



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 267 715**

51 Int. Cl.:

C07D 251/10 (2006.01)

C07D 251/52 (2006.01)

C07D 251/72 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

96 Número de solicitud europea: **01907700 .7**

96 Fecha de presentación : **25.01.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1250328**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.10.2002**

54 Título: **Derivados aminados de dihidro-1,3,5-triazina útiles en el tratamiento de patologías asociadas al síndrome de resistencia a la insulina.**

30 Prioridad: **26.01.2000 FR 00 00996**

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **16.03.2007**

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **10.06.2010**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **10.06.2010**

73 Titular/es: **MERCK SANTÉ**
37, rue Saint Romain
69008 Lyon, FR

72 Inventor/es: **Moinet, Gerard;**
Cravo, Daniel;
Doare, Liliane;
Kergoat, Micheline y
Mesangeau, Didier

74 Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

ES 2 267 715 T5

DESCRIPCIÓN

Derivados aminados de dihidro-1,3,5-triazina útiles en el tratamiento de patologías asociadas al síndrome de resistencia a la insulina.

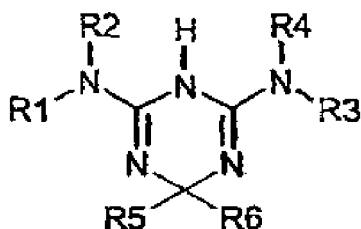
La presente invención se refiere a derivados aminados de dihidro-1,3,5-triazina útiles en el tratamiento de patologías asociadas al síndrome de resistencia a la insulina.

En las patentes JP-A-73 64 088 y JP-A-79 14 986 se han descrito derivados aminados de dihidro-1,3,5-triazina que tienen propiedades hipoglucemiantes.

También se han descrito compuestos de triazina en JP54014986, JP48064088, J. Med. Chem. 6,4,1963, 370-378, J. Het Chem. 30,4,1993, 849-853, US 3,287,366, J. Org. Chem. vol 21, nº 1, 1956, 1-13; J. Org. Chem. Vol. 21, 1956, 14-20; Journal für Praktische Chemie, 4. Reihe, 26 (5-6), 1964, 314-318; Eur. J. Med. Chem. 12(6), 1977, 495-500. En J. Org. Chem. 21, 1956, 1-13 se describe el compuesto (IIe) pero sin embargo no se refiere a la diabetes. En JP 48 064 088 no se describen específicamente compuestos según la fórmula general (I) de la reivindicación 1 adjunta.

La presente invención proporciona nuevos compuestos que presentan mejores propiedades.

Así, la presente invención tiene por objeto un compuesto de fórmula general (I):



en la que:

R1 y R2 se escogen independientemente entre los grupos:

- alquilo (C1-C20) sustituido o no por un halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), cicloalquilo (C3-C8),
- alquilenilo (C2-C20) sustituido o no por un halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5),
- alquino (C2-C20) sustituido o no por un halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5),
- cicloalquilo (C3-C8) sustituido o no por alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5),
- heterocicloalquilo (C3-C8) que tiene uno o varios heteroátomos escogidos entre N, O, S y sustituido o no por alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5),
- arilo(C6-C14)alquilo (C1-C20) sustituido o no por amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- arilo (C6-C14) sustituido o no por amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- heteroarilo (C1-C13) que tiene uno o varios heteroátomos escogidos entre N, O, S y sustituido o no por amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,

R3 y R4 representan un átomo de hidrógeno,

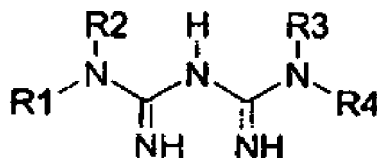
R5 y R6 se escogen independientemente entre los grupos:

- H,
- alquilo (C1-C20) sustituido o no por amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,

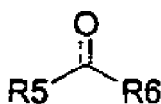
ES 2 267 715 T5

- alquileo (C2-C20) substituido o no por amino, hidroxi, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- 5 - alquino (C2-C20) substituido o no por amino, hidroxi, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- 10 - cicloalquilo (C3-C8) substituido o no por amino, hidroxi, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- 15 - heterocicloalquilo (C3-C8) que tiene uno o varios heteroátomos escogidos entre N, O, S y substituido o no por amino, hidroxi, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- arilo(C6-C14) substituido o no por amino, hidroxi, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- 20 - Aril (C6-C14) alquilo (C1-C5) substituido o no por amino, hidroxi, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- 25 R5 y R6 pueden formar junto con el átomo de carbono sobre el cual están unidos un ciclo de m eslabones (m comprendido entre 3 y 8) que comprende o no uno o varios heteroátomos escogidos entre N, O, S y que puede estar substituido por amino, hidroxi, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- 30 o pueden formar con el átomo de carbono un resto policíclico de C10-C30 substituido o no por amino, hidroxi, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- 35 el átomo de nitrógeno de un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo puede estar substituido por un grupo alquilo (C1-C5), cicloalquilo (C3-C8), arilo (C6-C14), arilo(C6-C14)alquilo(C1-C5) o acilo (C1-C6), así como las formas tautómeras, enantiómeros, diastereoisómeros y epímeros y las sales farmacéuticamente aceptables, excepto el compuesto en el cual R1 = fenilo, R2 = metilo, R3 = R4 = H y R5 = R6 = metilo.
- 40 Por ciclo de m eslabones formado por R5 y R6 se entiende en particular un ciclo saturado tal como un grupo ciclohexilo, piperidinilo o tetrahidropiraniilo.
- 45 Por grupo policíclico formado por R5 y R6 se entiende un grupo policíclico carbonado, eventualmente substituido y en particular con un resto de esteroide.
- Un grupo particular de compuestos de fórmula (I) es aquel en que R5 es hidrógeno.
- Otro grupo particular de compuestos de fórmula (I) es aquel en que R5 y R6 forman con el átomo de carbono al que están unidos un ciclo de m eslabones (m comprendido entre 3 y 8) que comprende o no uno o varios heteroátomos escogidos entre N, O, S y que puede estar substituido por uno o varios de los siguientes grupos: alquilo (C1-C5), amino, hidroxi, alquilamino(C1-C5), alcoxi(C1-C5), alquiltio(C1-C5), arilo(C6-C14), aril(C6-C14)-alcoxi(C1-C5), 50 O puede formar con el átomo de carbono un resto policíclico de C10-C30 substituido o no por amino, hidroxi, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo.
- 55 Otro grupo particular de compuestos de fórmula (I) es aquel en el que R5 y R6 se escogen independientemente entre los grupos:
 - alquilo (C1-C20) substituido o no por amino, hidroxi, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo.
- 60 Más particularmente, un grupo preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel en que R1 y R2 son un grupo alquilo, de manera ventajosa metilo.
- La invención se refiere igualmente a las formas tautómeras, a los enantiómeros, diastereoisómeros y epímeros de 65 los compuestos de fórmula general (I).
- Los compuestos de fórmula general (I) poseen átomos de nitrógeno básicos que pueden formar monosales o disales mediante ácidos orgánicos o minerales.

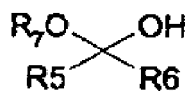
Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula general (II)



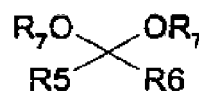
en la que R1, R2, R3 y R4 tienen el mismo significado definido anteriormente, con un compuesto de fórmula general (III), (IV) o (V):



(III)



(IV)



(V)

en las que R5 y R6 tienen el mismo significado definido anteriormente y R7 es un grupo metilo o etilo, en un solvente polar (por ejemplo etanol o dimetilformamida) en presencia de un ácido orgánico (por ejemplo ácido canfor-sulfónico) o mineral (por ejemplo ácido clorhídrico).

Los compuestos de fórmula general (II) son biguanidinas cuya síntesis es bien conocida por todos los expertos en la técnica. Citamos, por ejemplo, algunas publicaciones que describen la síntesis de dichos compuestos (FR 1537604, FR 2132396; K.H. Slotta and R.Tschesche, Ber., 1929(62b), 1398; S.L. Shapiro, V.A. Parrino, E. Rogow and L. Freedman, J. Org. Chem., 1959(81), 3725; S.L. Shapiro, V.A. Parrino and L. Freedman, J. Org. Chem., 1959(81), 3728; S.L. Shapiro, V.A. Parrino and L. Freedman, J. Org. Chem., 1959(81), 4636).

Los compuestos según la presente invención resultan útiles para el tratamiento de las patologías asociadas al síndrome de resistencia a la insulina (síndrome X). La insulinoresistencia se caracteriza por una reducción de la acción de la insulina (ver Presse Médicale, 1997, 26 (n°14), 671-677) y está implicada en un número importante de estados patológicos, tal como la diabetes, y más particularmente la diabetes no insulino dependiente (diabetes de tipo II o NIDDM), la dislipemia, la obesidad, la hipertensión arterial, así como ciertas complicaciones microvasculares y macrovasculares como la aterosclerosis, las retinopatías y las neuropatías.

Para este tema, se puede consultar, por ejemplo, Diabetes, vol. 37, 1988, 1595-1607; Journal of Diabetes and its complications, 1998, 12, 110-119 o Horm. Res., 1992, 38, 28-32.

Los compuestos de la invención presentan principalmente una fuerte actividad hipoglicémica.

Los compuestos según la presente invención también se pueden utilizar para tratar las complicaciones crónicas que se deben principalmente a la formación de "productos finales de glicosilación avanzada", llamados AGE's, producto de la reacción de glicoxidación entre la glucosa, sus derivados de oxidación y las funciones amino de las proteínas, por ejemplo, las reacciones de glicación del glioxal, llamadas reacción de Maillard.

En efecto, datos recientes de la bibliografía muestran claramente el impacto de los AGE's sobre las complicaciones renales (Nephrol. Dial. Transplant., 2000, 15 (Supl. 2), 7-11), sobre la aterosclerosis, la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas (Glycoconj. J., 1998, 15(10), 1039-42; Brain Res., 2001, 888(2), 256). La formación de AGE puede jugar también un papel importante en la patogénesis de la angiopatía, principalmente en las diabéticas, así como en la senilidad (J. Neuropathol. Exp. Neurol., 2000, 59(12), 1094).

La presente invención tiene también por objeto composiciones farmacéuticas que comprenden, a modo de principio activo, un compuesto según la invención.

Estas composiciones farmacéuticas están destinadas, en particular, a tratar la diabetes, las patologías debidas a la formación de AGE's, tales como, principalmente, las complicaciones renales, la aterosclerosis, la angiopatía, la enfermedad de Alzheimer, las enfermedades neurodegenerativas y la senilidad.

Los compuestos farmacéuticos según la invención pueden presentarse en formas destinadas a la administración por vía parenteral, oral, rectal, permucosa o percutánea.

Por tanto, se presentan bajo formas de soluciones o de suspensiones inyectables o frascos multidosis, en forma de comprimidos pelados o recubiertos, grageas, cápsulas, comprimidos, píldoras, sellos, polvo, supositorios o cápsulas rectales, soluciones o suspensiones para el uso percutáneo en un disolvente polar o para el uso permucoso.

Los excipientes apropiados para dichas administraciones son los derivados de la celulosa microcristalina, los carbonatos alcalinotérreos, el fosfato magnésico, los almidones, los almidones modificados y la lactosa para las formas sólidas.

Para el uso rectal, los excipientes preferidos son la manteca de cacao o los estearatos de polietilenglicol.

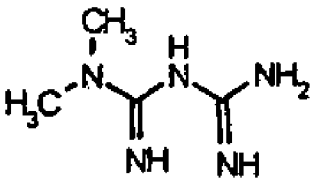
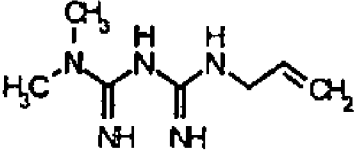
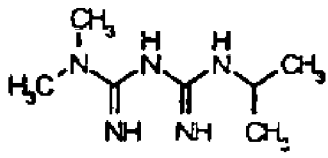
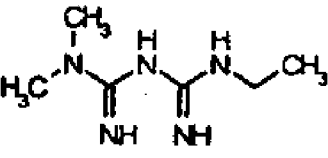
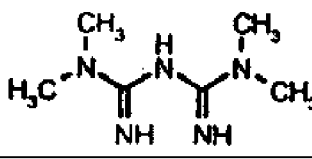
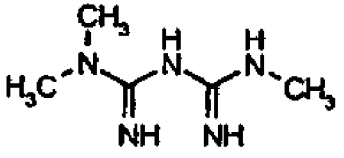
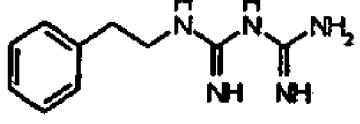
ES 2 267 715 T5

Para el uso parenteral, los vehículos más cómodamente usados son el agua, las soluciones acuosas, el suero fisiológico y las soluciones isotónicas.

La posología puede variar dentro de límites importantes (0,5 mg a 1000 mg) en función de la indicación terapéutica y de la vía de administración, así como de la edad y del peso del sujeto.

A modo de ejemplo, a continuación se indican algunas biguanidinas de fórmula II utilizadas en la síntesis de derivados de fórmula I.

TABLA I

	fórmula	sal	p.f. en °C (Köfler)
A		HCl	223-225
B	* 	HCl	176-178
C	* 	HCl	230-232
D	* 	HCl	210-212
E	* 	HCl	254-256
F	* 	HCl	158-160
G	* 	HCl	100-102
*Compuestos que no forman parte de la invención tal como se ha reivindicado.			

ES 2 267 715 T5

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de los compuestos de fórmula I.

Ejemplo 1

Síntesis del clorhidrato de la 2-amino-3,6-dihidro-4-dimetilamino-6-etil-1,3,5-triazina

A una solución del compuesto A (25,7 g, 0,155 mol) en 200 ml de DMF se le adiciona 23 ml de propionaldehído y 3,6 g de ácido canforsulfónico. Después de 2 horas de re-flujo se elimina el solvente al vacío y se añaden 100 ml de acetonitrilo. El sólido que se forma se escurre y se seca (21,9 g, 69%).

P.F. = 218-220°C

RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 1.10 (t, 3H); 1.80 (m, 2H); 3.20 (s, 6H); 4.83 (m, 1H); 7.57 (m, 2H); 8.65 (s, 1H); 8.90 (s, 1H)

RMN ¹³C (DMSO-d₆, 50 MHz): 6.41 (CH₃); 27.59 (CH₂); 35.64 (CH₃); 60.75 (CH); 155.01 (C=N); 156.67 (C=N).

Ejemplo 2

Síntesis del clorhidrato de la 2,4-bis-dimetilamino-3,6-dihidro-6-metil-1,3,5-triazina

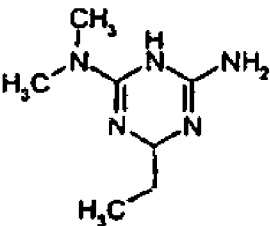
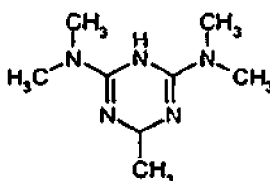
A una solución del compuesto E (41,10 g, 0,212 mol) en 200 ml de etanol absoluto se le añaden 61 ml de acetal y 5 g de ácido canforsulfónico. La mezcla se calienta a reflujo durante 72 horas y a continuación se concentra. El residuo crudo se tritura con acetonitrilo y el sólido formado se escurre y se recrystaliza en acetonitrilo. Se obtienen 24 g (51,5%) de un producto sólido.

F = 200-202°C

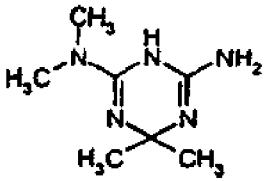
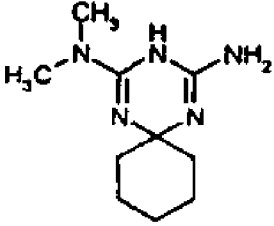
RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): 1.34 (d, 3H); 3.02 (s, 6H); 4.72 (m, 1 H); 4.83 (m, 1 H); 8.80 (s, 2H)

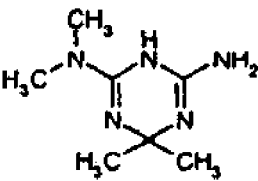
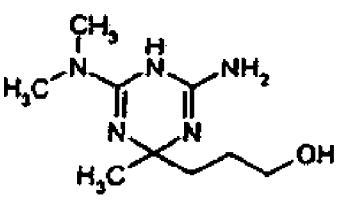
RMN ¹³C (DMSO-d₆, 50 MHz): 22.59 (CH₃); 37.76 (CH₃); 59.02 (CH); 156.35 (C=N)

Las características de estos compuestos y de otros compuestos de fórmula I se indican en la Tabla II siguiente:

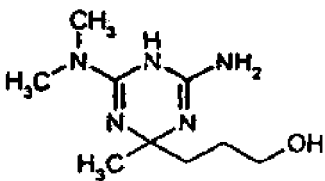
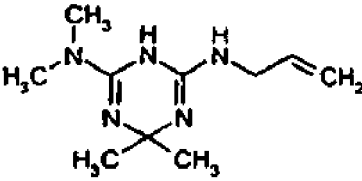
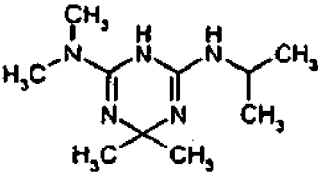
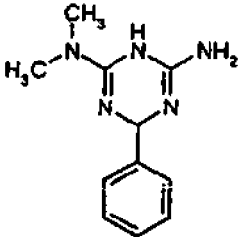
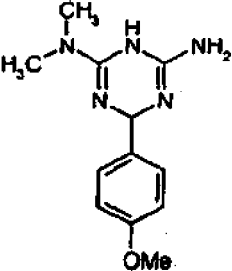
	fórmula	sal	p.f. en °C (Köfler)	RMN ¹³ C 50.32 MHz
1		HCl	218-220	DMSO-d ₆ 6.41, CH ₃ 27.59, CH ₂ 35.64, 2 CH ₃ 60.75, CH 155.01, 156.67, 2 Ccuaternario
2	* 	HCl	200-202	DMSO-d ₆ 22.58, 37.75, 5 CH ₃ 59.01, CH 156.34, 2 Ccuaternario

ES 2 267 715 T5

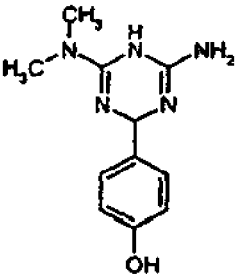
3			193-195	DMSO-d6 32.06, 37.40, 2 CH3 67.85, 158.16, 3 Ccuaternario
4		HCl	243-245	DMSO-d6 21.66, 25.19, 37.72, 3 CH2 37.89, 2 CH3 67.51, 156.83, 158.24, 3 Ccuaternario

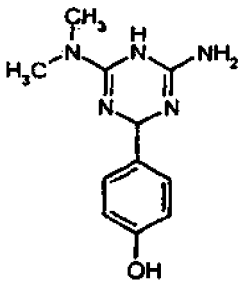
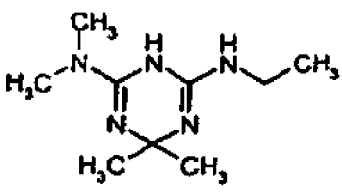
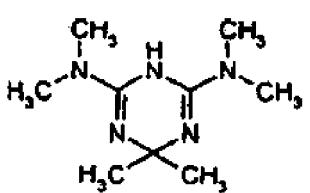
	fórmula	sal	p.f. en °C (Köfler)	RMN ¹³ C 50.32 MHz
5		metano sulfona to	174-176	DMSO-d6 34.31, 41.36, 44.79, 5 CH3 69.75, 160.30, 161.44, 3 Cquaternaire
6		HCl	138-140	DMSO-d6 28.04, CH2 30.84, 37.40, 3 CH3 42.06, 62.24, 2 CH2 70.00, 158.24, 158.69, 3 Cquaternaire

ES 2 267 715 T5

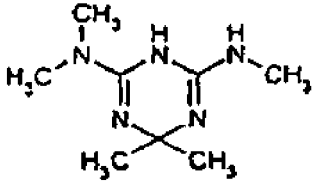
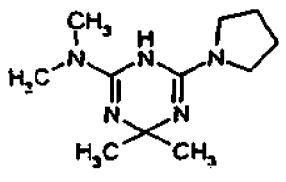
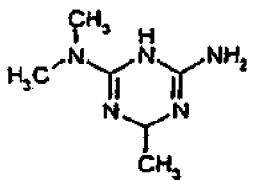
7		HCl	150-152	DMSO-d6 27.39, CH2 28.78, 39.14, 3 CH3 40.21, 61.30, 2 CH2 68.46, 156.48, 157.84, 3 Cquaternaire
8	* 	HCl	124-126	DMSO 28.95, 38.65, 2 CH3 42.77, CH2 69.75, Cquaternaire 115.93, CH2 149.12, CH 155.70, 156.16, 2 Cquaternaire
9	* 	HCl	149-151	DMSO-d6 26.20, 32.39, 40.73, 6 CH3 46.16, CH 60.09, 158.83, 159.14, 3 Ccuaternario
10		HCl	239-241	DMSO-d6 37.78, 2 CH3 62.39, CH 126.66, 129.47, 5 CH 141.87, 156.52, 158.38, 3 Ccuaternario
11		HCl	221-223	DMSO-d6 37.23, 55.60, 3 CH3 61.88, CH 114.32, 127.66, 4 CH 133.17, 156.11, 157.86, 159.93, 4 Ccuaternario

ES 2 267 715 T5

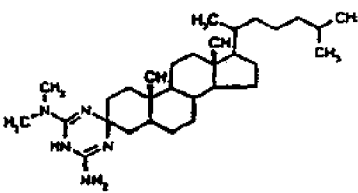
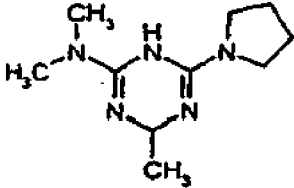
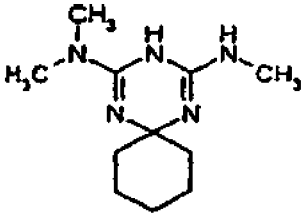
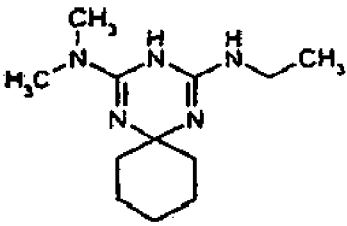
	fórmula	sal	p.f. en °C (Köfler)	RMN ¹³ C 50.32 MHz
12		HCl	251-253	DMSO-d6 37.75, 2 CH3 62.67, 116.16, 128.16, 5CH 131.72, 156.64, 158.31, 158.88, 4 Ccuaternario

13		HCl	>260	DMSO-d6 39.55, 39.71, 2 CH3 65.92, 117.71, 130.17, 5CH 131.72, 156.64, 158.31, 158.88, 4 Ccuaternario
14	* 	fumarato	172-174	15.48, 29.33, 3 CH3 35.68, CH2 37.43, 2 CH3 65.71, Ccuaternario 135.47, 2 CH 156.21, 156.63, 168.35, 4 Ccuaternario
15	* 	HCl	250-252	DMSO-d6 28.74, 37.38, 6 CH3 66.53, 155.28, 3 Ccuaternario

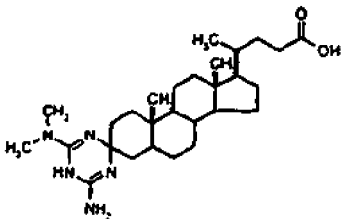
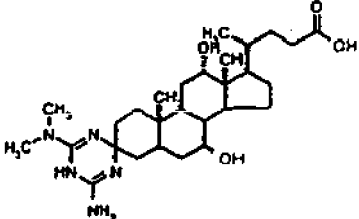
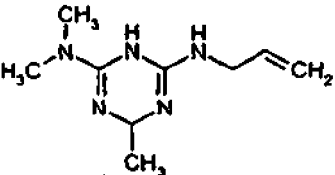
ES 2 267 715 T5

16	* 	HCl	183-185	DMSO-d6 32.62, 40.96, 5 CH3 69.37, 159.30, 160.19, 3 Ccuaternario
17	* 	HCl	>260	DMSO-d6 22.78, 2 CH3 28.96, 2 CH2 40.13, 2CH3 42.73, 2 CH2 65.63, 155.42, 155.71, 3 Ccuaternario
18		HCl	229-231	DMSO-d6 22.97, 37.76, 3 CH3 58.59, CH 57.85, 159.39, 2 Ccuaternario

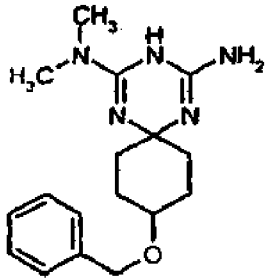
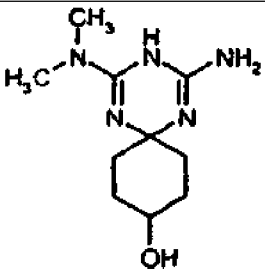
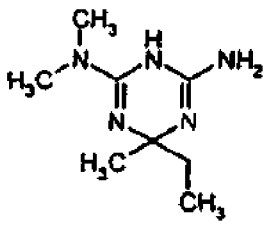
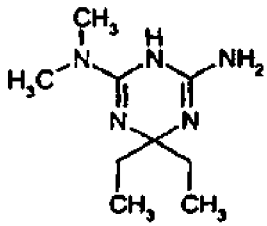
ES 2 267 715 T5

	fórmula	sal	p.f. en °C (Köfler)	RMN ¹³ C 50.32 MHz
19		HCl	>260	Spectre succinct DMSO-d6 69.06, 159.78, 161.17, 3 Ccuaternario
21	* 	carbonate	>140	DMSO-d6 20.51, CH3 24.73, 25.39, 2 CH2 39.98, 2 CH3 46.44, 47.91, 2 CH2 58.49, CH 154.58, 156.63, 160.61, 3 Ccuaternario
22	* 	HCl	>260	DMSO-d6 21.18, 24.68, 3 CH2 27.26, CH3 37.00, 2 CH2 37.37, 2 CH3 67.12, 155.89, 156.86, 3 Ccuaternario
23	* 	HCl	248-250	DMSO-d6 5.11, CH3 21.17, 24.70, 35.39, 37.04, 6 CH2 37.36, 2 CH3 67.09, 155.90, 156.21, 3 Ccuaternario

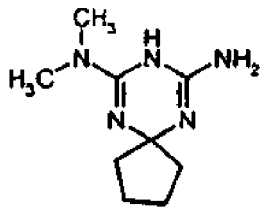
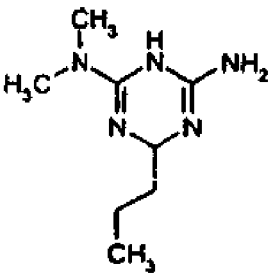
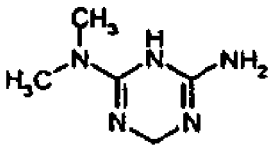
ES 2 267 715 T5

24		HCl	>260	Spectre succinct DMSO-d6 67.46, 68.80, 156.76, 157.47, 157.99, 159.14. 3 Ccuaternario 175.90, 176.11, COOH
25		HCl	>260	Spectre succinct DMSO-d6 64.87, 69.85, 2 CHOH 66.55, 154.91, 156.19, 3 Ccuaternario 173.75, COOH
26	* 	HCl	91-93	DMSO-d6 25.76, 37.28, 3 CH3 43.28, CH2 64.27, CH 115.21, CH2 137.55, CH 159.79, 160.77. 2 Ccuaternario

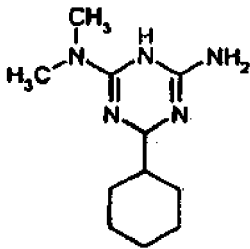
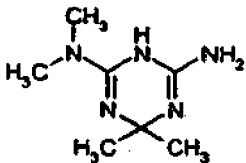
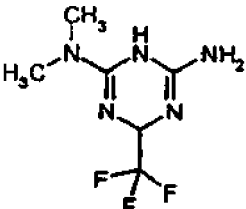
ES 2 267 715 T5

	fórmula	sal	p.f. en °C (Köfler)	RMN ¹³ C 50.32 MHz
27		HCl	>260	DMSO-d6 25.69, 27.25, 4 CH2 39.13, 2 CH3 67.25, Ccuaternario CH2 72.50, CH 128.17, 128.34, 129.07, 5CH 139.79, 156.81, 158.30, 3 70.01 Ccuaternario
28		HCl	>250	DMSO-d6 29.83, 34.4, 4 CH2 38.83, 2 CH3 66.17, CH 67.06, 156.25, 157.28, 3 Ccuaternario
29		carbonato	133-135	DMSO-d6 7.25, 26.81, 2 CH3 34.32, CH2 37.17, 2 CH3 68.59, 156.46, 157.71, 160.78, 4 C cuaternario
30		carbonato	140-144	8.68, 2CH3 34.54, 2 CH2 37.91, 2 CH3 74.98, 157.84, 159.14, 160.82, 4 Ccuaternario

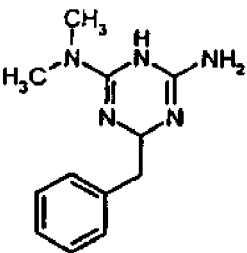
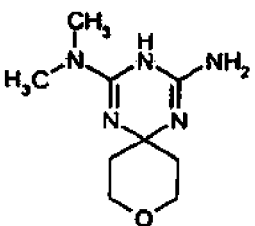
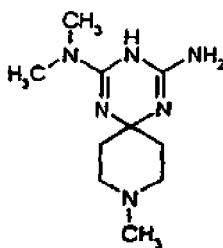
ES 2 267 715 T5

31		HCl	207-209	DMSO-d6 22.50, 2 CH2 38.00, 2 CH3 39.78, 2 CH2 75.51, 157.18, 158.37, 3 Ccuaternario
32		carbonato	Se descom- pone	DMSO-d6 14.55, CH3 17.20, CH2 37.45, 2 CH3 39.00, CH2 62.43, CH 157.52, 159.04, 160.65, 3 Ccuaternario
33		HCl	>260	D2O 37.90, 2 CH3 48.69, CH2 154.82, 156.33, 2 Ccuaternario

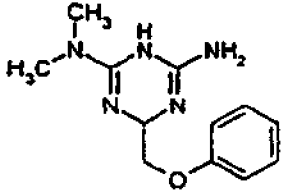
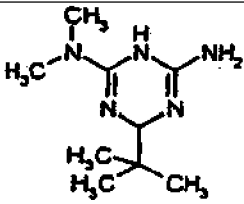
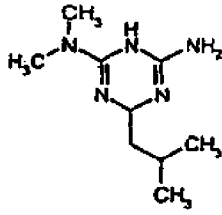
ES 2 267 715 T5

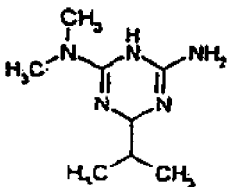
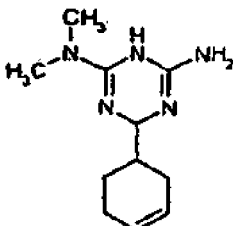
	fórmula	sal	p.f. en °C (Köfler)	RMN ¹³ C 50.32 MHz
34		Paratoluensul -fonato	201-203	DMSO-d6 21.65, CH3 25.95, 26.07, 26.58, 26.89, 27.50, 5 CH2 37.56, 2 CH3 44.74, 66.56, 126.32, 129.08, 6CH 138.99, 145.86, 158.18, 156.86, 4 Ccuaternario
35		HCl	157-159	DMSO-d6 29.10, 37.86, 4 CH3 65.90, 154.82, 156.33, 3 Ccuaternario
36		Paratoluensul -fonato	251-253	DMSO-d6 21.14, 37.26, 3CH3 114.80, 120.70, 126.41, 132.12, CF3 125.82, 128.54, 4CH 138.37, 145.49, 155.78, 157.18, 4 Ccuaternario

ES 2 267 715 T5

37		Paratoluensul -fonato	159-161	DMSO-d6 21.17, 36.95, 3 CH3 42.60, CH2 62.10, 126.86, 127.21, 128.55, 128.63, 130.32, 10 CH 135.14, 138.30, 145.67, 156.18, 157.44, 5 Ccuaternario
38		HCl	>260	DMSO-d6 37.41, 2 CH3 37.47, 62.73, 4 CH2 64.76, 156.35, 157.77, 3 Ccuaternario
39		HCl	>260	DMSO-d6 34.12, 2 CH2 38.63, 42.60, 3 CH3 48.72, 2 CH2 64.01, 156.11, 157.78, 3 Ccuaternario

ES 2 267 715 T5

	fórmula	sal	p.f. en °C (Köfler)	RMN ¹³ C 50.32 MHz
41		Paratoluensul -fonato	194-196	DMSO-d6 21.17, 37.03, 3 CH3 60.37, CH 70.05, CH2 115.08, 121.60, 125.84, 128-54, 129.95, 10 CH 138.28, 145.64, 156.40, 157.70, 158.45, 5 Ccuaternario
42		HCl	>260	DMSO-d6 24.12, 37.15, 5 CH3 39.90, Ccuaternaire 68.39, CH 156.57, 158.10, 2 Ccuaternario
43		HCl	Se descompo ne	DMSO-d6 22.95, 23.05, 2 CH3 25.87, CH 36.94, 2 CH3 45.71, CH2 62.38, CH 157.15, 157.42, 158.34, 3 Ccuaternario

44		HCl	213-215	DMSO-d6 15.99, 17.12, 2 CH3 34.57, CH 37.17, 2 CH3 65.68, CH 156.45, 158.12, 2 Ccuaternario
45		Paratoluensulfonato	217-219	DMSO-d6 21.17, CH3 22.53, 24.48, 25.30, 3 CH2 37.20, 2 CH3 40.07, 64.37, 2 CH 125.68, 125.83, 127.19, 128.61, 6 CH 138.53, 145.24, 156.06, 157.36, 4 Ccuaternario
*Compuestos que no forman parte de la invención tal como se ha reivindicado				

A continuación se indican los resultados de los estudios farmacológicos.

Estudio de la actividad antidiabética en la rata *nostz*

Se ha determinado la actividad antidiabética de los compuestos de fórmula (I) por vía oral en un modelo experimental de diabetes no insulino dependiente, inducida en la rata por la Streptozotocina.

El modelo de diabetes, no insulino dependiente, se obtiene en la rata por medio de una inyección neonatal (el día del nacimiento) de streptozotocina.

Las ratas diabéticas utilizadas tienen una edad de 8 semanas. La estabulación de los animales se realiza, desde el día de su nacimiento hasta el día del experimento, en un estabulario a temperatura regulada de 21 a 22°C y sometido a un ciclo fijo de luz (de 7 a 19 h) y de oscuridad (de 19 a 7 h). Su alimentación consiste en un régimen de conservación, suministrándose el agua y el alimento "*ab libitum*", con la excepción del ayuno de 2 horas, previo a los ensayos, en que el alimento se retira (estado post absorción).

Las ratas se tratan por vía oral durante uno (J1) o cuatro (J4) días con el producto a ensayar. Dos horas antes de la primera administración del producto y 30 minutos después de la anestesia de los animales con Pentobarbital sódico (Nembutal®) se efectúa una extracción sanguínea de 300 µl en el extremo de la cola.

A modo de ejemplo, en la Tabla III se recogen los resultados obtenidos. Estos resultados muestran la eficacia de los compuestos de fórmula (I) para disminuir la glucemia en los animales diabéticos. Estos resultados se expresan en porcentajes de evolución de la glucemia a J1 y J4 (número de los días de tratamiento) con respecto a J0 (antes del tratamiento).

ES 2 267 715 T5

TABLA III

Compuestos	20 mg/kg/J		200 mg/kg/J	
	J1	J4	J1	J4
1	-7	-2	-13	-15
2*	-11	-10	-12	-12
3	-10	-8	-18	-22
4	0	-1	-20	-10
7	-8	-11	-10	-16
15*	-8	-9	-4	-5
17*	-12	-8	-8	-14
18	-6	-4	-29	-28
19	-10	-6	-4	-14

21*	-7	-2	-21	-24
22*	-23	-16	-13	0
25	-4	-11	-7	-6
26*	-6	-11	-14	-9
27	-14	-9	-12	-13
28	-4	-1	-4	-13
31	-5	-11	-3	-15
32	2	0	-22	-18

33	-7	-6	-9	-14
34	-5	-15	-6	-21
37	-7	-8	-10	-15
39	-6	-6	-4	-7
40	-8	-12	-18	-18
42	-5	-4	-26	-17
43	-4	-16	-12	-17
44	-7	-6	-22	-25

*Compuestos que no forman parte de la invención tal como se ha reivindicado

Estudio de la actividad antiglicación

Los compuestos (I) también son capaces de inhibir las reacciones llamadas de Maillard por “efecto de captación” sobre los derivados α -dicarbonílicos tales como el glioxal. Es el efecto antiglicación. Este efecto inhibidor de la reacción de Maillard por los compuestos según la invención se ha estudiado *in vitro* mediante dosificación de las cetaminas (“fructosaminas”) producidas durante la incubación de la albúmina con el metilglioxal en presencia o no de un compuesto de fórmula (I) según la invención.

Una solución de albúmina bovina de 6,6 mg/ml en tampón fosfato 0,2M pH 7,4 se incuba con metilglioxal 1mM en presencia o no de un compuesto según la invención, a una concentración de 10 mM. La incubación se lleva a cabo en condiciones estériles, a 37°C durante 6 horas. Al final del periodo de incubación, se mide la cantidad de cetaminas con un equipo de dosificación de fructosamina comercialmente disponible (kit “FRA”, referencia del producto: 0757055, productos Roche, S.A.) siguiendo las instrucciones del fabricante.

A modo de ejemplo, en la Tabla IV se reúnen los resultados obtenidos en estas condiciones experimentales: tasa de fructosamina después de la incubación de la albúmina con metilglioxal en presencia de los compuestos (I) según la invención, con respecto a las tasas de fructosa-mina cuando la albúmina se incuba con metilglioxal en ausencia de los compuestos (I) según la invención.

TABLA IV

Compuestos (I)	Disminución de la tasa de fructosamina (%)
1	62
10	80
11	89
12	90
13	95
18	69
33	79
34	64
36	66
37	65
40	66
43	68
45	67

Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante está prevista únicamente para ayudar al lector y no forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha puesto el máximo cuidado en su realización, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP declina cualquier responsabilidad al respecto.

Documentos de patente citados en la descripción

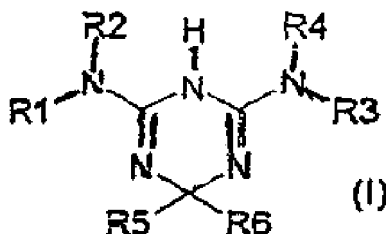
- JP 7364088 A [0002]
- US 3287366 A [0003]
- JP 7914986 A [0002]
- FR 1537604 [0016]
- JP 54014986 B [0003]
- FR 2132396, K. H. Slotta and R. Tschesche, Ber., [0016]
- JP 48064088 B [0003]

Documentos no procedentes de patentes citados en la descripción

- *J. Med. Chem.*, 06 Avril 1963, 370-378 [0003]
- 5 • *J. Het Chem.*, 30 Avril 1993, 849-853 [0003]
- *J. Org. Chem.*, 13 Janvier 1956, vol. 21 (1) [0003]
- *J. Org. Chem.*, 1956, vol. 21, 14-20 [0003]
- 10 • *Journal für Praktische Chemie*, 4. Reihe, 1964, vol. 26 (5-6), 314-318 [0003]
- Eur, *J. Med. Chem.*, 1977, vol. 12 (6), 495-500 [0003]
- 15 • *J. Org. Chem.*, 1956, vol. 21, 1-13 [0003]
- S. L. Shapiro; V. A. Parrino; E. Rogow; L. Freedman. *J. Org. Chem.*, 1959, vol. 81, 3725 [0016]
- S. L. Shapiro; V. A. Parrino; L. Freedman. *J. Org. Chem.*, 1959, vol. 81, 3728 [0016]
- 20 • S. L. Shapiro; V. A. Parrino; L. Freedman. *J. Org. Chem.*, 1959, vol. 81, 4636 [0016]
- *Presse Médicale*, 1997, vol. 26 (14), 671-677 [0017]
- 25 • *Diabètes*, 1988, vol. 37, 1595-1607 [0018]
- *Journal of Diabetes and its complications*, 1998, vol. 12, 110-119 [0018]
- *Horm. Res.*, 1992, vol. 38, 28-32 [0018]
- 30 • *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2000, vol. 15 (2), 7-11 [0021]
- *Glycoconj. J.*, 1998, vol. 15 (10), 1039-42 [0021]
- 35 • *Brain Res.*, 2001, vol. 888 (2), 256 [0021]
- *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2000, vol. 59 (12), 1094 [0021]

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I):



en la que:

R1 y R2 se escogen independientemente entre los grupos:

- alquilo (C1-C20) sustituido o no por un halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), cicloalquilo (C3-C8),
- alquileo (C2-C20) sustituido o no por un halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5),
- alquino (C2-C20) sustituido o no por un halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5),
- cicloalquilo (C3-C8) sustituido o no por alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5),
- heterocicloalquilo (C3-C8) que tiene uno o varios heteroátomos escogidos entre N, O, S y sustituido o no por alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5),
- aril(C6-C14)alquilo (C1-C20) sustituido o no por amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- arilo (C6-C14) sustituido o no por amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- heteroarilo (C1-C13) que tiene uno o varios heteroátomos escogidos entre N, O, S y sustituido o no por amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,

R3 y R4 representan un átomo de hidrógeno;

R5 y R6 se escogen independientemente entre los grupos:

- H,
- alquilo (C1-C20) sustituido o no por amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- alquileo (C2-C20) sustituido o no por amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- alquino (C2-C20) sustituido o no por amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,
- cicloalquilo (C3-C8) sustituido o no por amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,

ES 2 267 715 T5

- heterocicloalquilo (C3-C8) que tiene uno o varios heteroátomos escogidos entre N, O, S y substituido o no por amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,

- arilo(C6-C14) substituido o no por amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,

- aril (C6-C14) alquilo (C1-C5) substituido o no por amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,

R5 y R6 pueden formar junto con el átomo de carbono sobre el cual están unidos un ciclo de m eslabones (m comprendido entre 3 y 8) que comprende o no uno o varios heteroátomos escogidos entre N, O, S y que puede estar substituido por amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,

o pueden formar con el átomo de carbono un resto policíclico de C10-C30 substituido o no por amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,

y el átomo de nitrógeno de un grupo heterocicloalquilo o heteroarilo puede estar substituido por un grupo alquilo (C1-C5), cicloalquilo (C3-C8), arilo (C6-C14), aril (C6-C14)alquilo(C1-C5) o acilo (C1-C6),

así como las formas tautómeras, enantiómeros, diastereoisómeros y epímeros y las sales farmacéuticamente aceptables, excepto el compuesto en el cual R1 = fenilo, R2 = metilo, R3 = R4 = H y R5 = R6 = metilo.

2. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R5 es hidrógeno.

3. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R5 y R6 forman junto con el átomo de carbono al cual están unidos un ciclo de m eslabones (m comprendido entre 3 y 8) que comprende o no uno o varios heteroátomos escogidos entre N, O, S y que puede estar substituido por amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo,

o pueden formar con el átomo de carbono un resto policíclico de C10-C30 substituido o no por amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo.

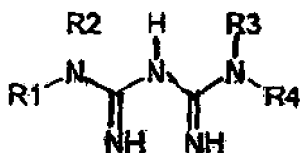
4. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R5 es un grupo alquilo (C2-C20) substituido por amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo.

5. Compuestos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R5 y R6 se escogen entre grupos alquilo (C1-C20) substituidos o no por amino, hidroxilo, tio, halógeno, alquilo (C1-C5), alcoxi (C1-C5), alquiltio (C1-C5), alquilamino (C1-C5), aril (C6-C14) oxi, aril (C6-C14) alcoxi (C1-C5), ciano, trifluorometilo, carboxi, carboximetilo o carboxietilo.

6. Compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que R1 y R2 son un grupo metilo y R3 y R4 representan un hidrógeno.

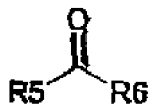
7. Compuestos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que R1 y R2 son un grupo metilo, R3 y R4 representan un átomo de hidrógeno, R5 representa un átomo de hidrógeno y R6 representa un grupo metilo, así como las formas tautómeras, enantiómeros, diastereoisómeros y epímeros y las sales farmacéuticamente aceptables.

8. Procedimiento de preparación de un compuesto según la reivindicación 1, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula general (II)

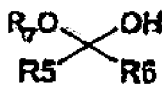


ES 2 267 715 T5

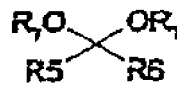
en la que R1, R2, R3 y R4 tienen el mismo significado definido anteriormente, con un compuesto de fórmula general (III), (IV) o (V):



(III)



(IV)



(V)

en las que R5 y R6 tienen el mismo significado definido anteriormente y R7 es un grupo metilo o etilo, en un solvente polar en presencia de un ácido orgánico o mineral.

9. Composición farmacéutica que comprende, como principio activo, un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

10. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de las patologías asociadas al síndrome de resistencia a la insulina.

11. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la diabetes.

12. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de las patologías debidas a la formación de AGEs.

13. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de las patologías escogidas entre las complicaciones renales, la aterosclerosis, la angiopatía, la enfermedad de Alzheimer, las enfermedades neurodegenerativas y la senilidad.