionados que incluye helodermina, secretina, las somatostatinas, y glucagón. Los efectos biológicos del VIP están mediados por la activación de las proteínas del receptor del enlace con la membrana que se acoplan con el sistema que señala el AMPC intracelular. Estos receptores fueron originalmente conocidos como VIP-R1 y VIP-R2; sin embargo, se encontró posteriormente que eran los mismos receptores que PACAP-R2 y PACAP-R3.

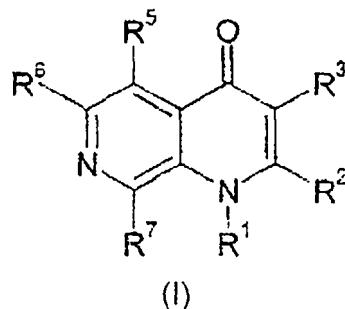
65 El GLP-1 se libera a partir de las células L intestinales después de una comida, y funciona como una hormona incretina (es decir, potencia la liberación de insulina inducida por la glucosa a partir de las células β pancreáticas). Es un péptido de 37 aminoácidos que se expresa de manera diferencial mediante el gen del glucagón, dependiendo del tipo de tejido. Se han establecido los datos clínicos que apoyan el efecto beneficioso del aumento de los niveles de AMPC en las células β con GLP-1. Las infusiones de GLP1 en diabéticos de Tipo 2 mal controlados normalizan rápidamente

ES 2 274 268 T3

sus niveles de glucosa en sangren ayunas (Gutniak, y col., New Eng. J. Med. 326:1316-1322, 1992), y con infusiones más largas mejoran la función de las células β en comparación con aquellas de los sujetos normales (Rachman, y col., Diabetes 45:1524-1530, 1996). Un informe reciente ha demostrado que el GLP-1 mejora la capacidad de las células β para responder a la glucosa en sujetos con tolerancia a la glucosa deteriorada (Byrne, y col., Diabetes 47:1259-1265, 1998). Todos estos efectos, sin embargo, son de corta duración debido a la corta semivida del péptido.

Resumen de la invención

En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



en la que

R^1 es alquilo de 1-6 átomos de carbono, en el que dicho alquilo se puede sustituir de manera opcional con fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, o cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dichos fenilo, heteroarilo, y cicloalquilo se pueden sustituir con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, alquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcóxido de 1-4 átomos de carbono,

o

R^1 se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, y cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dichos fenilo, heteroarilo, y cicloalquilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, hidroxilo, y alcóxido de 1-4 átomos de carbono;

R^2 es $-NR^{2-1}R^{2-2}$ o $-SR^{2-3}$;

R^{2-1} es alquilo de 1-6 átomos de carbono, en el que dicho alquilo se puede sustituir de manera opcional con fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, o cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dichos fenilo, heteroarilo, y cicloalquilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcóxido de 1-4 átomos de carbono,

R^{2-1} se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, y cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dichos fenilo, heteroarilo, y cicloalquilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcóxido de 1-4 átomos de carbono;

R^{2-2} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo de 1-6 átomos de carbono,

o

R^{2-1} y R^{2-2} junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un heterocicloalquilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el que dicho heterocicloalquilo se puede sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcóxido de 1-4 átomos de carbono;

R^{2-3} es alquilo de 1-6 átomos de carbono, en el que dicho alquilo se puede sustituir de manera opcional con fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, o cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dichos fenilo, heteroarilo, y cicloalquilo se pueden

ES 2 274 268 T3

sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono,

- 5 R^{2-3} se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, y cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dichos fenilo, heteroarilo, y cicloalquilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-3 átomos de carbono;
- 10 R^3 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, y alquilo de 1-6 átomos de carbono;
- R^5 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, $-OR^{5-1}$ y $-NR^{5-2}R^{5-3}$,
- 15 o
- R^5 se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, heterocicloalquilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, y cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dicho fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, y cicloalquilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;
- 20
- R^{5-1} se selecciona entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, fenilo, y heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el que dichos fenilo y heteroarilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;
- 25
- R^{5-2} se selecciona entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, fenilo, y heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el que dichos fenilo y heteroarilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;
- 30
- R^{5-3} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo de 1-6 átomos de carbono;
- 35
- R^6 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, $-OR^{6-1}$, y $-NR^{6-2}R^{6-3}$,
- 40
- o
- R^6 se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, heterocicloalquilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, y cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dicho fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, y cicloalquilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;
- 45
- R^{6-1} se selecciona entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, fenilo, y heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el que dichos fenilo y heteroarilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;
- 50
- R^{6-2} se selecciona entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, fenilo, y heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el que dichos fenilo y heteroarilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;
- 55
- 60
- 65

ES 2 274 268 T3

R⁶⁻³ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo de 1-6 átomos de carbono;

R⁷ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, -OR⁷⁻¹, y NR⁷⁻²R⁷⁻³,

o
R⁷ se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, heterocicloalquilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, y cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dicho fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, y cicloalquilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;

R⁷⁻¹ se selecciona entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, fenilo, y heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el que dichos fenilo y heteroarilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;

R⁷⁻² se selecciona entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, fenilo, y heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el que dichos fenilo y heteroarilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;

R⁷⁻³ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo de 1-6 átomos de carbono;

y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I),

en el que

R¹ se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, y cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dichos fenilo, heteroarilo, y cicloalquilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, hidroxilo y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;

R² es -NR²⁻¹R²⁻²;

R²⁻¹ es alquilo de 1-6 átomos de carbono, en el dicho alquilo se puede sustituir de manera opcional con fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, o cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dichos fenilo, heteroarilo, y cicloalquilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono,

o

R²⁻¹ se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, y cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dichos fenilo, heteroarilo, y cicloalquilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono,

R²⁻² se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo de 1-6 átomos de carbono,

o

R²⁻¹ y R²⁻² junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un heterocicloalquilo, en el que dicho heterocicloalquilo se puede sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;

ES 2 274 268 T3

- R³ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, y alquilo de 1-6 átomos de carbono;
- R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, -OR⁵⁻¹, y NR⁵⁻²R⁵⁻³;
- o
- R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, heterocicloalquilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, y cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dicho fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;
- R⁵⁻¹ se selecciona entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono;
- R⁵⁻² se selecciona entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono;
- R⁵⁻³ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo de 1-6 átomos de carbono;
- R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, y -OR⁶⁻¹;
- R⁶⁻¹ se selecciona entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, fenilo, y heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el que dichos fenilo y heteroarilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;
- R⁷ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, y -OR⁷⁻¹;
- R⁷⁻¹ se selecciona entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, fenilo, y heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el que dichos fenilo y heteroarilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;
- y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I),
en el que
- R¹ se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, en el que dichos fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, hidroxilo, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;
- R² es -NR²⁻¹R²⁻²;
- R²⁻¹ se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, en el que dichos fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;
- R²⁻² es hidrógeno;
- R³ es hidrógeno;

ES 2 274 268 T3

R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, nitro, nitrilo, halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, y -OR⁵⁻¹.

o

R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por morfolino, piperazino, piperidino, pirrolidino, fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, en el que dichos morfolino, piperazino, piperidino, pirrolidino, fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;

R⁵⁻¹ se selecciona entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, nitro, nitrilo, halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, y haloalquilo de 1-6 átomos de carbono;

R⁷ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de 1-6 átomos de carbono, y haloalquilo de 1-6 átomos de carbono;

y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra forma de realización, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I),

en el que

R¹ es fenilo, en el que dicho fenilo se puede sustituir de manera opcional con hasta 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, flúor, cloro, metilo, etilo, propilo, butilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, y etoxilo;

R² es -NR²⁻¹R²⁻²;

R²⁻¹ es fenilo en el que dicho fenilo se puede sustituir de manera opcional con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, flúor, cloro, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, trifluorometilo, metoxilo, y etoxilo;

R²⁻² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno;

R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, nitro, nitrilo, halógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, trifluorometilo, y -OR⁵⁻¹,

o

R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, en el que dichos fenilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo se pueden sustituir de manera opcional con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, flúor, cloro, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, trifluorometilo, metoxilo, y etoxilo;

R⁵⁻¹ se selecciona entre el grupo constituido por metilo, etilo, propilo, butilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R⁶ se selecciona entre hidrógeno y metilo;

R⁷ se selecciona entre hidrógeno y metilo;

En otra forma de realización, la invención se refiere a un medicamento que contiene al menos uno de dichos compuestos en combinación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y farmacéuticamente seguro; al uso de dichos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes y los trastornos relacionados con la diabetes; a dicho medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes y los trastornos relacionados con la diabetes; y a un procedimiento para controlar la diabetes en seres humanos y animales mediante la administración de una cantidad insulino-trópicamente efectiva de dicho compuesto.

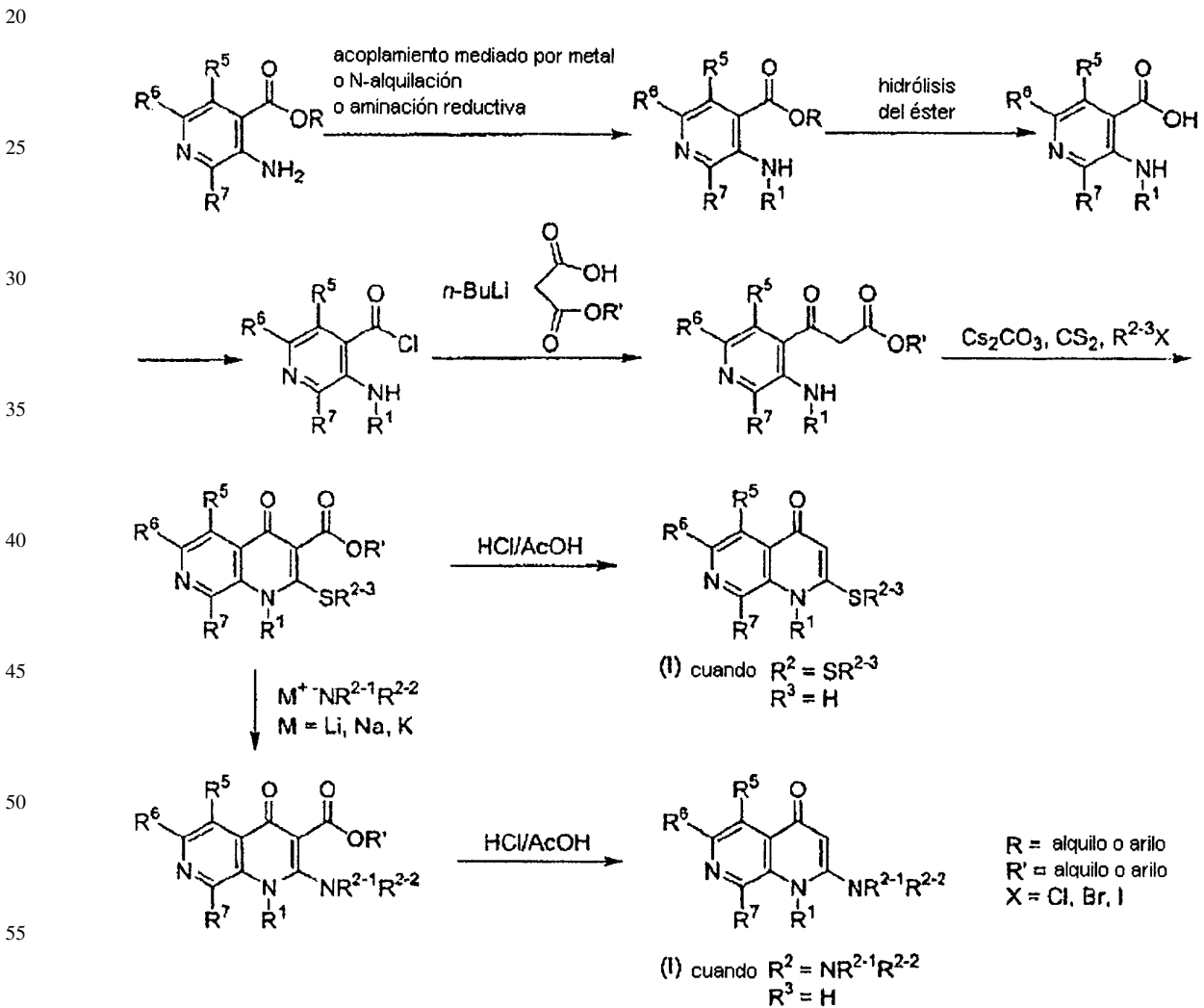
Descripción detallada de la invención

Procedimientos preparativos generales

5 Se pueden preparar los compuestos de la invención mediante el uso de reacciones y procedimientos químicos conocidos. Si embargo, se presentan los siguientes esquemas sintéticos generales para ayudar a una persona experta en la técnica a sintetizar los compuestos de esta invención, siendo presentados los ejemplos concretos con más detalle a continuación, en la sección experimental, que describe los ejemplos de trabajo.

10 De manera general, se pueden preparar los compuestos de Fórmula (I) a partir del ácido nicotínico, o del éster de ácido nicotínico, sustituidos de manera apropiada, mediante diversas rutas que se resumen en los Esquemas de Reacción I a III. El ácido nicotínico o el éster del ácido nicotínico se pueden obtener de forma comercial o prepararse de acuerdo con la bibliografía de la técnica (*véase, por ejemplo.*, Chem. Pharm. Bull., 30:1257, 1982; Chem. Pharm. Bull., 24:2699, 1976; J. Med. Chem., 15:206, 1972; J. AMER. Chem. Soc., 119:1809, 1997; J. Chem. Soc., 18:2221-2226, 1996; Patente de los Estados N° 5.962.481; Patente de los Estados Unidos N° 5.571.775; Patente de los Estados Unidos n° 5.614.469 y Documento WO 00/64449).

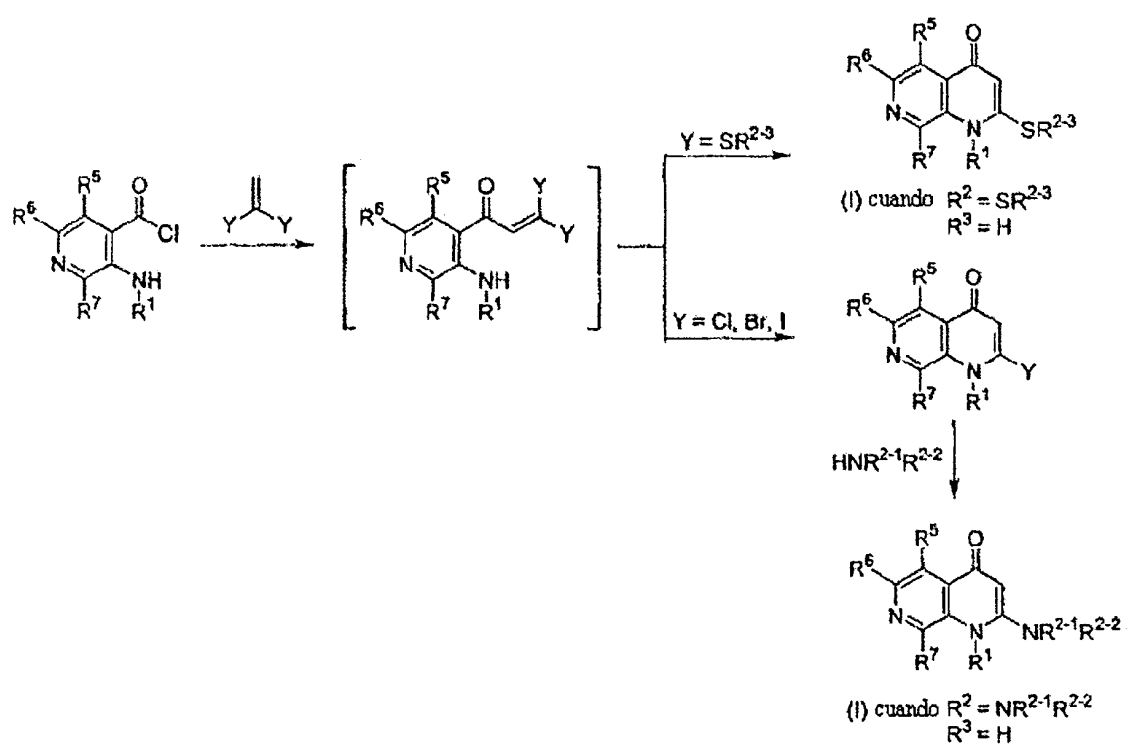
Esquema de Reacción I



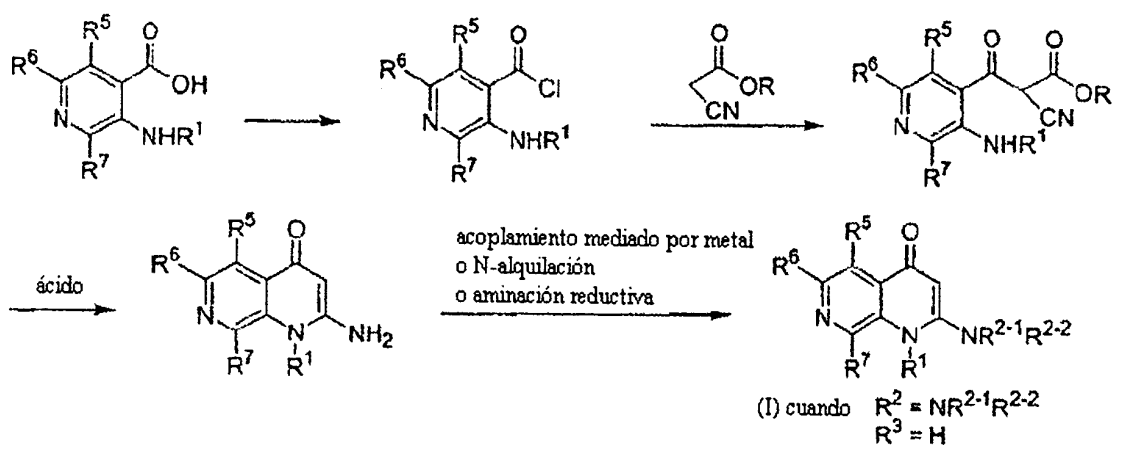
ES 2 274 268 T3

Esquema de Reacción II

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60



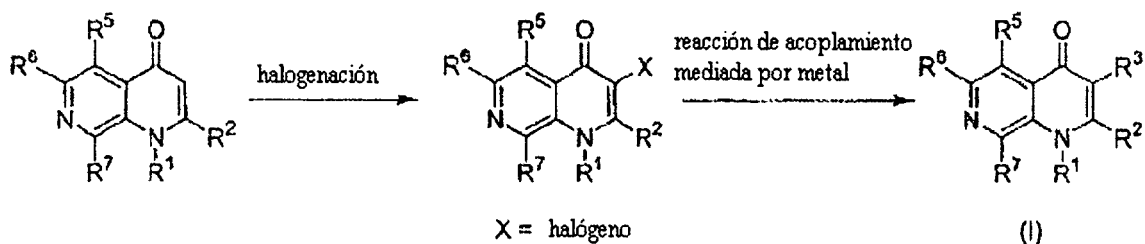
Esquema de Reacción III



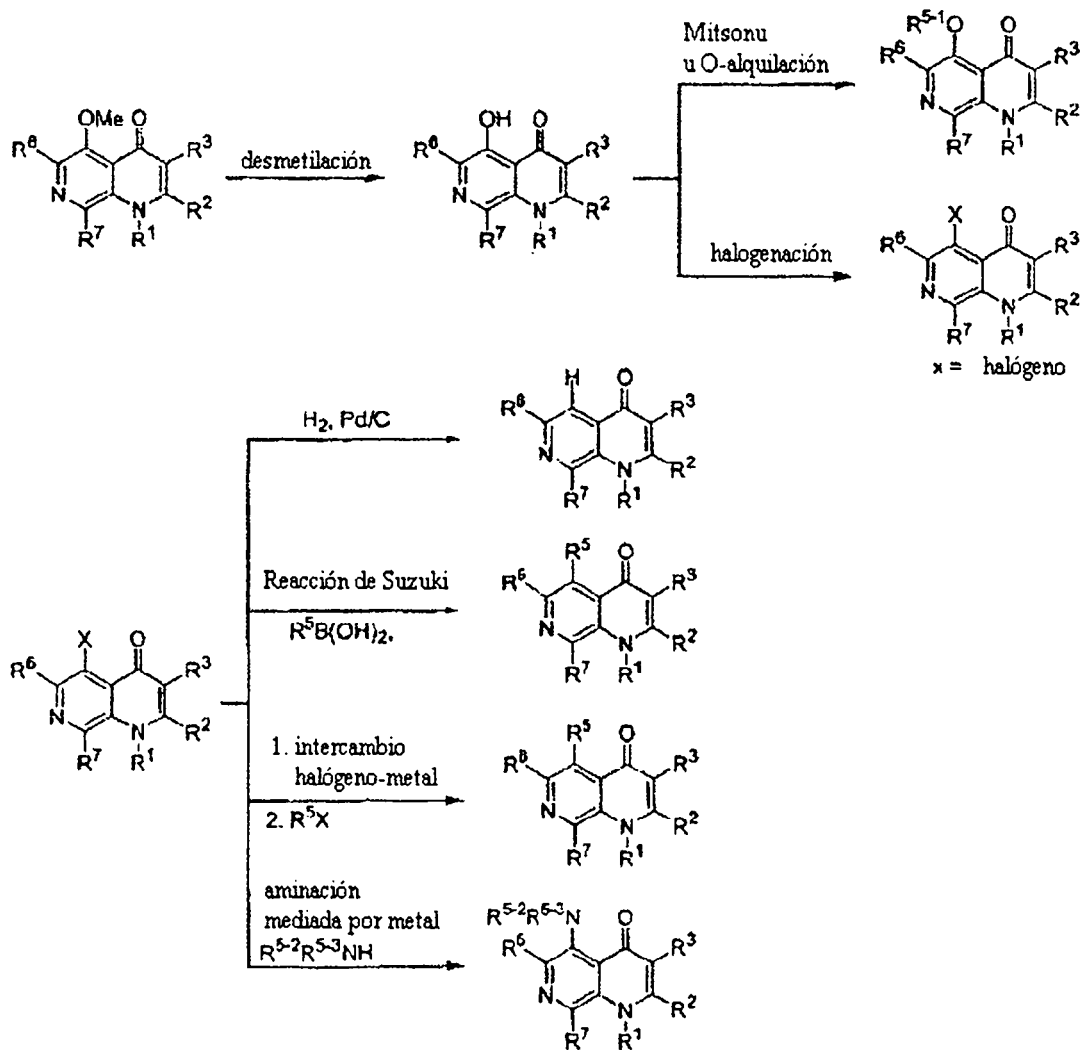
Las manipulaciones adicionales de los compuestos de Fórmula (I) podrían conducir a más compuestos sustituidos de manera diversa. Estas manipulaciones incluyen sustituciones nucleofílicas aromáticas, acoplamientos mediados por metales, alquilaciones, etc. El Esquema de reacción IV ilustra las transformaciones de R^3 en la Fórmula (I). El Esquema de Reacción V ilustra las transformaciones de R^5 en la Fórmula (I). Se podrían aplicar también estas transformaciones a R^6 y R^7 . El Esquema de Reacción VI ilustra las transformaciones de R^6 en la Fórmula (I). Se podrían aplicar también estas transformaciones a R^7 .

ES 2 274 268 T3

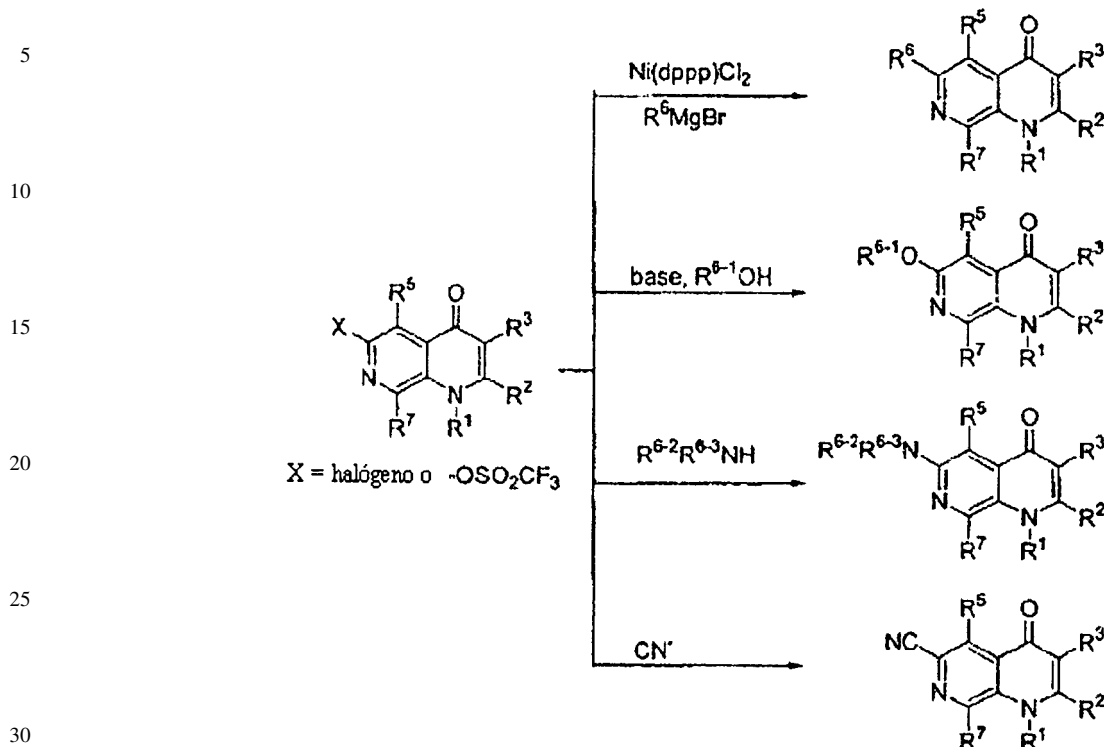
Esquema de Reacción IV



Esquema de Reacción V



Esquema de Reacción VI

*Formas alternativas de los nuevos compuestos*

35 Quedan incluidos también entre los compuestos de la presente invención (a) los estereoisómeros de los mismos, (b) las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, (c) los tautómeros de los mismos, (d) los ácidos protegidos y los ácidos conjugados de los mismos, y (e) los profármacos de los mismos.

Estereoisómeros

40 Los estereoisómeros de estos compuestos pueden incluir, pero no limitarse a, enantiómeros, diastereómeros, mezclas racémicas y las combinaciones de las mismas. Se pueden preparar y separar dichos estereoisómeros usando técnicas convencionales, bien haciendo reaccionar materiales de partida enantioméricos, o separando los isómeros de los compuestos de la presente invención. Los isómeros pueden incluir isómeros geométricos. Los ejemplos de isómeros geométricos incluyen, pero no se limitan a, isómeros cis o isómeros trans a través de un doble enlace. Se contemplan otros isómeros entre los compuestos de la presente invención. Se pueden usar los isómeros bien en forma pura o en forma de premezcla con otros isómeros de los compuestos descritos anteriormente

Sales farmacéuticamente aceptables

50 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las sales comúnmente usadas para formar las sales de metales alcalinos o formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. No es crítica la naturaleza de la sal, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Se pueden preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente adecuadas a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Los ejemplos de dichos ácidos inorgánicos son el ácido clorhídrico, bromhídrico, iodídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico, y fosfórico. Se pueden seleccionar los ácidos orgánicos apropiados a partir de ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, heterocíclicos, carboxílicos, y las clases sulfónicas de ácidos orgánicos. Los ejemplos de las clases orgánicas y sulfónicas de los ácidos orgánicos incluyen, pero no se limitan a, ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, salicílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algénico, N-hidroxibutírico, salicíclico, galactárico y galacturónico, y las combinaciones de los mismos.

Tautómeros

65 Se abarcan los tautómeros de los compuestos de la invención mediante la presente invención. De esta manera, por ejemplo, un carbonilo incluye su hidroxil tautómero.

ES 2 274 268 T3

Ácidos protegidos y ácidos conjugados

Los ácidos protegidos incluyen, pero no se limitan a, ácidos protegidos tales como ésteres, hidroxiamino derivados, amidas y sulfonamidas.

Profármacos

La presente invención incluye también los profármacos y las sales de los profármacos. Se conoce bien en la técnica la formación de profármacos para mejorar las propiedades de los compuestos parentales; dichas propiedades incluyen la solubilidad, la absorción, la bioestabilidad, y el tiempo de liberación (véase, por ejemplo, “*Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery System*” (Sexta Edición), ed. Ansel y col., Williams & Wilkins, pg. 27-29, 1995, que se incorpora en la presente por referencia). Los profármacos comúnmente usados se diseñan para aprovechar las principales reacciones de biotransformación del fármaco, y se consideran también dentro del alcance de la invención. Las principales reacciones de biotransformación del fármaco incluyen N-desalquilación, O-desalquilación, hidroxilación alifática, hidroxilación aromática, N-oxidación, S-oxidación, desaminación, reacciones de hidrólisis, glucoronidación, sulfatación, y acetilación (véase, por ejemplo, *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (Novena Edición), ed. Molinoff y col., McGraw-Hill, pg 11-13, 1996, que se incorpora en la presente por referencia).

Solvatos

La presente invención incluye los solvatos y los solvatos de las sales. Los solvatos, para los objetivos de la invención, son aquellas formas de los compuestos que coordinan con las moléculas de solvente para formar un complejo en estado sólido o líquido. Los hidratos son una forma específica de los solvatos, en la que la coordinación es con agua. Estos incluyen, pero no se limitan a, monohidratos y semihidratos.

Definiciones

Aparece una extensa lista de abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos normalmente expertos en la materia en el primer punto de cada volumen del *Journal of Organic Chemistry*, esta lista se presenta normalmente en una tabla titulada *Lista Normalizada de Abreviaturas*. Se incorporan en la presente por referencia las abreviaturas contenidas en dicha lista, y todas las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos normalmente expertos en la materia.

Para los objetivos de esta invención, se identifican los elementos químicos de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión de la CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 67ª Ed., 1986-87.

Para los objetivos de la presente invención, los sustituyentes tienen los siguientes significados, a no ser que se especifique otra cosa:

Alquilo representa un radical de alquilo lineal o ramificado que tiene de manera general entre 1 y 8 (“de 1 a 8 átomos de carbono”), de manera preferible entre 1 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, tert-butilo, n-pentilo, n-hexilo, y similares.

Haloalquilo representa un alquilo lineal o ramificado sustituido hasta el nivel perhalo con halógeno, de manera preferible con cloro o flúor. Los ejemplos de un grupo “haloalquilo” incluyen trifluorometilo, y similares.

Alcoxi representa un grupo alquilo enlazado a un segundo grupo mediante un átomo de oxígeno. Los ejemplos de un grupo “alcoxi” incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, tert-butoxi, y similares.

Cicloalquilo representa un análogo monocíclico de un grupo alquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de un grupo “cicloalquilo” incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

Heteroarilo representa un radical monocíclico aromático de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S. Los ejemplos de un grupo “heteroarilo” incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, y similares.

Heterocicloalquilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S representa un grupo cicloalquilo monocíclico que tiene entre 4 y 7, de manera preferible 5 o 6 átomos, en el que se sustituyen uno o más de los átomos de carbono por uno o más átomos escogidos de manera independiente entre átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre. A no ser que se especifique otra cosa, se puede enlazar el anillo de heterocicloalquilo a cualquier átomo de carbono o heteroátomo que de cómo resultado una estructura estable y, si se sustituye, se puede sustituir en cualquier átomo o heteroátomo de carbono que de cómo resultado una estructura estable. Los ejemplos de grupo “heterocicloalquilo” incluyen morfolino, piperazino, piperidino, pirrolidino, tetrahidrofurano, y similares.

Halógeno representa flúor, cloro, bromo, y yodo.

Los términos “opcional” o “de manera opcional” significan que el episodio o circunstancias descritas de manera posterior se pueden producir o no, y que la descripción incluye ejemplos en los que el episodio o las circunstancias

ES 2 274 268 T3

se producen y ejemplos en los que no. Por ejemplo, “alquilo sustituido de manera opcional” significa que el radical alquilo puede o no sustituirse, y que la descripción incluye los radicales alquilo sustituidos y los radicales alquilo que no tienen sustitución.

5 *Abreviaturas y acrónimos*

Cuando se usan la siguientes abreviaturas a lo largo de la descripción, tienen los siguientes significados:

CH ₂ Cl ₂	Cloruro de metileno
10 THF	Tetrahidrofurano
DMSO	Dimetilsulfóxido
15 EtOAc	Acetato de etilo
Et ₃ N	Trietilamina
HCl	Ácido clorhídrico
20 ¹ H RMN	Resonancia magnética nuclear de protón
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
25 K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
30 LC / MS	Cromatografía líquida / espectroscopía de masa
MeOH	Metanol
RT	Tiempo de retención
35 h	hora/s
min	minutos
40 DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
BuLi	Butillitio
TLC	Cromatografía en capa fina
45 TFA	Ácido trifluoroacético
LiHMDS	Hexametildisilazida de litio
50 LDA	Diisopropilamida de litio
AcOH	Ácido acético

Procedimientos experimentales

55 Se llevaron a cabo todas las reacciones bajo presión positiva de argón seco o nitrógeno seco, y se agitaron magnéticamente a no ser que se indicara otra cosa. Los líquidos y soluciones sensibles se transfirieron mediante jeringa, y se introdujeron en los recipientes de reacción a través de un septum de caucho. Se usaron los reactivos y solventes de calidad comercial sin purificación adicional.

60 A no ser que se afirme otra cosa, el término “concentración bajo presión reducida” se refiere al uso de un evaporador rotatorio Buchi a aproximadamente 15 mm de Hg. Se informa de todas las temperaturas en grados Celsius sin corregir (°C). A no ser que se indique otra cosa, todas las partes y porcentajes son en volumen.

65 Se midió el espectro de la resonancia magnética nuclear (RMN) de protón (¹H) con un espectrómetro Varian Mercury (300 MHz) o un Broker Avance (500 MHz) con Me₄Si (δ 0,00) o solvente protonado residual (CHCl₃ δ 7,26; MeOH δ 3,30; DMSO δ 4,29) como patrón. Los datos de RMN de los ejemplos sintetizados, alguno de los cuales no se describe en los siguientes ejemplos detallados, están de acuerdo con sus correspondientes asignaciones estructurales.

ES 2 274 268 T3

Se obtuvo el espectro HPLC-MS usando un HPLC Hewlett-Packard 1100 equipado con una bomba cuaternaria, un conjunto detector de longitud de onda variable a 254 nm, una columna YMC pro C-18 (2 x 23 mm, 120 Å), y un espectrómetro de masa de trampa iónica Finnigan LCQ con ionización por electrospray. Se escaneó el espectro entre 120-1200 amu usando un tiempo iónico variable de acuerdo con el número de iones de la fuente. Los eluyentes fueron
5 A: CH₃CN al 2% en agua con TFA al 0,02%, y B: agua al 2% en CH₃CN con TFA al 0,018%. Se usó un gradiente de elución entre 10% y 95% de B durante 3,5 minutos con un caudal de 1,0 mL/min con una retención inicial de 0,5 minutos y una retención final de 0,5 minutos al 95% de B. El tiempo total de recorrido fue de 6,5 minutos.

Se obtuvo el Nombre IUPAC usando el servicio de la Web de ACD/ILAB.

10 Se presentan los siguientes Ejemplos específicos para ilustrar la invención descrita en el presente documento, pero no deberían interpretarse como limitantes del alcance de la invención en forma alguna. Debe ser evidente para una persona normalmente experta en la materia que se pueden hacer cambios y modificaciones de esta invención sin apartarse del espíritu o el alcance de la invención.

15 *Compuestos intermedios y de ejemplo*

Intermedio 1

20 *3-(3-anilino-4-piridinilo)-3-oxopropanoato de etilo*



Se suspendieron ácido 3-anilinoisonicotínico (413 mg, 1,92 mmol) (preparado de acuerdo con J. Org. Chem. 14:97-101, 1949) y una gota de DMF en CH₂Cl₂ (30 mL). Se añadió a la mezcla resultante cloruro de oxalilo (0,84 mL, 9,65 mmol) lentamente a 0°C. Tras 1 hora de agitación, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para dar el cloruro de ácido. Se añadió n-BuLi (2,5 M en Hex, 0,53 mL, 8,89 mmol) a un matraz separado que contenía hidrógeno malonato de etilo (0,53 mL, 4,49 mmol) en THF (20 mL) a -40°C. La solución se convirtió en una suspensión blanca y se agitó a -40°C durante 2 h antes de enfriar a -78°C. Se añadió a la mezcla anterior cloruro de ácido en THF (20 mL) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora más, y se detuvo rápidamente con agua. Se retiraron los solventes bajo presión reducida y se purificó el producto crudo mediante una columna Biotage y se eluyó con EtOAc / Hex al 15% para dar 3-(3-anilino-4-piridinil)-3-oxopropanoato de etilo en forma de un aceite amarillo (80 mg, 15%). RT (HPLC): 2,34 min; MH⁺: 285.

Intermedio 2

45 *2-(metilsulfanil)-4-oxo-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridina-3-carboxilato de etilo*

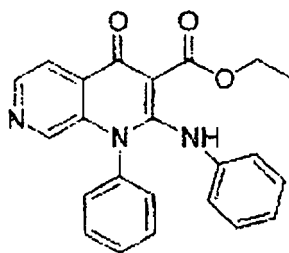


Se disolvió 3-(3-anilino-4-piridinil)-3-oxopropanoato de etilo (80 mg, 0,28 mmol) en THF (4 mL) y se enfrió a -10°C. Se añadió a esta solución Cs₂CO₃ (228 mg, 0,7 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos antes de que se añadiera CS₂ (0,044 mL, 1,4 mmol). Se agitó la reacción a -10°C durante 2 h más, en dicho momento se añadió MeI (0,044 mL, 0,7 mmol). Tras otras 4 horas de agitación, se añadió más Cs₂CO₃ (91 mg, 0,21 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó la reacción durante la noche. Se diluyó la mezcla cruda resultante con EtOAc, se lavó con agua, y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄. Se purificó el producto crudo mediante HPLC en fase reversa preparativa para dar 2-(metilsulfanil)-4-oxo-1-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1,7-naftiridina-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido oscuro (30 mg, 28%): RT (HPLC): 2,45 min, MH⁺: 341.

ES 2 274 268 T3

Intermedio 3

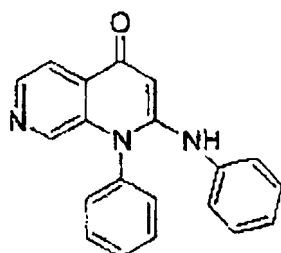
2-anilino-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-1,7-naftiridina-3-carboxilato de etilo



Se añadió LiHMDS a una solución de anilina (22 mg, 0,18 mmol) en THF (2 mL) a -40°C . Tras 1 hora, se añadió gota a gota una solución de 2-(metilsulfanil)-4-oxo-1-fenil-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naftiridina-3-carboxilato de etilo (30 mg, 0,088 mmol) en THF (1 mL). Después de 20 minutos, se detuvo la reacción rápidamente con salmuera y se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 . Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua, y se secaron sobre Na_2SO_4 . Se purificó el producto crudo mediante HPLC en fase reversa preparativa para dar 2-anilino-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-1,7-naftiridina-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido amarillo (15 mg, 44%). RT (HPLC): 2,24 min; MH^+ : 386.

Ejemplo 1

2-anilino-1-fenil-1,7-naftiridin-4(1H)-ona



Se añadió una mezcla 2:1 de HCl/HOAc (3 mL) a 2-anilino-4-oxo-1-fenil-1,4-dihidro-1,7-naftiridina-3-carboxilato de etilo (13 mg, 0,034 mmol), y se calentó la reacción a 120°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se neutralizó con NaOH acuoso (20%), y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con NaHCO_3 saturado, salmuera, y se secaron (Na_2SO_4). Se retiraron los solventes bajo presión reducida y se valoró el residuo con Et_2O para proporcionar 2-anilino-1-fenil-1,7-naftiridin-4(1H)-ona (5 mg, 47%). RT (HPLC): 1,77 min; MH^+ : 314.

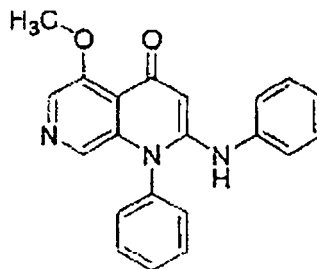
Utilizando los procedimientos descritos anteriormente para los intermedios y los Ejemplos, y los Esquemas de Reacción I - VI sólo o en combinación, se puede preparar una variedad de compuestos de Fórmula (I) usando el material de partida apropiado. Se relacionan en la Tabla 1 los compuestos de ejemplo.

TABLA 1

Ejemplo

Estructura

2

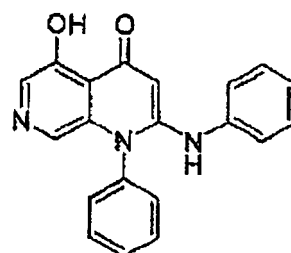


Ejemplo

Estructura

5

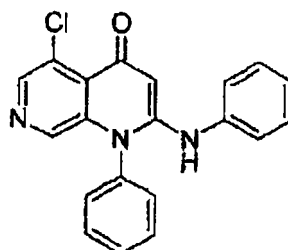
3



10

15

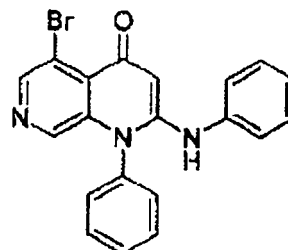
4



20

25

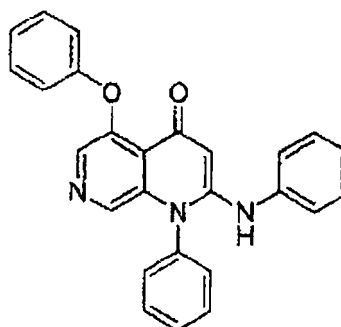
5



30

35

6

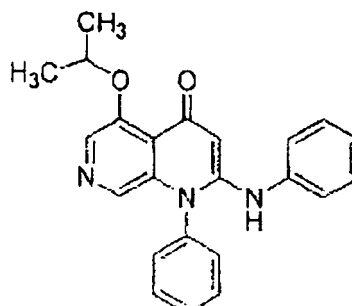


40

45

50

7



55

60

65

Ejemplo

Estructura

5

10

15

20

25

30

35

40

45

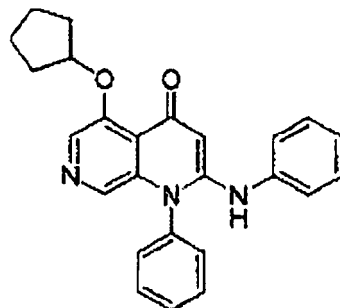
50

55

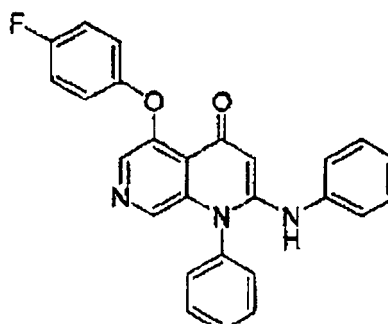
60

65

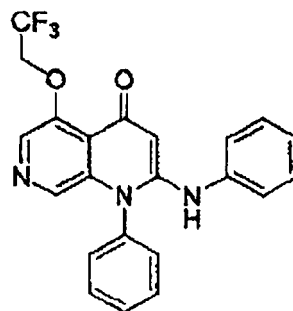
8



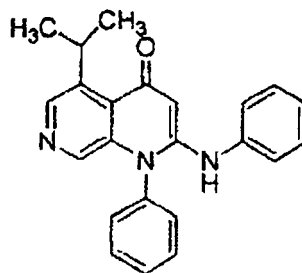
9



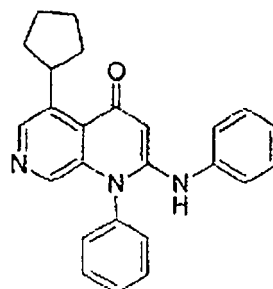
10



11



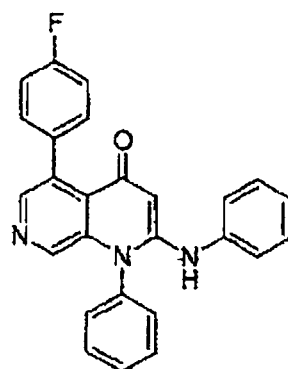
12



Ejemplo

Estructura

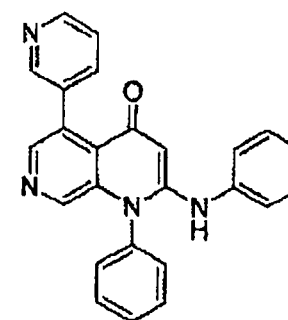
5



10

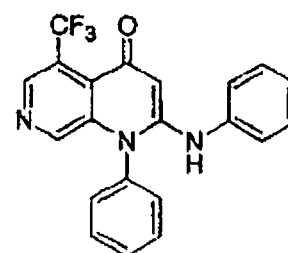
15

20



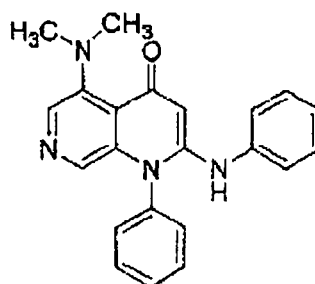
25

30



35

40



45

50

55

60

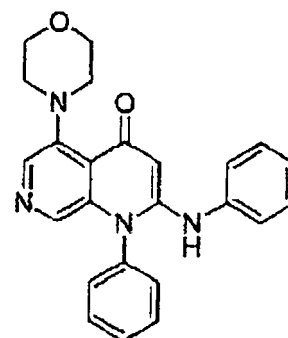
65

Ejemplo

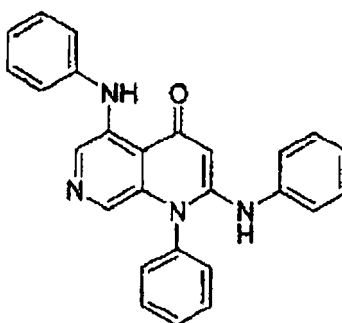
Estructura

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

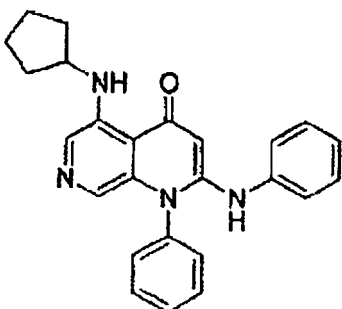
17



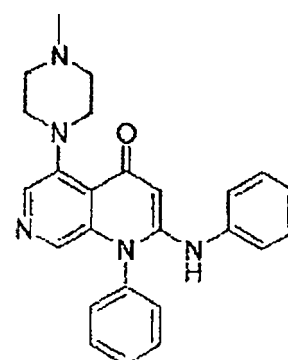
18



19



20

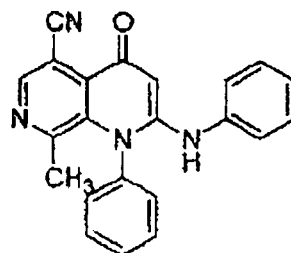


Ejemplo

Estructura

5

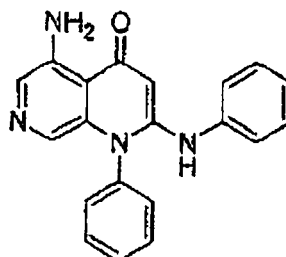
21



10

15

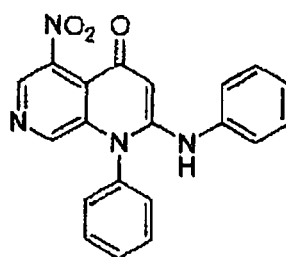
22



20

25

23

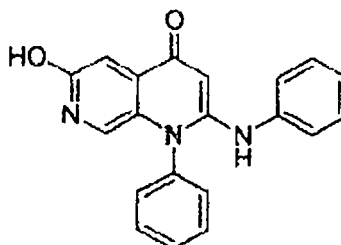


30

35

40

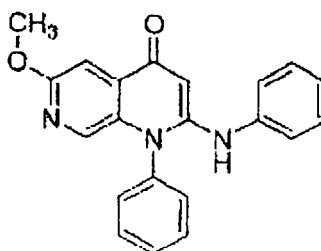
24



45

50

25



55

60

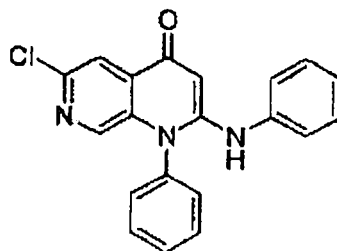
65

Ejemplo

Estructura

5

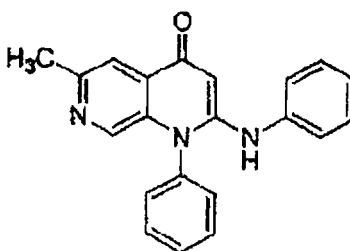
26



10

15

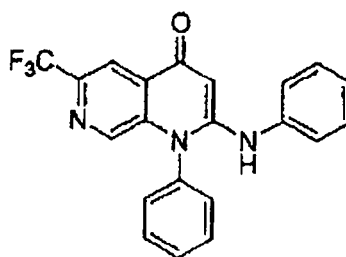
27



20

25

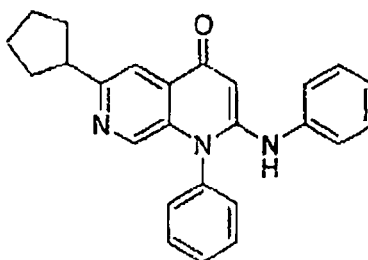
28



30

35

29

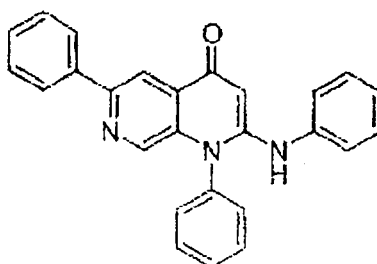


40

45

50

30



55

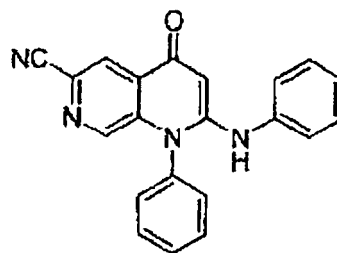
60

65

Ejemplo

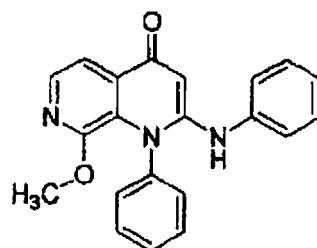
Estructura

5



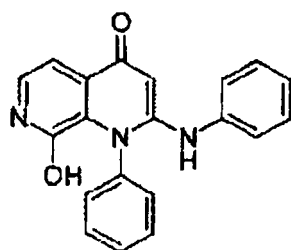
10

15



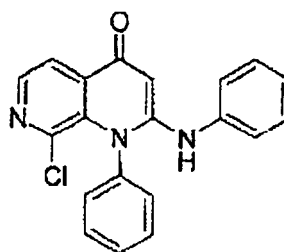
20

25



30

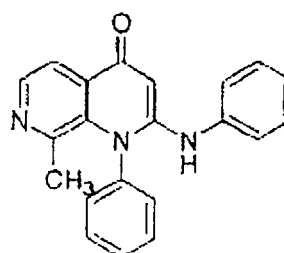
35



40

45

50



55

60

65

Ejemplo

Estructura

5

10

15

20

25

30

35

40

45

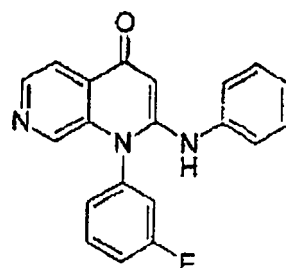
50

55

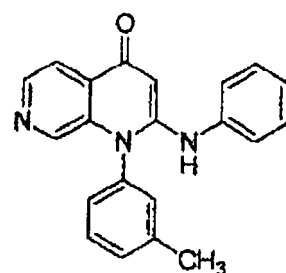
60

65

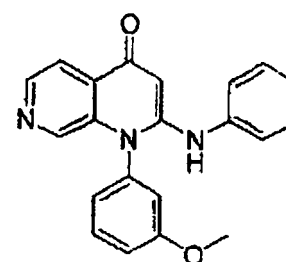
36



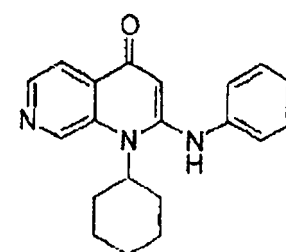
37



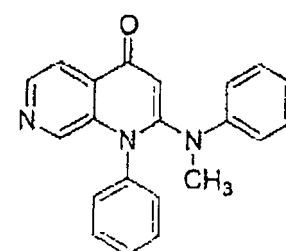
38



39



40

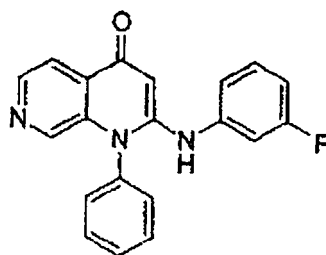


Ejemplo

Estructura

5

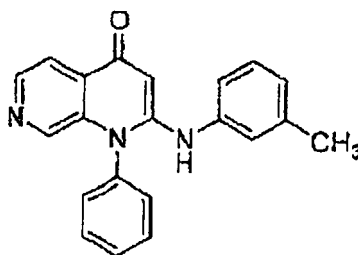
41



10

15

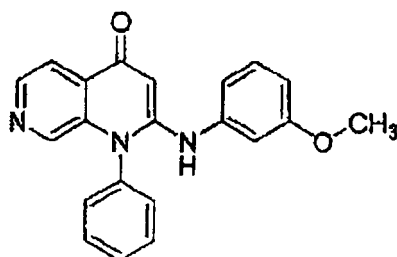
42



20

25

43

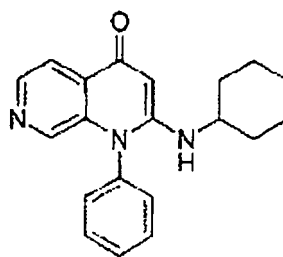


30

35

40

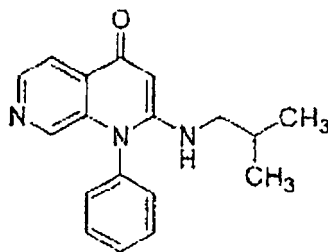
44



45

50

45



55

60

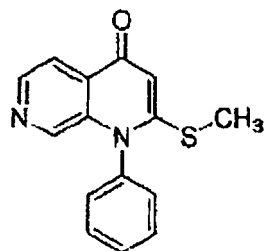
65

Ejemplo

Estructura

5

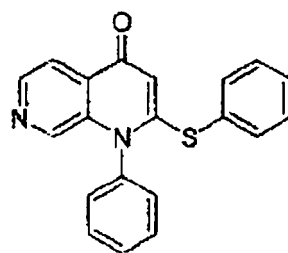
46



10

15

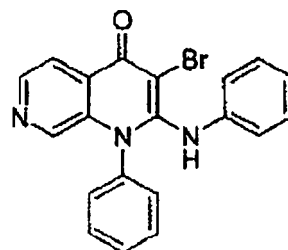
47



20

25

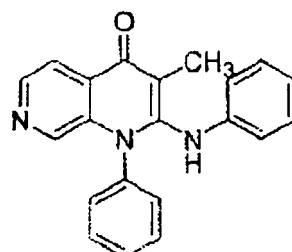
48



30

35

49

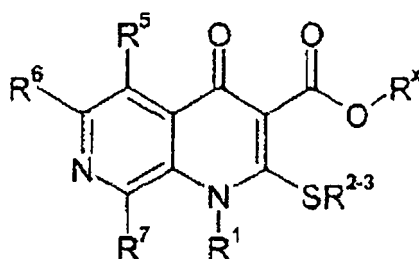


40

45

La presente solicitud se refiere también a un procedimiento para preparar un compuesto de la presente invención, en el que un compuesto de Fórmula (II),

50



55

60

(II)

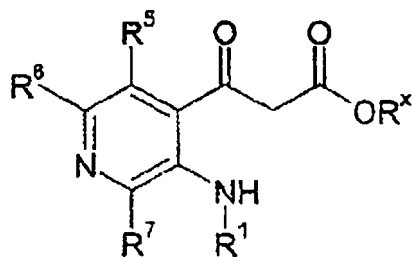
65

en la que Rx representa un grupo alquilo, tal como metilo o etilo, de manera preferible etilo, y R1 a R7 son tal como se ha definido anteriormente,

se decarboxila, por ejemplo, mediante reacción en medio ácido, tal como ácido clorhídrico en ácido acético.

ES 2 274 268 T3

Se puede preparar un compuesto de Fórmula (II) haciendo reaccionar en primer lugar un compuesto de Fórmula (III)



15 (III)

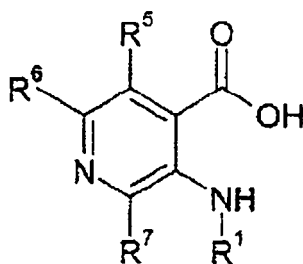
en la que R^x y R^1 a R^7 son tal como se ha definido anteriormente,

20 con disulfuro de carbono en presencia de una base, de manera preferible carbonato de cesio, seguido por hacer reaccionar el intermedio con un compuesto de Fórmula (IV)



en la que X representa un grupo saliente, tal como halógeno, de manera preferible yodo y bromo, y R^{2-3} es tal como se ha definido anteriormente.

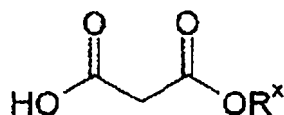
Se puede preparar un compuesto de Fórmula (III) convirtiendo en primer lugar un compuesto de Fórmula (V)



45 (V)

en la que R^1 y R^5 a R^7 son tal como se ha definido anteriormente,

50 en el cloruro de ácido, por ejemplo, mediante reacción con cloruro de oxalilo, seguida por reacción con un compuesto de Fórmula (VI)



60 (VI)

65 en la que R^x es tal como se ha definido anteriormente, en presencia de una base, de manera preferible *n*-BuLi.

De manera alternativa, se puede usar ácido 3-anilinoisonicotínico (preparado de acuerdo con J. Org. Chem. 14:97-101, 1949) en vez de un compuesto de Fórmula (V), para dar como resultado el sistema de anillo no sustituido, que se sustituye con sustituyentes R^5 , R^6 , y R^7 en una etapa posterior.

dores de la insulina que pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes cuando se administran con un compuesto de Fórmula (I) incluyen tiazolidinedionas y no tiazolidinedionas. Los compuestos que disminuyen la producción de glucosa hepática que pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes cuando se administran con un compuesto de la invención incluyen metformina, tal como Glucophage y Glucophage XR. Los secretagogos de la insulina que pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes cuando se administran con un compuesto de la invención incluyen fármacos sulfonilurea y no sulfonilurea: GLP-1, GIP, agonistas del receptor PAC/VPAC, secretina, nateglinida, meglitinida, repaglinida, glibenclamida, glimepirida, clorpropamida, y glipizida. GLP-1 incluye los derivados de GLP-1, con semividas más largas que el GLP-1 nativo, tales como ácidos grasos derivatizados de GLP-1 y exendina. En una forma de realización de la invención, los compuestos de la invención se usan en combinación con secretagogos de la insulina para aumentar la sensibilidad de las células β pancreáticas al secretagogo de la insulina.

Se pueden usar también los compuestos de la invención en combinación con fármacos antiobesidad. Los fármacos antiobesidad incluyen agonistas β -3, antagonistas CB-1, supresores del apetito, tales como, por ejemplo, sibutramina (Meridia), e inhibidores de la lipasa, tales como, por ejemplo, orlistat (Xenical).

Se pueden usar también los compuestos de la invención en combinación con fármacos comúnmente usados para tratar los trastornos de los lípidos en pacientes diabéticos. Dichos fármacos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ácido nicotínico, secuestrantes de los ácidos biliares, y derivados del ácido fíbrico. Se pueden usar también los compuestos de la invención en combinación con fármacos antihipertensivos, tales como, por ejemplo, β -bloqueantes e inhibidores ACE.

Se pueden administrar dichas coterapias en cualquier combinación de dos o más fármacos (*por ejemplo*, un compuesto de la invención en combinación con un sensibilizador de la insulina y un fármaco antiobesidad). Se pueden administrar dichas coterapias en forma de composiciones farmacéuticas, tal como se ha descrito anteriormente.

Términos

Tal como se usa en el presente documento, se definen a continuación diversos términos.

Cuando se introducen elementos de la presente invención o la(s) forma(s) de realización preferida(s), los artículos “un/a”, “unos/as”, “el/los”, y “dicho” se pretende que signifiquen que existen uno o más de los elementos. Los términos “que comprende”, “que incluye”, y “que tiene” se pretende que sean comprensivos y significa que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos relacionados

El término “sujeto” tal como se usa en el presente documento incluye mamíferos (*por ejemplo*, seres humanos y animales).

El término “tratamiento” incluye cualquier proceso, acción, aplicación, terapia, o similar, en el que se proporciona a un sujeto, que incluye un ser humano, ayuda médica, con el objeto de mejorar la dolencia del sujeto, de manera directa o indirecta, o retardando la progresión de una dolencia o trastorno en el sujeto.

El término “terapia de combinación” o “coterapia” significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una dolencia y/o trastorno diabético. Dicha administración abarca la coadministración de dos o más agentes terapéuticos de manera sustancialmente simultánea, tal como en una cápsula única que tiene una relación fija de ingredientes activos o en cápsulas múltiples, separadas, para cada agente inhibidor. De manera adicional, dicha administración abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico de manera secuencial.

La frase “terapéuticamente efectivo” significa la cantidad de cada agente administrado que conseguirá el objetivo de mejora de una dolencia diabética o la gravedad del trastorno, a la vez que se evita o minimizan los efectos secundarios adversos asociados con el tratamiento terapéutico dado.

El término “farmacéuticamente aceptable” significa que el artículo sujeto es apropiado para uso en un producto farmacéutico.

El término “profármaco” incluye un compuesto que es un precursor de fármaco que, tras la administración a un sujeto y la absorción subsiguiente, se convierte en una especie activa *in vivo*. La conversión al compuesto activo, la especie *in vivo*, se realiza típicamente mediante algún tipo de proceso, tal como una conversión metabólica. Un ejemplo de profármaco es una forma acilada del compuesto activo.

Evaluación de los compuestos

Se puede llevar a cabo la demostración de la actividad de los compuestos de la presente invención mediante ensayos *in vitro*, *ex vivo*, e *in vivo* que son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, para demostrar la eficacia de un agente farmacéutico para el tratamiento de la diabetes y los trastornos relacionados tal como el Síndrome S, alteración en la tolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa en ayunas, e hiperinsulinemia, se pueden usar los siguientes ensayos.

ES 2 274 268 T3

Preparación de pseudo islotes en placas con 96 pocillos

Se dividieron los páncreas de cuatro ratas Sprague Dawley en piezas pequeñas de aproximadamente 1 mm² o de tamaño más pequeño. Se enjuagó el tejido tres veces con tampón Hanks-Hepes (NaCl 127 mM, KCl 5,4 mM, Na₂HPO₄ 0,34 mM, KH₂PO₄ 4,4 mM, HEPES 20 mM (ácido 4-(2-Hidroxietil) piperazina-1-etanosulfónico), CaCl₂ 1,2 mM / glucosa 5 mM) y se digirió con colagenasa (Liberase, 0,25 mg/ml, Roche Diagnostic Corp., Indianápolis, IN) a 37°C en un baño de agua con agitador durante 10 minutos.

Se enjuagó tres veces el tejido pancreático digerido con 50 ml de tampón Hanks-Hepes para eliminar la colagenasa. A continuación se filtró el residuo del tejido a través de un filtro de 250 µm y se mezcló el filtrado con 16 mL de Ficoll al 27% (Sigma, San Luis, MO, USA) p/v en tampón Hanks-Hepes. A continuación se cargaron tres capas de Ficoll (23%, 20,5%, y 11%, de manera respectiva; 8 mL de cada concentración en la parte superior de la mezcla del tejido del islote con Ficoll al 27% para formar un gradiente.

Se centrifugó a continuación el gradiente de Ficoll a 1.600 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se concentraron los islotes pancreáticos en la interfase entre un 11% y un 20,5%, y entre un 20,5% y un 23% dependiendo del tamaño de los islotes. Se recolectaron los islotes procedentes de las dos interfases y se enjuagaron dos veces con tampón Hanks-Hepes libre de Ca⁺⁺. A continuación se suspendieron los islotes en 5 mL de tampón Hanks-Hepes libre de Ca⁺⁺ que contenía EDTA 1 mM y se incubaron durante 8 minutos a temperatura ambiente.

Se añadieron tripsina y ADNsa a la suspensión de islotes hasta una concentración final de 25 µg/mL y 2 µg/mL, de manera respectiva. Se incubó esta suspensión con agitación a 30°C durante 10 minutos. Se detuvo la digestión con tripsina añadiendo 40 mL de RPMI 1640 (GIBCO Life Technologies, Invitrogen, Carlsbad, CA) con FBS al 10%. A continuación se filtraron los islotes celulares digeridos con tripsina a través de un filtro de nylon de 63 µm (PGC Scientific, Frederick, MD) para eliminar los grupos de grandes células.

A continuación se lavaron los islotes celulares dispersos, se contaron usando el hemacitometro bajo el microscopio, y se sembraron en placas con 96 pocillos con fondo en V (2.500 células por pocillo). Se centrifugó a continuación la suspensión de islotes celulares dispersos a 1.000 rpm durante 5 minutos. Se retiró el tampón Hanks-Hepes y se sustituyó con 200 µL de medio RPMI 1640 que contenía FBS al 10%, Penicilina - Estreptomicina al 1%, y L-glutamina 2 mM. A continuación, se centrifugaron las placas con 96 pocillos a 1.000 rpm durante 5 minutos para recolectar los islotes celulares dispersos concentrados en el fondo en V de la placa formando pseudo islotes. Se cultivaron a continuación estos pseudo islotes durante la noche en una incubadora de cultivo celular a 37°C con CO₂ al 5%, y se usaron a continuación para los ensayos.

Incubación de pseudo islotes con células 3T3-L1

Se lavaron islotes celulares dispersos (preparados mediante el procedimiento descrito anteriormente) con medio RPMI 1640 regular con FBS al 10%, se contaron usando el hemacitometro bajo el microscopio, y se sembraron en placas con 96 pocillo de fondo en V con células 3T3-L1 (2.500 islotes celulares y 1.250 células 3T3-L1 por pocillo). A continuación se centrifugó la suspensión celular a 1.000 rpm durante 5 minutos para recolectar los islotes celulares dispersos concentrados en el fondo en V de la placa formando los pseudo islotes. A continuación se cocultivaron estos pseudo islotes con células 3T3-L1 durante la noche en una incubadora de cultivo celular a 37°C con CO₂ al 5%, y se usaron a continuación para los ensayos.

Congelación y descongelación de los pseudo islotes

Se contaron los islotes celulares dispersos (preparados mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1) tal como se ha descrito anteriormente y se diluyeron en medio RPMI 1640 regular con FBS al 10% y DMSO al 10% hasta una concentración de 2 x 10⁵ células por mL. Se transfirió una alícuota (1 mL) a un criotubo y se colocó el criotubo en un rack en un tanque de nitrógeno líquido en fase vapor antes de congelar en nitrógeno líquido.

Se descongelaron las células y a continuación se lavaron con medio regular y se sembraron en placas con 96 pocillos de fondo en V (5.000 células por pocillo). A continuación se centrifugaron las placas con 96 pocillos a 1.000 rpm durante 5 minutos para recolectar los islotes celulares dispersos concentrados en el fondo en V de la placa formando los pseudo islotes. A continuación se cultivaron estos pseudo islotes durante la noche en una incubadora de cultivo celular a 37°C con CO₂ al 5%, y se usaron a continuación para los ensayos.

Incubación estática de pseudo islotes para el ensayo de liberación de insulina

Se prepararon los pseudo islotes mediante el procedimiento descrito anteriormente. Tras una incubación durante la noche, se retiró el medio RPMI 1640 y se sustituyó por 100 µL de tampón Krebs-Ringer-Hepes (NaCl 115 mM, KCl 5,0 mM, NaHCO₃ 24 mM, CaCl₂ 2,2 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 20 mM, BSA al 0,25% (albúmina de suero bovino), Rojo Fenol al 0,002%, pH 7,35-7,40). A continuación se centrifugó la suspensión celular durante 5 minutos a 1.000 rpm para aglomerar los islotes celulares dispersos.

Se incubaron los pseudo islotes en placas con 96 pocillo en un baño de agua a 37°C gasificado de manera continua con O₂ al 95% / CO₂ al 5% para la preincubación durante 30 minutos. Se retiró el tampón de preincubación y se

ES 2 274 268 T3

sustituyó con 50 μL de tampón de incubación (tampón Krebs-Ringer-Hepes, pH 7,35-7,40) que contenía diversos sustratos de ensayo.

5 Se centrifugaron de nuevo las placas con 96 pocillos a 1.000 rpm durante 5 minutos para formar pseudo islotes. Se incubaron de manera estática estos pseudo islotes en placas con 96 pocillos en un baño de agua a 37°C gasificado de manera continua con O_2 al 95% / CO_2 al 5% durante 60 minutos. Se retiró el tampón de incubación (25 μL) tras los 60 minutos de incubación y se usó para un ensayo de contenido de insulina (ensayo ELISA, ALPCO, NH, USA).

Incubación estática de pseudo islotes para la biosíntesis de insulina

10 Se prepararon los pseudo islotes tal como se ha descrito anteriormente. Tras un cultivo durante la noche, se preincubaron los pseudo islotes en KRBH (tampón Krebs-Ringer-Hepes, NaCl 135 mM, KCl 3,6 mM, HEPES 10 mM, NaHCO_3 5 mM, NaH_2PO_4 0,5 mM, MgCl_2 0,5 mM, CaCl_2 1,5 mM, BSA al 0,1%) que contenía glucosa 3 mM durante 30 minutos a 37°C, y a continuación se incubaron durante 90 minutos a 37°C con los compuestos de ensayo y ^3H -Leucina 2 μM (100 μL) (Amersham, Piscataway, NJ). A continuación, se lavaron los pseudo islotes 3x con KRBH que contenía leucina 1 mM (Sigma, San Luis, MO), se lisaron en ácido acético 2 mM (100 μL), se sonicaron durante 15 segundos, y se neutralizaron con NaOH 10 N (20 μL). Se añadió HEPES (50 mM) que contenía Triton X-100 al 0,1% (Calbiochem, San Diego, CA) para llevar el volumen hasta 1 mL y se hicieron girar las muestras durante 10 minutos a 1750 x g. Se preincubó proteína A en Agarosa (50 μL por muestra) con anticuerpo de anti insulina (Linco, St. Charles, MO) (100 μL por muestra) durante 2 horas y se lavó dos veces. Se añadió la mezcla de perlas con anticuerpos (50 μL) a 750 μL de muestra y se incubó durante la noche a 4°C. Se lavaron los inmunoprecipitados 3x con HEPES (50 mM) que contenía Triton X-100 al 0,1%. A continuación se contaron las perlas en un contador por centelleo.

Incubación estática de pseudo islotes para la liberación de glucagón

25 Se prepararon los pseudo islotes tal como se ha descrito anteriormente. Tras una incubación durante la noche, se retiró el medio RPMI 1640 y se sustituyó por 100 μL de tampón Krebs-Ringer-Hepes (NaCl 115 mM, KCl 5,0 mM, NaHCO_3 24 mM, CaCl_2 2,2 mM, MgCl_2 1 mM, HEPES 20 mM, BSA al 0,25%, Rojo Fenol al 0,002%, pH 7,35-7,40). A continuación se centrifugó la suspensión celular durante 5 minutos a 1.000 rpm para aglomerar los islotes celulares dispersos.

30 Se incubaron los pseudo islotes en placas con 96 pocillos en un baño de agua a 37°C gasificado de manera continua con O_2 al 95% / CO_2 al 5% para la preincubación durante 30 minutos. Se retiró el tampón de preincubación y se sustituyó con 50 μL de tampón de incubación (tampón Krebs-Ringer-Hepes, pH 7,35-7,40) que contenía diversos compuestos de ensayo.

40 Se centrifugaron de nuevo las placas con 96 pocillos a 1.000 rpm durante 5 minutos para formar los pseudo islotes. Se incubaron estos pseudo islotes de manera estática en placas con 96 pocillos en un baño de agua a 37°C gasificado de manera continua con O_2 al 95% / CO_2 al 5% durante 60 minutos. Se recolectó el tampón de incubación (35 μL) tras los 60 minutos de incubación y se usó para un ensayo de contenido en glucagón (kit Glucagón RIA; Linco, St. Charles, MO).

Ensayo para identificar los compuestos insulínotropicos

45 Se prepararon los pseudo islotes tal como se ha descrito anteriormente. A continuación se lavaron los islotes celulares dispersos, se contaron usando un hemacitometro, y se sembraron en placas con 96 pocillos de fondo en V (2.500 células por pocillo) con 200 μL de medio RPMI 1640 que contenía FBS al 10%, Penicilina - Estreptomicina al 1%, y L-glutamina 2 mM. A continuación, se centrifugaron las placas con 96 pocillos a 1.000 rpm durante 5 minutos para recolectar los islotes celulares dispersos concentrados en el fondo en V de la placa formando pseudo islotes. A continuación se cultivaron estos pseudo islotes durante la noche en una incubadora de cultivo celular a 37°C con CO_2 al 5%.

55 Tras la incubación durante la noche, se retiró el medio RPMI 1640 y se sustituyó por 100 μL de tampón Krebs-Ringer-HEPES (NaCl 115 mM, KCl 5,0 mM, NaHCO_3 24 mM, CaCl_2 2,2 mM, MgCl_2 1 mM, HEPES 20 mM, BSA al 0,25%, Rojo fenol al 0,002%, pH 7,35-7,40) con glucosa 3 mM. A continuación se centrifugó la suspensión celular durante 5 minutos a 1.000 rpm para aglomerar los islotes celulares dispersos.

60 Se incubaron los pseudo islotes en placas con 96 pocillos en un baño de agua a 37°C gasificado de manera continua con O_2 al 95% / CO_2 al 5% para una preincubación de 30 minutos. Se retiró el tampón de preincubación y se sustituyó con 50 μL de tampón de incubación (tampón Krebs-Ringer-HEPES, pH 7,35-7,40) que contenía los compuestos de ensayo. Se centrifugaron de nuevo las placas con 96 pocillos a 1.000 rpm durante 5 minutos para formar pseudo islotes. Se incubaron a continuación de manera estática estos pseudo islotes en un baño de agua a 37°C gasificado de manera continua con O_2 al 95% / CO_2 al 5% durante 30 minutos. Se recolectó el tampón de incubación (25 μL) tras los 30 minutos de incubación y se usó para un ensayo del contenido de insulina.

65 Se pueden ensayar los compuestos de la presente invención *in vitro* para su capacidad de estimular la liberación de insulina sobre los niveles basales en los ensayos anteriores.

ES 2 274 268 T3

Se puede demostrar el efecto *in vivo* de los compuestos de acuerdo con la invención en los siguientes ensayos:

Se hizo ayunar ratas magras (Wistar, macho, 250 - 300 G) durante la noche y se dividieron en dos grupos: tratamiento del vehículo y el compuesto (8 ratas cada grupo). Se administró el vehículo o el compuesto mediante sonda intragástrica (1,5 mL/rata). Dos horas más tarde, se inyectó glucosa (30%, 2 g/kg de peso corporal) por vía intraperitoneal. Se recolectaron muestras de sangre de la cola a 0, 15, 30, y 60 minutos tras la inyección de glucosa para medir la glucosa en sangre usando un Glucometer (Bayer Diagnostics, Mishawaka, IN).

Composiciones farmacéuticas

Basándose en los anteriores ensayos, o en otros ensayos bien conocidos usados para determinar la eficacia del tratamiento de las dolencias identificadas anteriormente en mamíferos, y mediante la comparación de estos resultados con los resultados de los medicamentos conocidos que se usan para tratar estas dolencias, se puede determinar fácilmente la dosificación de los compuestos de esta invención para el tratamiento de cada indicación deseada. Puede variar de manera amplia la cantidad de ingrediente activo que se va a administrar en el tratamiento de una de estas dolencias de acuerdo con dichas consideraciones tales como la del compuesto concreto y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y sexo del paciente tratado, y la naturaleza y extensión de la dolencia tratada.

La cantidad de ingrediente activo que se va a administrar puede oscilar generalmente entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg, y de manera preferible entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día. Una dosificación unitaria puede contener entre aproximadamente 0,05 mg y aproximadamente 1500 mg de ingrediente activo, y se puede administrar una o más veces por día. La dosificación diaria para la administración mediante inyección, que incluye inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas, y parenterales, y el uso de las técnicas de infusión, puede estar entre aproximadamente 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. La concentración transdermal puede ser que requiera una dosis diaria de entre 0,01 y 200 mg/kg.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial específica y continuada para cada paciente, variará de acuerdo con la naturaleza y gravedad de la dolencia tal como lo determina el médico que la atiende, la actividad del compuesto específico empleado, la edad del paciente, la dieta del paciente, el tiempo de administración, la ruta de administración, la velocidad de excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos, y similares. Puede determinarse el modo deseado de tratamiento y el número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por aquellas personas expertas en la técnica usando tratamientos de ensayo convencionales.

Se pueden utilizar los compuestos de esta invención para conseguir el efecto farmacológico deseado mediante la administración a un paciente en necesidad del mismo de una composición farmacéutica formulada de manera apropiada. Un paciente, para el objetivo de esta invención, es un mamífero que incluye un ser humano, en necesidad de tratamiento de una dolencia o enfermedad concreta. Por tanto, la presente invención incluye las composiciones farmacéuticas que están comprendidas por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto identificado mediante los procedimientos descritos en el presente documento, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es cualquier vehículo que sea relativamente no tóxico e inócuo para un paciente a concentraciones consistentes con la actividad efectiva del ingrediente activo de tal manera que no se atribuye ningún efecto secundario al vehículo para no desvirtuar los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto es la cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la dolencia concreta que se está tratando. Se pueden administrar los compuestos identificados mediante los procedimientos descritos en el presente documento con un vehículo farmacéuticamente aceptable usando cualquier forma de unidad de dosificación convencional efectiva, que incluye, por ejemplo. Preparaciones para dosificación inmediata y temporal, oral, parenteral, tópica, o similares.

Para la administración oral, se pueden formular los compuestos en preparaciones sólidas o líquidas tales como, por ejemplo, cápsulas, píldoras, comprimidos, comprimidos gruesos, pastillas, pastillas para disolver, polvos, soluciones, suspensiones, o emulsiones, y se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica para la fabricación de las composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitaria sólidas pueden ser una cápsula que puede ser de tipo gelatina con envuelta dura o blanda, que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes, y rellenos inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio, y almidón de maíz.

En otra forma de realización, se pueden comprimir los compuestos de esta invención con bases de comprimidos convencionales tales como lactosa, sacarosa, y almidón de maíz en combinación con ligantes tales como acacia, almidón de maíz, o gelatina; agentes desintegrantes, que se pretende que ayuden a la rotura y disolución del comprimido tras la administración, tales como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz, y goma guar; lubricantes, que se pretende que mejoren el flujo de granulación del comprimido y eviten la adhesión del material del comprimido a las superficies de los troqueles y perforaciones del comprimido, por ejemplo, talco, ácido esteárico, o magnesio, calcio o estearato de zinc; tintes; agentes colorantes; y agentes aromatizantes que se pretende que mejoren las calidades estéticas de los comprimidos y los hagan más aceptables al paciente. Los excipientes adecuados para uso en las formas de dosificación líquidas orales incluyen diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, y polietilén alcoholes, bien con o sin la adición de un tensioactivo, agente suspensor, o agente emulsificante farmacéuticamente aceptable. Pueden estar presentes otros materiales diversos tales como recubrimientos o para modificar de

ES 2 274 268 T3

otra manera la forma física de la unidad de dosificación, Se pueden recubrir, por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas con goma laca, azúcar o ambas.

5 Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el ingrediente activo en premezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor, y uno o mas conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes adecuados se ejemplifican mediante aquellos ya mencionados anteriormente. Pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, aquellos agentes endulzantes, aromatizantes y colorantes descritos anteriormente.

10 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsificantes adecuados pueden ser (1) gomas que se producen de manera natural tales como goma acacia o goma tragacanto, (2) fosfátidos que se producen de manera natural tales como semillas de soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilén sorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes endulzantes y aromatizantes.

20 Se pueden formular las suspensiones oleaginosas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal tal como por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo, o aceite de coco; o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleaginosas, pueden contener, un agente espesante tal como, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura, o alcohol cetílico. Las suspensiones pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes; y uno o más agentes endulzantes tales como sacarosa o sacarina.

25 Se pueden formular jarabes y elixires con agentes endulzantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilén glicol, sorbitol, o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un emoliente, y un conservante, agentes aromatizantes y colorantes.

30 Se pueden administrar también los compuestos de esta invención por vía parenteral, esto es, por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intraperitoneal, como dosificaciones inyectables del compuesto en un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionados; un alcohol tal como etanol, isopropanol, o alcohol hexadecílico; glicoles tales como propilén glicol o polietilén glicol; glicerol cetales tales como 2,2 dimetil-1,1-dioxolano-4-metanol, éteres tales como poli(etilenglicol) 400; un aceite; un ácido graso; un éster de ácido graso o glicérido; o un glicérido de ácido graso acetilado con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como un jabón o un detergente, un agente suspensor tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o carboximetilcelulosa, o un agente emulsificante y otros adyuvantes farmacéuticos.

40 Ilustrativos de los aceites que se pueden usar en las formulaciones parenterales de esta invención son aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal, o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semillas de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina, y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, y ácido isoesteárico. Los ésteres de ácido graso adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen sales de metales alcalinos, amonio, y trietanolamina y los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio, y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, alquilo, arilo, y sulfonatos de olefina, alquilo, olefina, éter, y monoglicérido sulfatos, y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, y copolímeros de polioxietilénpolipropileno; y detergentes anfóteros, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como las mezclas.

50 Las composiciones parenterales de esta invención pueden contener normalmente entre aproximadamente un 0,5% y aproximadamente un 25% en peso del ingrediente activo en solución. Se pueden usar también de manera ventajosa conservantes y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el lugar de la inyección, dichas composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tiene un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) de entre aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en dicha formulación varía entre aproximadamente un 5% y aproximadamente un 15% en peso. El tensioactivo puede ser un componente único que tiene el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tengan el HLB deseado.

60 Ilustrativos de los tensioactivos usados en las formulaciones parenterales son la clase de los ésteres de ácidos grasos de polietilén sorbitán, monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formada por la condensación de óxido de propileno con propilén glicol.

65 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Se pueden formular dichas suspensiones de acuerdo con procedimientos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes adecuados tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia, agentes dispersantes o humectantes que pueden ser fosfátidos que se producen de manera natural tales como lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de óxido de etileno con

un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilénoxicetanol, un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol tal como monooleato de polioxietilén sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilén sorbitán.

5

La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico. Los diluyentes y solventes que se pueden emplear son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, y solución de cloruro de sodio isotónico. De manera adicional, se emplean convencionalmente como solventes o medio de suspensión aceites fijos estériles. Para este objetivo, se puede emplear cualquier aceite fijo, insípido, que incluya mono o diglicéridos sintéticos.. de manera adicional, se pueden usar ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de los inyectables.

10

Se puede administrar también una composición de la invención en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Se pueden preparar estas composiciones mezclando el fármaco con un excipiente no irritativo adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y que fundirá por tanto en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilén glicol.

15

Otra formulación empleada en los procedimientos de la presente invención emplea dispositivos de dosificación transdermal ("parches"). Se pueden usar dichos parches transdermales para proporcionar la infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. Se conoce bien en la técnica la construcción y uso de parches transdermales para la dosificación de los agentes farmacéuticos (véase, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos nº 5.023.252, incorporada en el presente documento como referencia). Se pueden construir dichos parches para la infusión continua, pulsátil, o de dosificación a demanda de los agentes farmacéuticos.

20

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente mediante un dispositivo de dosificación mecánica. Se conoce bien en la técnica la construcción y uso de los dispositivos de dosificación mecánica para la dosificación de los agentes farmacéuticos. Por ejemplo, las técnicas dirigidas a la administración de un fármaco de manera directa en el cerebro, implican usualmente la colocación de un catéter dosificador del fármaco en el sistema ventricular del paciente para derivar la barrera hematoencefálica. Se describe en la Patente de los Estados Unidos Nº 5.011.472, incorporada en el presente documento como referencia, uno de dichos sistemas de dosificación implantables, usado para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo.

25

30

Las composiciones de la invención pueden contener también otros ingredientes de composición convencionales farmacéuticamente aceptables, denominados de manera general como vehículos o diluyentes, como necesarios o deseados. Se puede preservar cualquiera de las composiciones de esta invención mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico o mediante otros conservantes adecuados. Se pueden utilizar procedimientos apropiados para preparar dichas composiciones en las formas de dosificación apropiadas.

35

Los ingredientes farmacéuticos comúnmente usados que se pueden usar como apropiados para formular la composición para su pretendida ruta de administración incluyen: agentes acidificantes, por ejemplo, pero sin limitarse a, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico; y agentes alcalinizantes tales como, pero sin limitarse a, solución de amonio, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, y trolamina.

40

Otros ingredientes farmacéuticos incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, adsorbentes (por ejemplo, celulosa en polvo y carbón activo), propelentes de aerosol (por ejemplo, dióxido de carbono, CCl₂F₂, F₂CIC-CCIF₂ y CClF₃); agentes de desplazamiento del aire (por ejemplo, nitrógeno y argón); conservantes antifúngicos (por ejemplo, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio); conservantes antimicrobianos (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y trimerosal); antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de sodio formaldehído, metabisulfito de sodio); materiales ligantes (por ejemplo, polímeros en bloque, caucho natural y sintético, poliácridatos, poliuretanos, siliconas y copolímeros de estireno-butadieno); agentes tamponantes (por ejemplo, metafosfato de potasio, fosfato de potasio monobásico, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de sodio dihidrato); agentes de transporte (por ejemplo, jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección de cloruro de sodio bacteriostático y agua bacteriostática para inyección); agentes quelantes (por ejemplo, edetato disódico y ácido edético); colorantes (por ejemplo, FD&C Rojo Nº 3, FD&C Rojo Nº 20, FD&C Amarillo Nº 6, FD&C Azul Nº 2, D&C Verde Nº 5, D&C naranja Nº 5, D&C Rojo Nº 8, caramelo y óxido férrico rojo); agentes clarificantes (por ejemplo, bentonita); agentes emulsificantes (pero sin limitarse a, acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de gliceril, lecitina, monooleato de sorbitán, estearato de polietileno 50); agentes encapsulantes (por ejemplo, gelatina y acetato de etilato de celulosa); aromatizantes (por ejemplo, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta piperita y vainillina); humectantes (por ejemplo, glicerina, propilén glicol y sorbitol); agentes de levigación (por ejemplo, aceite mineral y glicerina); aceites (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal); bases de pomadas (por ejemplo, lanolina, pomada hidrófila, pomada de polietilén glicol, vaselina, vaselina hidrófila, pomada blanca, pomada amarilla, y pomada de agua de rosas); mejoradores de la penetración (dosificación transdermal) (por ejemplo, monohidroxi o polihidroxi alcoholes, alcoholes grasos

65

saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, fosfatidil derivados, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas); plastificantes (por ejemplo, dietil eftalato y glicerina); solventes (por ejemplo alcohol, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, glicerina, alcohol isopropílico, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación); agentes de endurecimiento (por ejemplo, alcohol cetílico, cera de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla); bases para supositorios (por ejemplo, manteca de cacao, y polietilén glicoles (mezclas)); tensioactivos (por ejemplo, cloruro de benzalconio, nonoxynol 10, ortoxynol 9, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio y monopalmitato de sorbitán); agentes suspensotes (por ejemplo, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y veegum); endulzantes, por ejemplo, aspartame, dextrosa, glicerina, manitol, propilén glicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa); antiadherentes para comprimidos (por ejemplo estearato de magnesio y talco); ligantes de comprimidos (por ejemplo, acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, povidona, y almidón pregelatinizado); diluyentes de comprimidos y cápsulas (por ejemplo, fosfato de calcio dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón); agentes de recubrimiento de comprimidos (por ejemplo, glucosa líquida, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato eftalato de celulosa y goma laca; excipientes de compresión dirigida al comprimido (por ejemplo, fosfato de calcio dibásico); desintegrantes para comprimidos (por ejemplo, ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, polacrílin potasio, alginato de sodio, almidón de glicolato de sodio y almidón); glidantes para comprimidos (por ejemplo sílice coloidal, almidón de maíz y talco)lubricantes para comprimidos (por ejemplo, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de zinc); opacificadores de comprimidos / cápsulas (por ejemplo, dióxido de titanio); agentes de pulido para comprimidos (por ejemplo, cera de carnauba, y cera blanca); agentes espesantes (por ejemplo, cera de abejas, alcohol cetílico y parafina); agentes de tonicidad (por ejemplo, dextrosa y cloruro de sodio); agentes de incremento de la viscosidad (por ejemplo, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, povidona, alginato de sodio y tragacanto), y agentes humectantes (por ejemplo, heptadecaetileno oxycetanol, y estearato de polioxi-etileno):

Se pueden administrar los compuestos identificados mediante los procedimientos descritos en el presente documento como el agente farmacéutico sólo o en combinación con uno o más de diferentes agentes farmacéuticos en los que la combinación no produce efectos adversos inaceptables. Por ejemplo, se pueden combinar los compuestos de esta invención con agentes antiobesidad conocidos, o con antidiabéticos conocidos u otras indicaciones, y similares, así como con premezclas y combinaciones de los mismos.

Se pueden utilizar también los compuestos identificados mediante los procedimientos descritos en el presente documento, en forma de base libre o en composiciones, en la investigación y diagnóstico, o como estándares de referencias analíticas, y similares. Por tanto, la presente invención incluye las composiciones que están comprendidas por un vehículo inerte y una cantidad efectiva de un compuesto identificado mediante los procedimientos descritos en el presente documento, o una sal o éster del mismo. Un vehículo inerte es cualquier material que no interactúa con el compuesto que transporta y que presta soporte, medio de transporte, volumen, material trazable, y similares al compuesto que se va a transportar. Una cantidad efectiva de un compuesto es la cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre el procedimiento concreto que se está llevando a cabo.

Se pueden preparar las formulaciones adecuadas para la administración subcutánea, intravenosa, intramuscular, y similares; los vehículos farmacéuticos adecuados; y las técnicas para la formulación y administración mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 20ª edición, 2000).

Se presentan los siguientes ejemplos para ilustrar la invención descrita en el presente documento, pero no se deberán interpretar como limitantes del alcance de la invención de ningún modo.

Formulación de cápsula

Se preparó una fórmula de cápsula a partir:

Compuesto de esta invención	40 mg
Almidón	109 mg
Estearato de magnesio	1 mg

Se mezclaron los componentes, se pasaron a través de un tamiz de malla apropiado, y se rellenaron en cápsulas de gelatina dura.

ES 2 274 268 T3

Formulación de comprimido

Se preparó un comprimido a partir:

5	Compuesto de esta invención	25 mg
	Celulosa, microcristalina	200 mg
	Dióxido de silicio coloidal	10 mg
	Ácido esteárico	5,0 mg

10

Se mezclaron y comprimieron Los ingredientes para formar comprimidos. Se pueden aplicar recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados para aumentar la palatabilidad, mejorar la elegancia y estabilidad o retrasar la absorción.

Solución estéril IV

15

Se fabrica una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de esta invención usando agua inyectable, estéril, y se ajusta el pH si es necesario. Se diluyó la solución para la administración de 1-2 mg/ml con dextrosa estéril al 5% y se administró como una infusión IV durante 60 minutos.

Suspensión intramuscular

20

Se preparó la siguiente suspensión intramuscular

25	Compuesto de esta invención	50 mg/ml
	Carboximetilcelulosa de sodio	5 mg/ml
	TWEEN 80	4 mg/ml
	Cloruro de sodio	9 mg/ml
	Alcohol bencílico	9 mg/ml

30

Se administró la solución por vía intramuscular

Cápsulas de envoltura dura

35

Se preparó un gran número de unidades de cápsula mediante el relleno de cápsulas estándar de galantita dura en do piezas cada una con 100 mg de ingrediente activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina blanda

40

Se preparó una mezcla del ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semillas de algodón o aceite de oliva y se inyectó por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida para formar cápsulas de gelatina blanda que contenían 100 mg del ingrediente activo. Se lavaron y secaron las cápsulas. Se puede disolver el ingrediente activo en una mezcla de polietilén glicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla de medicina soluble en agua.

45

Comprimidos / cápsulas de liberación inmediata

50

Estos son formas de dosificación oral sólida fabricadas mediante procesos nuevos y convencionales. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para la disolución inmediata y la liberación de la medicación. El ingrediente activo se mezcla en un líquido que contiene ingredientes tales como azúcar, gelatina, pectina y endulzantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos sólidos o cápsulas mediante criocongelación y técnicas de extracción en estado sólido. Se pueden comprimir los compuestos del fármaco con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoplásticos o componentes efervescentes para producir matrices porosas que se pretenden para la liberación inmediata, sin necesidad de agua.

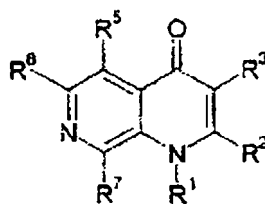
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



(I)

en la que

R^1 es alquilo de 1-6 átomos de carbono, en el que dicho alquilo se puede sustituir de manera opcional con fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, o cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dicho fenilo, heteroarilo y cicloalquilo se pueden sustituir con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, alquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono,

o

R^1 se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, y cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dichos fenilo, heteroarilo, y cicloalquilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, hidroxilo, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;

R^2 es $-NR^{2-1}R^{2-2}$ o $-SR^{2-3}$;

R^{2-1} es alquilo de 1-6 átomos de carbono, en el que dicho alquilo se puede sustituir de manera opcional con fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, o cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dichos fenilo, heteroarilo, y cicloalquilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono,

o

R^{2-1} se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, y cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dichos fenilo, heteroarilo, y cicloalquilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;

R^{2-2} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo de 1-6 átomos de carbono,

o

R^{2-1} y R^{2-2} junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un heterocicloalquilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el que dicho heterocicloalquilo se puede sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;

R^{2-3} es alquilo de 1-6 átomos de carbono, en el que dicho alquilo se puede sustituir de manera opcional con fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, o cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dichos fenilo, heteroarilo, y cicloalquilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono,

o

ES 2 274 268 T3

- 5 R^{2-3} se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, y cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dichos fenilo, heteroarilo, y cicloalquilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcóxido de 1-3 átomos de carbono;
- R^3 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, y alquilo de 1-6 átomos de carbono;
- 10 R^5 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, $-OR^{5-1}$ y $-NR^{5-2}R^{5-3}$,
- o
- 15 R^5 se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, heterocicloalquilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, y cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono seleccionados entre N, O, y S, y cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dicho fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, y cicloalquilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcóxido de 1-4 átomos de carbono;
- 20 R^{5-1} se selecciona entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, fenilo, y heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el que dichos fenilo y heteroarilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcóxido de 1-4 átomos de carbono;
- 25 R^{5-2} se selecciona entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, fenilo, y heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el que dichos fenilo y heteroarilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcóxido de 1-4 átomos de carbono;
- 30 R^{5-3} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo de 1-6 átomos de carbono;
- 35 R^6 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, $-OR^{6-1}$, y $-NR^{6-2}R^{6-3}$,
- 40 o
- 45 R^6 se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, heterocicloalquilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, y cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dicho fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, y cicloalquilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcóxido de 1-4 átomos de carbono;
- 50 R^{6-1} se selecciona entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, fenilo, y heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el que dichos fenilo y heteroarilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcóxido de 1-4 átomos de carbono;
- 55 R^{6-2} se selecciona entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, fenilo, y heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el que dichos fenilo y heteroarilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcóxido de 1-4 átomos de carbono;
- 60 R^{6-3} se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo de 1-6 átomos de carbono;
- 65 R^7 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, $-OR^{7-1}$, y $NR^{7-2}R^{7-3}$,

ES 2 274 268 T3

o

R⁷ se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, heterocicloalquilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, y cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dicho fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, y cicloalquilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;

R⁷⁻¹ se selecciona entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, fenilo, y heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el que dichos fenilo y heteroarilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;

R⁷⁻² se selecciona entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, fenilo, y heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el que dichos fenilo y heteroarilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;

R⁷⁻³ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo de 1-6 átomos de carbono;

y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

en el que

R¹ se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, y cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dichos fenilo, heteroarilo, y cicloalquilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, hidroxilo y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;

R² es -NR²⁻¹R²⁻²;

R²⁻¹ es alquilo de 1-6 átomos de carbono, en el dicho alquilo se puede sustituir de manera opcional con fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, o cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dichos fenilo, heteroarilo, y cicloalquilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono,

o

R²⁻¹ se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, y cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dichos fenilo, heteroarilo, y cicloalquilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono,

R²⁻² se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo de 1-6 átomos de carbono,

o

R²⁻¹ y R²⁻² junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados, forman un heterocicloalquilo, en el que dicho heterocicloalquilo se puede sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;

R³ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, y alquilo de 1-6 átomos de carbono;

R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, -OR⁵⁻¹, y NR⁵⁻²R⁵⁻³,

ES 2 274 268 T3

o

5 R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, heterocicloalquilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, y cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dicho fenilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y cicloalquilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;

10 R⁵⁻¹ se selecciona entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono;

15 R⁵⁻² se selecciona entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, y cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono;

15 R⁵⁻³ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo de 1-6 átomos de carbono;

20 R⁶ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, y -OR⁶⁻¹;

25 R⁶⁻¹ se selecciona entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, fenilo, y heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el que dichos fenilo y heteroarilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;

30 R⁷ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, y -OR⁷⁻¹;

35 R⁷⁻¹ se selecciona entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, fenilo, y heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el que dichos fenilo y heteroarilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;

y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

en el que

45 R¹ se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo en el que dicho fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, hidroxilo, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;

50 R² es -NR²⁻¹R²⁻²;

55 R²⁻¹ se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, en el que dicho fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;

60 R²⁻² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno;

65 R⁵ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, nitro, nitrilo, halógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, trifluorometilo y -OR⁵⁻¹.

o

ES 2 274 268 T3

5 R^5 se selecciona entre el grupo constituido por morfolino, piperazino, piperidino, pirrolidino, fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, en el que dicho morfolino, piperazino, piperidino, pirrolidino, fenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono;

10 R^{5-1} se selecciona entre el grupo constituido por alquilo de 1-6 átomos de carbono, haloalquilo de 1-6 átomos de carbono, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^6 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, nitro, nitrilo, halógeno, alquilo de 1-6 átomos de carbono, y haloalquilo de 1-6 átomos de carbono;

15 R^7 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, nitro, nitrilo, halógeno, hidroxilo, amino, alquilo de 1-6 átomos de carbono, y haloalquilo de 1-6 átomos de carbono;

y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

en el que

25 R^1 es fenilo, en el que dicho fenilo se puede sustituir de manera opcional con hasta 1 o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, flúor, cloro, metilo, etilo, propilo, butilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxilo, y etoxilo;

R^2 es $-NR^{2-1}R^{2-2}$;

30 R^{2-1} es fenilo en el que dicho fenilo se puede sustituir de manera opcional con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, flúor, cloro, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, trifluorometilo, metoxilo, y etoxilo;

35 R^{2-2} es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno;

40 R^5 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, nitro, nitrilo, halógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, trifluorometilo, y $-OR^{5-1}$,

o

45 R^5 se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo, en el que dicho fenilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo se pueden sustituir de manera opcional con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, flúor, cloro, hidroxilo, metilo, etilo, propilo, butilo, trifluorometilo, metoxilo, y etoxilo;

50 R^{5-1} se selecciona entre el grupo constituido por metilo, etilo, propilo, butilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo;

R^6 se selecciona entre hidrógeno y metilo;

R^7 se selecciona entre hidrógeno y metilo;

55 y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,

en el que

60 R^1 se selecciona entre el grupo constituido por fenilo, heteroarilo de 3-5 átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, y cicloalquilo de 3-8 átomos de carbono, en el que dichos fenilo, heteroarilo, y cicloalquilo se pueden sustituir de manera opcional con hasta 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo constituido por nitro, nitrilo, halógeno, alquilo de 1-4 átomos de carbono, haloalquilo de 1-4 átomos de carbono, hidroxilo y alcoxilo de 1-4 átomos de carbono; y

65 R^2 es $-NR^{2-1}R^{2-2}$ o $-SR^{2-3}$, en el que R^{2-1} , R^{2-2} y R^{2-3} son como se han definido en la reivindicación 1.

ES 2 274 268 T3

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes terapéuticos.

10 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que dicho agente farmacéutico se selecciona entre el grupo constituido por agonistas PPAR, fármacos de sulfonilurea, secretagogos no sulfonilurea, inhibidores de la α -glucosidasa, sensibilizadores de la insulina, secretagogos de la insulina, compuestos que disminuyen la producción de glucosa hepática, insulina, agentes antiobesidad, inhibidores de la HMG CoA reductasa, ácido nicotínico, secuestrantes de los ácidos biliares, derivados del ácido fibrótico y agentes antihipertensivos.

15 9. Una composición que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo inerte.

20 10. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes.

11. El uso de la reivindicación 10, en el que dicha diabetes se selecciona entre el grupo constituido por diabetes Tipo 1, diabetes Tipo 2, diabetes juvenil con debut en la madurez, diabetes latente autoinmune en el adulto, y diabetes gestacional.

25 12. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del Síndrome X.

30 13. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la diabetes.

14. El uso de la reivindicación 13, en el que dichas enfermedades relacionadas con la diabetes se seleccionan entre el grupo constituido por hiperglicemia, hiperinsulinemia, alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa en ayunas, dislipidemia, hipertrigliceridemia, y resistencia a la insulina.

35 15. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con uno o más agentes farmacéuticos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes.

40 16. El uso de la reivindicación 15, en el que dicho agente farmacéutico se selecciona entre el grupo constituido por agonistas PPAR, fármacos de sulfonilurea, secretagogos no sulfonilurea, inhibidores de la α -glucosidasa, sensibilizadores de la insulina, secretagogos de la insulina, compuestos que disminuyen la producción de glucosa hepática, insulina y agentes antiobesidad.

45 17. El uso de la reivindicación 16, en el que dicha diabetes se selecciona entre el grupo constituido por diabetes Tipo 1, diabetes Tipo 2, diabetes juvenil con debut en la madurez, diabetes latente autoinmune en el adulto, y diabetes gestacional.

18. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con uno o más agentes farmacéuticos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del Síndrome X.

50 19. El uso de la reivindicación 18, en el que dicho agente farmacéutico se selecciona entre el grupo constituido por agonistas PPAR, fármacos de sulfonilurea, secretagogos no sulfonilurea, inhibidores de la α -glucosidasa, sensibilizadores de la insulina, secretagogos de la insulina, compuestos que disminuyen la producción de glucosa hepática, insulina y agentes antiobesidad.

55 20. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con uno o más agentes farmacéuticos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la diabetes.

60 21. El uso de la reivindicación 20, en el que dicho agente farmacéutico se selecciona entre el grupo constituido por agonistas PPAR, fármacos de sulfonilurea, secretagogos no sulfonilurea, inhibidores de la α -glucosidasa, sensibilizadores de la insulina, secretagogos de la insulina, compuestos que disminuyen la producción de glucosa hepática, insulina y agentes antiobesidad.

65 22. El uso de la reivindicación 21, en el que dichas enfermedades relacionadas con la diabetes se seleccionan entre el grupo constituido por hiperglicemia, hiperinsulinemia, alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa en ayunas, dislipidemia, hipertrigliceridemia, y resistencia a la insulina.

23. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con uno o más agentes seleccionados entre el grupo constituido por inhibidores de la HMG CoA reductasa, ácido nicotínico, secuestrantes de los ácidos biliares,

ES 2 274 268 T3

derivados del ácido fólico y agentes antihipertensivos, para tratar diabetes, Síndrome X, o enfermedades relacionadas con la diabetes.

24. El uso de la reivindicación 23, en el que dicha enfermedad relacionada con la diabetes se seleccionan entre el grupo constituido por hiperglicemia, hiperinsulinemia, alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa en ayunas, dislipidemia, hipertrigliceridemia, y resistencia a la insulina.

25. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 24, en las que el compuesto de la reivindicación 1 y los uno o más agentes farmacéuticos se administran en una formulación de dosificación farmacéutica única.

26. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de causas secundarias a la diabetes.

27. El uso de la reivindicación 26, en el que dichas causas secundarias a la diabetes. se seleccionan entre el grupo constituido por exceso de glucocorticoides, exceso de hormona del crecimiento, feocromocitoma, y diabetes inducida por fármacos.

28. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con uno o más agentes farmacéuticos para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir causas secundarias de la diabetes.

29. El uso de la reivindicación 28, en el que dicho agente farmacéutico se selecciona entre el grupo constituido por agonistas PPAR, fármacos de sulfonilurea, secretagogos no sulfonilurea, inhibidores de la α -glucosidasa, sensibilizadores de la insulina, secretagogos de la insulina, compuestos que disminuyen la producción de glucosa hepática, insulina y agentes antiobesidad.

30. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para incrementar la sensibilidad de las células pancreáticas a un secretagogo de la insulina.

31. El uso de la reivindicación 30, en el que dicho secretagogo de la insulina se selecciona entre el grupo constituido por GLP-1, GIP, agonistas del receptor PAC/VPAC, secretina, nateglinida, meglitinida, repaglinida, glibenclamida, glimepirida, clorpropamida, y glipizida.

32. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos.

33. Un medicamento que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y farmacéuticamente seguro.

34. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de la diabetes.

35. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 34 para el tratamiento o profilaxis de la diabetes.