



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 277 082**

51 Int. Cl.:
C07C 275/54 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03732438 .1**
86 Fecha de presentación : **22.05.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1513800**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2005**

54 Título: **Derivados del ácido N-benzoil-ureido-cinámico, procedimiento para su producción y su uso.**

30 Prioridad: **07.06.2002 DE 102 25 635**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2007

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

72 Inventor/es: **Schoenafinger, Karl;**
Defossa, Elisabeth;
Kadereit, Dieter;
Von Roedern, Erich;
Klabunde, Thomas;
Burger, Hans-Joerg;
Herling, Andreas y
Wendt, Karl-Ulrich

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 277 082 T3

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

DESCRIPCIÓN

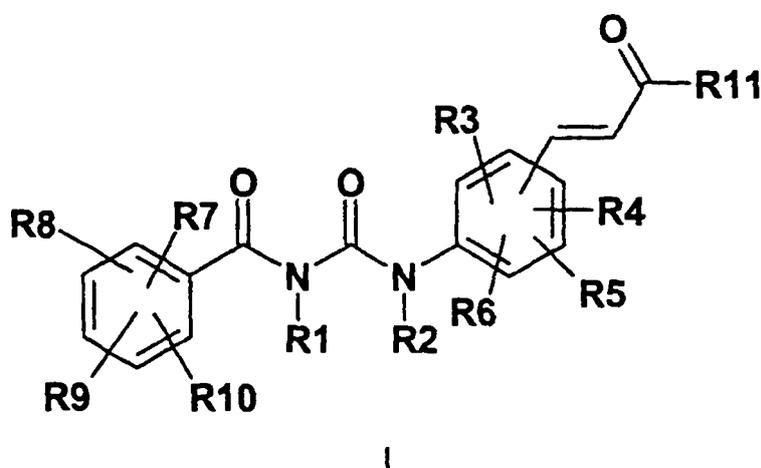
Derivados del ácido N-benzoil-ureido-cinámico, procedimiento para su producción y su uso.

5 La invención se refiere a derivados del ácido N-benzoil-ureido-cinámico, así como a sus sales fisiológicamente toleradas y derivados fisiológicamente funcionales.

En el documento EP 0.193.249 (Duphar) se describen derivados de acil-carboxifenil-urea que poseen actividad antitumoral. El documento WO 01/94300 da a conocer derivados de acilfenilurea para el tratamiento de la diabetes de tipo II. El documento US 3435116 describe compuestos de fenilsulfonilurea para el tratamiento de Diabetes mellitus.

La invención se basó en el objeto de proporcionar compuestos con los que sea posible una prevención y un tratamiento de la diabetes tipo 2. Para ello, los compuestos deben reducir considerablemente el nivel de azúcar en sangre.

15 La invención se refiere, por lo tanto, a compuestos de la fórmula I



en la cual significan

40 R7, R8, R9, R10, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-alquilo (C₁-C₆), O-alqueno (C₂-C₆), O-alquino (C₂-C₆), O-SO₂-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) o alquino (C₂-C₆), en donde alquilo, alqueno y alquino pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, Cl o Br;

45 R1, R2, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo puede estar sustituido con OH, O-alquilo (C₁-C₄), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₄) o N[alquilo (C₁-C₆)]₂, O-alquilo (C₁-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆), COO-alquilo (C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-COOH o alquilen (C₁-C₆)-COO-alquilo (C₁-C₆);

50 R3, R4, R5, R6, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R12, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), N(R13)COR15, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquil-(C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), en donde alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino y alquino pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, Cl, Br, OR12, COOR12 o N(R16)(R17);

R11 OR12 o N(R18)(R19);

55 R12 H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), en donde alquilo, alqueno y alquino pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, Cl, Br, OH u O-alquilo (C₁-C₄);

60 R13, R14, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alqueno (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo de fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;

65 o los radicales R13 y R14 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros que puede contener hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄);

R16, R17, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alqueno (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en

ES 2 277 082 T3

donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;

5 o los radicales R16 y R17 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄);

10 R18, R19, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alqueno (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo de fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;

15 o los radicales R18 y R19, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄);

20 R22, R23, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alqueno (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo de fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;

25 o los radicales R22 y R23, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄).

30 R15 alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), en donde alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino y alquino pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, NH₂, NH-alquilo (C₁-C₄), N[alquilo (C₁-C₄)]₂, OH, O-alquilo (C₁-C₄), O-alqueno (C₂-C₄) u O-CO-alquilo (C₁-C₄), COOR₁₂, CON(R₁₃)(R₁₄), heteroarilo, arilo (C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)-alqueno (C₁-C₄), en donde heteroarilo y arilo pueden estar sustituidos con O-alquilo (C₁-C₄), en donde alquilo puede estar sustituido, más de una vez, con F o Cl;

35 R20, R21, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alqueno (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo de fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;

así como sus sales fisiológicamente toleradas.

40 Se prefieren compuestos de la fórmula I, en la cual uno o más radicales tienen los siguientes significados:

R7, R8, R9, R10, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-alquilo (C₁-C₆), O-alqueno (C₂-C₆), O-alquino (C₂-C₆), O-SO₂-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), en donde alquilo, alqueno y alquino pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, Cl o Br;

45 R1, R2 H;

50 R3, R4, R5, R6, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R₁₂, S-R₁₂, COOR₁₂, N(R₁₃)(R₁₄), N(R₁₃)COR₁₅, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), en donde alquilo, cicloalquilo, alqueno, alqueno y alquino pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, Cl, Br, OR₁₂, COOR₁₂ o N(R₁₆)(R₁₇);

R11 OR₁₂ o N(R₁₈)(R₁₉);

55 R12 H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), en donde alquilo, alqueno y alquino pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, Cl, Br, OH u O-alquilo (C₁-C₄);

60 R13, R14, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alqueno (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo de fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;

65 o los radicales R13 y R14 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄);

R16, R17, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alqueno (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en

ES 2 277 082 T3

donde el anillo de fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;

5 o los radicales R16 y R17 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄);

10 R18, R19, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alqueno (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo de fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;

15 o los radicales R18 y R19 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄);

20 R22 y R23, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alqueno (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo de fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;

25 o los radicales R22 y R23 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄);

30 R15 alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), en donde alquilo, cicloalquilo, alqueno, alqueno y alquino pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, NH₂, NH-alquilo (C₁-C₄), N[alquilo (C₁-C₄)]₂, OH, O-alquilo (C₁-C₄), O-alqueno (C₂-C₄) u O-CO-alquilo (C₁-C₄), COOR₁₂, CON(R₁₃)(R₁₄), heteroarilo, arilo (C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)-alqueno (C₁-C₄), en donde heteroarilo y arilo pueden estar sustituidos con O-alquilo (C₁-C₄), en donde alquilo puede estar sustituido, más de una vez, con F o Cl;

35 R20, R21, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alqueno (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo de fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;

así como sus sales fisiológicamente toleradas.

40 Se prefieren, de forma muy particular, compuestos de la fórmula I en los que uno o más radicales tienen los siguientes significados:

R7, R8, R9, R10, independientemente entre sí, H, F o Cl;

45 R1, R2, R6 H;

R3, R4, R5, R6, independientemente entre sí, H, Cl, COOH, COO-alquilo (C₁-C₄) o NHCOR₁₅;

50 R11 OR₁₂, N(R₁₈)(R₁₉);

R12 H o alquilo (C₁-C₄);

R18, R19 H o alquilo (C₁-C₄);

55 R15 alquilo (C₁-C₄), en donde alquilo puede estar sustituido con COOH, o COOH;

así como sus sales fisiológicamente toleradas.

60 Los radicales alquilo en los sustituyentes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15, R16, R17, R18, R19, R20, R21, R22 o R23 pueden ser de cadena lineal o ramificada.

Si los radicales o sustituyentes pueden aparecer más de una vez en los compuestos de la fórmula I, tal como, por ejemplo, O-R12, entonces todos ellos pueden, independientemente entre sí, tener los significados indicados y ser idénticos o diferentes.

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

ES 2 277 082 T3

Debido a su superior solubilidad en agua, en comparación con los compuestos de partida o compuestos de base, las sales farmacéuticamente toleradas son particularmente adecuadas para aplicaciones médicas. Estas sales deben poseer un anión o un catión farmacéuticamente tolerado. Sales de adición de ácidos adecuadas y farmacéuticamente toleradas de los compuestos según la invención son sales de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido nítrico y ácido sulfúrico, así como también de ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido isetiónico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido succínico, ácido p-toluenosulfónico y ácido tartárico. Sales básicas adecuadas y farmacéuticamente toleradas son sales de amonio, sales de metales alcalinos (tales como sales sódicas y de potasio), sales de metales alcalino-térreos (tales como sales de magnesio y sales de calcio), trometamol (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), dietanolamina, lisina o etilendiamina.

También pertenecen al marco de la invención sales que contienen un anión que no sea farmacéuticamente tolerado, tal como trifluoroacetato, como productos intermedios útiles para preparar o purificar sales farmacéuticamente toleradas y/o para utilizar en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo, *in vitro*.

La expresión “derivado fisiológicamente funcional” que se utiliza en esta memoria indica cualquier derivado fisiológicamente tolerado de un compuesto según la invención de la fórmula I, por ejemplo un éster que es capaz, al ser administrado a un mamífero tal como un ser humano, de formar (directa o indirectamente) un compuesto de la fórmula I o un metabolito activo del mismo.

A los derivados fisiológicamente funcionales pertenecen también profármacos de los compuestos según la invención, tal como se describe, por ejemplo, en H. Okada *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 1994, 42, 57-61. Estos profármacos se pueden metabolizar *in vivo* para dar un compuesto según la invención. Estos profármacos pueden ser activos o no por sí mismos.

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

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

El o los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar también en combinación con otros compuestos activos.

La cantidad de un compuesto según la fórmula I que se requiere para alcanzar el efecto biológico deseado depende de una serie de factores, por ejemplo del compuesto específico que se seleccione, del uso previsto, del tipo de administración y del estado clínico del paciente. En general, la dosis diaria se encuentra en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (típicamente, de 3 mg a 50 mg) por día y kilogramo de peso corporal, por ejemplo 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede, por ejemplo, encontrarse en el intervalo de 0,3 mg a 1,0 mg/kg, dosis que se puede administrar oportunamente en forma de una infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo por minuto. Soluciones de infusión adecuadas para estos propósitos pueden contener, por ejemplo, desde 0,1 ng hasta 10 mg, típicamente desde 1 ng hasta 10 mg, por mililitro. Dosis individuales pueden contener, por ejemplo, desde 1 mg a 10 g del compuesto activo. De este modo, las ampollas para inyección pueden contener, por ejemplo, desde 1 mg a 100 mg y las formulaciones de dosis de administración oral, tales como comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, desde 1,0 a 1000 mg, típicamente desde 10 a 600 mg. Mientras que para el tratamiento de las patologías anteriormente mencionadas, los compuestos según la fórmula I se pueden utilizar en sí mismos como compuestos, preferentemente se encuentran presentes, junto con un excipiente tolerado, en forma de una composición farmacéutica. Evidentemente, el excipiente debe ser tolerado en el sentido de que sea compatible con los otros componentes de la composición y no sea perjudicial para la salud del paciente. El excipiente puede ser sólido o líquido, o ambos, y se formula preferentemente junto con el compuesto como una dosis individual, por ejemplo como un comprimido, que puede contener desde 0,05% a 95% en peso del compuesto activo. También pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluidos otros compuestos según la fórmula I. Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden preparar utilizando alguno de los métodos farmacéuticos conocidos que consisten, básicamente, en mezclar los componentes con excipientes y/o sustancias auxiliares farmacéuticamente tolerados.

Composiciones farmacéuticas según la invención son aquellas que son adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo, sublingual) y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aun cuando el modo de administración más adecuado depende, en cada caso individual, de la naturaleza y gravedad de la patología a tratar y del tipo de compuesto según la fórmula I que se emplea en cada caso. También pertenecen al marco de la invención formulaciones recubiertas y formulaciones recubiertas de liberación retardada. Se prefieren formulaciones que sean resistentes a los ácidos y a los jugos gástricos. Recubrimientos adecuados, resistentes a los jugos gástricos, incluyen acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y éster metílico de ácido metacrílico.

Compuestos farmacéuticos adecuados para la administración oral pueden estar presentes en unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas, sobres, comprimidos para chupar o comprimidos que, en cada caso, contienen una

cantidad definida del compuesto según la fórmula I; como polvos o gránulos; como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Como ya se ha mencionado, estas composiciones se pueden preparar utilizando cualquier método farmacéutico adecuado que comprenda una etapa en la que se ponga en contacto el compuesto activo con el excipiente (que puede estar formado por uno o más componentes adicionales). En general, las composiciones se preparan mezclando de forma uniforme y homogénea el compuesto activo con un excipiente líquido y/o sólido finamente dividido, tras lo cual el producto se moldea si es necesario. De esta forma, por ejemplo, un comprimido se puede preparar comprimiendo o moldeando un polvo o granulado del compuesto, cuando sea apropiado, con uno o más constituyentes adicionales. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo el compuesto en forma fluida libre, tal como un polvo o granulado, eventualmente mezclado con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte y/o uno (o varios) agentes tensioactivos/dispersantes en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando el compuesto pulverulento, que se humedece con un diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para una administración peroral (sublingual) incluyen comprimidos para chupar, que contienen un compuesto según la fórmula I, junto con una sustancia saborizante, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, y pastillas, que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral incluyen, preferentemente, preparaciones acuosas estériles de un compuesto según la fórmula I que son, preferentemente, isotónicas con la sangre del receptor previsto. Estas preparaciones se administran, preferentemente, por vía intravenosa, aunque la administración se puede efectuar también como inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Preferentemente, estas preparaciones se pueden preparar mezclando el compuesto con agua y haciendo que la solución resultante sea estéril e isotónica con la sangre. En general, las composiciones inyectables según la invención comprenden desde 0,1 a 5% en peso del compuesto activo.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal están presentes, preferentemente, como supositorios de dosis individual. Se les puede preparar mezclando un compuesto según la fórmula I con uno o más excipientes sólidos convencionales, por ejemplo manteca de cacao, y moldeando la mezcla resultante.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para uso tópico sobre la piel están presentes, preferentemente, como ungüentos, cremas, lociones, pastas, nebulizadores, aerosoles o aceites. Como excipientes se pueden utilizar vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El principio activo se encuentra generalmente presente en una concentración desde 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo desde 0,5 a 2%.

También es posible una administración transdérmica. Composiciones farmacéuticas adecuadas para aplicaciones transdérmicas pueden estar presentes como parches individuales que son adecuados para un contacto íntimo y prolongado con la epidermis del paciente. Estos parches contienen, de forma conveniente, el compuesto activo en una solución acuosa eventualmente tamponada, disuelta y/o dispersa en un adhesivo o dispersa en un polímero. Una concentración adecuada del compuesto activo es desde aproximadamente 1% hasta 35%, preferentemente desde aproximadamente 3% hasta 15%. Como posibilidad particular, y como se describe, por ejemplo, en *Pharmaceutical Research*, 2(6): 318 (1986), el compuesto activo puede liberarse por medio de electro-transporte o iontoforesis.

Como otros principios activos para los preparados de combinación son adecuados:

Todos los antidiabéticos enumerados en la Rote Liste 2001, Capítulo 12. Se les puede combinar con los compuestos de la fórmula I según la invención, en especial para mejorar el efecto de forma sinérgica. La administración de la combinación de principios activos se puede llevar a cabo administrando al paciente los principios activos por separado, o en forma de preparaciones de combinación en las que varios principios activos están presentes en un preparado farmacéutico. La mayor parte de los principios activos mencionados a continuación aparece descrita en el Diccionario USP de USAN y Denominaciones Internacionales de Medicamentos, Farmacopea de EE.UU., Rockville 2001. Los antidiabéticos incluyen insulina y derivados de insulina tales como, por ejemplo, Lantus® (véase www.lantus.com) o HMR 1964, insulinas de acción rápida (véase el documento US 6.221.633), derivados de GLP-1 tales como los descritos en el documento WO 98/08871 de Novo Nordisk A/S, así como compuestos activos hipoglucémicos que son eficaces por vía oral.

Los compuestos activos hipoglucémicos que son eficaces por vía oral incluyen preferentemente sulfonilureas, biguanidinas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagón, agonistas de GLP-1, compuestos que abren los canales de calcio tales como los descritos, por ejemplo, por Novo Nordisk A/S en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861, sensibilizadores de insulina, inhibidores de enzimas hepáticas que intervienen en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de la captación de glucosa, compuestos tales como principios activos anti-hiperlipidémicos y principios activos antilipidémicos, que alteran el metabolismo de los lípidos, compuestos que reducen la ingesta de alimentos, agonistas de PPAR y PXR, y principios activos que actúan sobre el canal de potasio, dependiente del ATP, de las células beta.

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

ES 2 277 082 T3

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la resorción de colesterol tal como, por ejemplo, ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

5 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agonista de PPAR gamma tal como, por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501 o GI 262570.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agonista de PPAR alfa tal como GW 9578, GW 7647.

10 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agonista mixto de PPAR alfa/gamma tal como GW 1536, AVE 8042, AVE 8134 o AVE 0847, o como se describe en los documentos PCT/US00/11833, PCT/US00/11490 o DE10142734.4.

15 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un fibrato tal como fenofibrato, clofibrato o bezafibrato.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de MTP tal como, por ejemplo, implitapida, BMS-201038, R-103757.

20 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la resorción de ácidos biliares (véase, por ejemplo, el documento US 6.245.744 o US 6.221.897), tal como, por ejemplo, HMR 1741.

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

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un adsorbente polímero de ácidos biliares tal como, por ejemplo, colestiramina o colesevelam.

30 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inductor de receptores LDL (véase el documento US 6.342.512) tal como, por ejemplo, HMR1171, HMR1586.

35 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de ACAT tal como, por ejemplo, avasimiba.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un antioxidante tal como, por ejemplo, OOPC-14117.

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

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

45 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la escualeno-sintetasa tal como, por ejemplo, BMS-188494.

50 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína(a) tal como, por ejemplo, CI-1027 o ácido nicotínico.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de lipasa tal como, por ejemplo, orlistat.

55 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con insulina.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una sulfonilurea tal como, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipicida o glimepirida.

60 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una biguanida tal como, por ejemplo, metformina.

De nuevo en una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una meglitinida tal como, por ejemplo, repaglinida.

65 En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una tiazolidinodiona tal como, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos que describe

Dr. Reddy's Research Foundation en el documento WO 97/41097, en particular 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolínil-metoxi)-fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona.

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

10 En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un compuesto activo que actúa sobre el canal de potasio, dependiente de ATP, de las células beta, tal como, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipicida, glimepirida o repaglinida.

15 En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con más de uno de los compuestos anteriormente mencionados, por ejemplo en combinación con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc.

20 En otra forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con moduladores de CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice", Asakawa, A. *et al.*, M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), antagonistas de NPY, por ejemplo hidrocloreuro de la {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)-metil]ciclohexilmetil}amida del ácido naftalin-1-sulfónico (CGP 71683A), agonistas de MC4 (por ejemplo, [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]amida del ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico; (documento WO 01/91752)), antagonistas de orexina (por ejemplo, hidrocloreuro de 1-(2-metil-benzoxazol-6-il)-3-[1,5]-naftiridin-4-il-urea (SB-334867-A)), agonistas de H3 (sal del ácido oxálico de la (3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazol[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ona (documento WO 00/63208)); agonistas de TNF, antagonistas de CRF (por ejemplo, [2-metil-9-(2,4,6-trimetilfenil)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-il]-dipropil-amina (documento WO 00/66585)), antagonistas de CRF BP (por ejemplo, urocortina), agonistas de urocortina, agonistas de β 3 (por ejemplo, hidrocloreuro de 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetil-fenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)etilamino]etanol (documento WO 01/83451)), agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), agonistas de CCK-A (por ejemplo, sal de ácido trifluoroacético del ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenil)-5-(2-ciclohexil-etil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetil-indol-1-il}-acético (documento WO 99/15525)); inhibidores de la recaptación de serotonina (por ejemplo, dexfenfluraminas), compuestos de serotonina y noradrenérgicos mixtos (por ejemplo, documento WO 00/71549), agonistas de 5HT, por ejemplo sal de ácido oxálico de 1-(3-etil-benzofuran-7-il)-piperazina (documento WO 01/09111), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento (por ejemplo, hormona del crecimiento humana), compuestos que liberan hormona del crecimiento (éster butílico terciario del ácido 6-benciloxi-1-(2-diisopropilamino-etilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (documento WO 01/85695)), agonistas de TRH (véase, por ejemplo, el documento EP 0.462.884), moduladores 2 ó 3 de la proteína desacopladora, agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaia-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa (por ejemplo, documento WO 00/40569), moduladores de PPAR (por ejemplo, documento WO 00/78312), moduladores de RXR o β -agonistas de TR.

45 En una forma de realización de la invención, el principio activo adicional es leptina; véase, por ejemplo, "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gómez-Ambrosi, Javier; Frühbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.

En una forma de realización, el principio activo adicional es dexanfetamina o anfetamina.

50 En una forma de realización, el principio activo adicional es fenfluramina o dexfenfluramina.

En todavía otra forma de realización, el principio activo adicional es sibutramina.

En una forma de realización, el principio activo adicional es orlistat.

55 En una forma de realización, el principio activo adicional es mazindol o fentermina.

En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con sustancias de relleno, preferentemente sustancias de relleno insoluble (véase, por ejemplo, algarroba/Caromax[®] (Zunft H.J. *et al.*, Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, *ADVANCES IN THERAPY* (2001 Sept-Oct), 18(5), 230-6), Caromax es un producto de Nutrinova Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Hoechst, 65926 Frankfurt/Main), que contiene algarroba. La combinación con Caromax[®] se puede efectuar en una preparación, o administrando compuestos de la fórmula I y Caromax[®] por separado. En este sentido, Caromax[®] se puede administrar también en forma de alimentos tales como productos de panadería o barras de muesli.

65 Se entiende que toda combinación adecuada de los compuestos según la invención con uno o más de los compuestos anteriormente mencionados y, si se desea, una o más sustancias farmacéuticamente activas, se incluye dentro del alcance de protección de la presente invención.

5

10

15

20

25

30

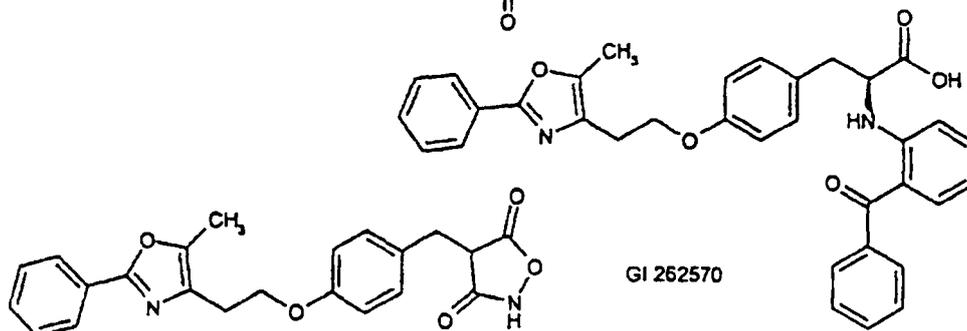
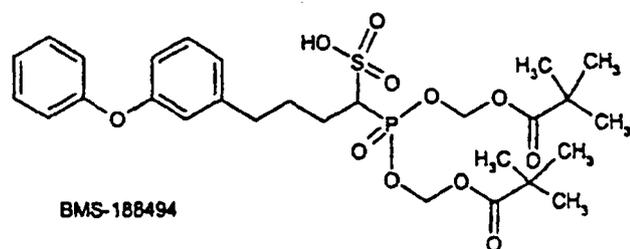
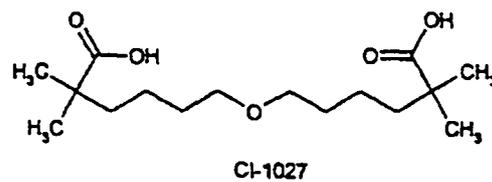
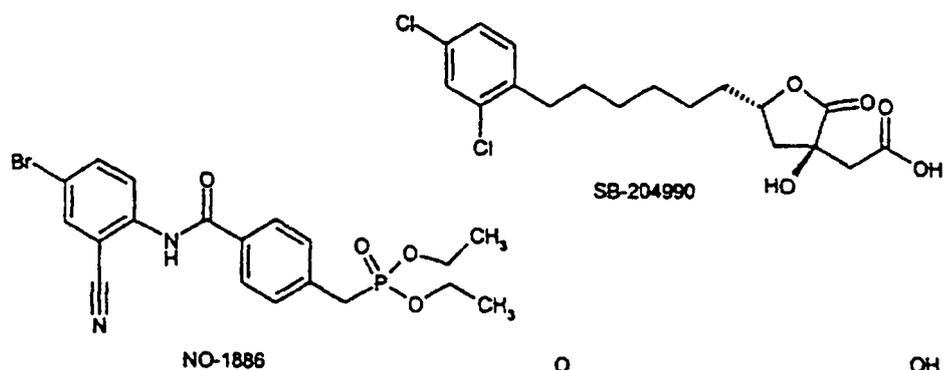
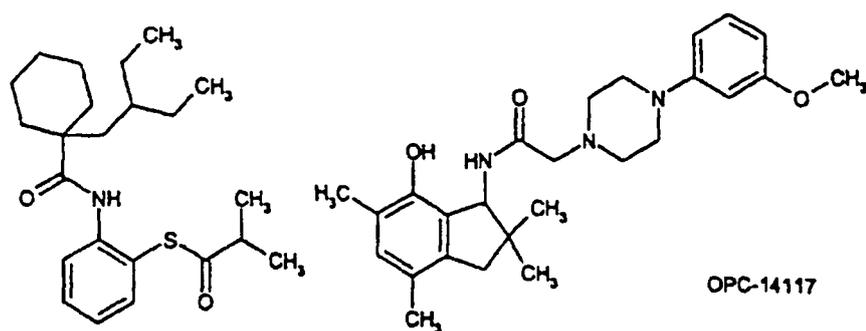
35

40

45

50

55

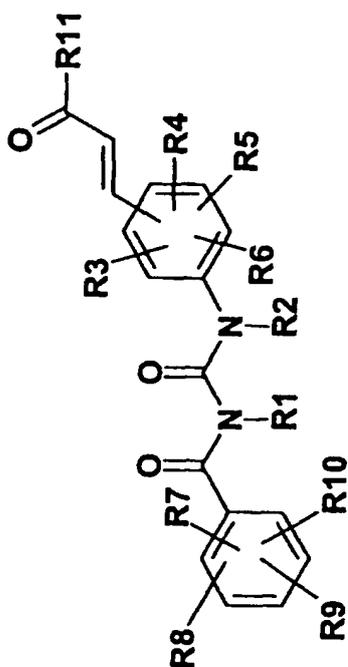


Los ejemplos que se exponen a continuación sirven para explicar la invención.

60

65

Tabla 1: Ejemplos de la fórmula I



Ej.	R7, R8, R9, R10	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Conexión	R11	MS*
1	4-Cl, 2-F, H, H	H	H	H	H	H	H	C-2	OH	ok
2	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	H	H	H	C-2	OH	ok
3	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-NHCOCH ₃	6-H	C-2	OH	ok
4	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-NHCOCOOH	6-H	C-2	OH	ok
5	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-NHCOCH ₂ COOH	6-H	C-2	OH	ok
6	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-NHCO(CH ₂) ₂ COOH	6-H	C-2	OH	ok
7	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-COOH	5-H	6-H	C-2	OH	ok
8	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	2-Cl	3-H	4-H	6-H	C-5	OH	ok
9	4-Cl, 2-F, H, H	H	H	2-Cl	3-H	4-H	6-H	C-5	OH	ok
10	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-H	5-H	6-H	C-2	OCH ₃	ok

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

11	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-COOCH ₃	5-H	6-H	C-2	OCH ₃	ok
12	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	3-H	4-COOH	5-H	6-H	C-2	OCH ₃	ok
13	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	H	H	H	C-2	N(CH ₃) ₂	ok
14	2-Cl, 4-F, 5-F, H	H	H	H	H	H	H	C-2	NH ₂	ok

*La información "MS es ok" significa que se ha medido un espectro de masa o HPLC/MS y se ha detectado el pico molar (masa molar + H⁺) en este espectro.

Los compuestos de la fórmula I se distinguen por ejercer efectos ventajosos sobre el metabolismo del azúcar; en particular reducen el nivel de azúcar en sangre y son adecuados para tratar la diabetes tipo 2. Por lo tanto, los compuestos se pueden utilizar solos o en combinación con otros compuestos activos que disminuyen el azúcar en sangre (antidiabéticos).

Adicionalmente, los compuestos de la fórmula I son adecuados para tratar las lesiones tardías de la diabetes tales como, por ejemplo, nefropatía, retinopatía, neuropatía e infarto cardiaco, infarto de miocardio, enfermedades de oclusión arterial periférica, trombosis, arteriosclerosis, síndrome X, obesidad, inflamaciones, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunológicas tales como SIDA, asma, osteoporosis, cáncer, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y enfermedades infecciosas.

La actividad de los compuestos se ha analizado de la forma siguiente:

Ensayo de actividad sobre la glucógeno-fosforilasa a

El efecto de los compuestos sobre la actividad de la forma activa de glucógeno-fosforilasa (GPa) se midió en dirección inversa, controlando la síntesis de glucógeno a partir de glucosa-1-fosfato, determinando la liberación de fosfato inorgánico. Todas las reacciones se llevaron a cabo como determinaciones por duplicado en placas de microtitulación de 96 pocillos (Half Area Plates, Costar N° 3696), con el cambio de absorción causado por la formación del producto de reacción que se mide, a la longitud de onda especificada más adelante, en un Multiscan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Finlandia). Para medir la actividad enzimática de GPa en la dirección inversa, se midió la conversión de glucosa-1-fosfato en glucógeno y fosfato inorgánico de acuerdo con el método general de Engers *et al.* (Engers HD, Shechosky S., Madsen NB, Can J Biochem 1970 Jul;48(7): 746-754), pero con las siguientes modificaciones: Se diluyó glucógeno-fosforilasa a humana (que contenía, por ejemplo, 0,76 mg de proteína/ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), disuelta en solución tampón E (β -glicerofosfato 25 mM, pH 7,0, EDTA 1 mM y diclorotreitól 1 mM), con tampón T (Hepes 50 mM, pH 7,0, KCl 100 mM, EDTA 2,5 mM, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 2,5 mM) y la adición de 5 mg de glucógeno/ml, hasta una concentración de 10 μ g de proteína/ml. Las sustancias de ensayo se diluyeron a 50 μ M con solución tampón T. Se agregaron 10 μ l de glucosa 37,5 mM, disuelta en solución tampón T y 5 mg/ml de glucógeno, así como 10 μ l de una solución de glucógeno-fosforilasa a humana (10 μ g de proteína/ml) y 20 μ l de glucosa-1-fosfato, 2,5 mM, a 10 ml de la solución. El valor basal de la actividad de la glucógeno-fosforilasa a en ausencia de sustancia de ensayo se determinó añadiendo 10 μ l de solución tampón T (DMSO al 0,1%). La mezcla se incubó a temperatura ambiente durante 40 minutos y se midió el fosfato inorgánico liberado utilizando el método general de Drucekes *et al.* (Drucekes P, Schinzel R, Palm D, Anal Biochem 1995 Sept. 1;230(1):173-177), pero con las siguientes modificaciones: Se añaden 50 μ l de una solución de detención de molibdato de amonio 7,3 mM, acetato de cinc 10,9 mM, ácido ascórbico al 3,6%, SDS al 0,9% a 50 μ l de la mezcla de enzimas. Después de 60 minutos de incubación a 45°C, se midió la absorción a 820 nm. Para determinar la absorción de fondo, la solución de detención se añadió inmediatamente después de agregar la solución de glucosa-6-fosfato en un ensayo separado. Este ensayo se llevó a cabo usando una concentración 10 μ M de la sustancia de ensayo para determinar la respectiva inhibición de glucógeno-fosforilasa a por la sustancia de ensayo *in vitro*.

TABLA 2

Actividad biológica

Ej.	% de inhibición a 10 μ M	Ej.	% de inhibición a 10 μ M
1	100	8	96
2	101	9	84
3	95	10	83
4	95	11	91
5	96	12	104
6	92	13	91
7	96	14	90

De la tabla anterior se puede ver que los compuestos de la fórmula I inhiben la actividad de glucógeno-fosforilasa a y son, por tanto, muy adecuados para reducir el nivel de azúcar en sangre. De esta forma, son especialmente apropiados para la prevención y el tratamiento de la diabetes tipo 2.

ES 2 277 082 T3

A continuación se describe de manera detallada la preparación de algunos Ejemplos, los restantes compuestos de la fórmula I se obtuvieron de forma análoga:

Ejemplo 2

Ácido 3-{2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)-ureido]-fenil}-acrílico

a) Isocianato de 2-cloro-4,5-difluorobenzoil

Se disolvió 2-cloro-4,5-difluorobenzamida en diclorometano, se mezcló con 1,5 eq. de cloruro de oxalilo y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a continuación bajo alto vacío y se utilizó en la etapa b sin posterior purificación.

b) Ácido 3-{2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)-ureido]-fenil}-acrílico

Se mezclaron 0,76 g (3,5 mmol) de isocianato de 2-cloro-4,5-difluorobenzoil de la etapa a en 6 ml de acetonitrilo con 0,41 g (2,5 mmol) de ácido 3-(2-aminofenil)-acrílico y la mezcla se hizo reaccionar durante 2 horas a 40°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se filtra con succión, se lava dos veces con acetonitrilo, se seca con succión y se seca. Se obtienen 0,72 g (76%) del producto deseado.

P.f.: 188,5, descomposición.

Los Ejemplos 1, 8, 9 y 10 se prepararon a partir de los correspondientes ácidos amino-acrílicos y los correspondientes isocianatos de manera análoga al Ejemplo 2.

Ejemplo 3

Ácido 3-{4-acetilamino-2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)-ureido]-fenil}-acrílico

a) Éster metílico de ácido 3-{2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)-ureido]-4-nitrofenil}-acrílico

Se hizo reaccionar 1,0 g (4,5 mmol) de éster metílico de ácido 3-(2-amino-4-nitrofenil)acrílico (preparado por nitración de éster metílico de ácido 3-(2-aminofenil)-acrílico con nitrato de urea en ácido sulfúrico conc.) con 0,98 g (4,5 mmol) de isocianato de 2-cloro-4,5-difluorobenzoil (Ejemplo 2a) en 6 ml de acetonitrilo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado se filtró con succión, se lavó con éter dietílico y se secó. Se obtuvieron 1,9 g (96%) del producto deseado.

b) Éster metílico de ácido 3-{4-amino-2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)-ureido]-fenil}-acrílico

Se calentaron 1,9 g (4,3 mmol) de éster metílico de ácido 3-{2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)-ureido]-4-nitrofenil}-acrílico a temperatura de ebullición en 100 ml de acetato de etilo y se mezclaron con 4,86 g (21,6 mmol) de SnCl₂ monohidrato. Después de una hora, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se ajustó a pH 8 usando una solución al 10% de hidrógeno-carbonato sódico. El precipitado resultante se filtró con succión y se lavó con metanol. La fase orgánica se lavó dos veces con H₂O, se secó y concentró al vacío. El producto resultante se utilizó en la etapa c sin posterior purificación.

c) Éster metílico de ácido 3-{4-acetilamino-2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)-ureido]-fenil}-acrílico

Se mezclaron 6 ml de N-metilpirrolidona, 1,11 g (3,4 mmol) de carbonato de cesio y 0,27 g (3,4 mmol) de cloruro de acetilo con 0,70 g (1,7 mmol) de éster metílico de ácido 3-{4-amino-2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)-ureido]-fenil}-acrílico y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se diluyó con H₂O y se extrajo con éster etílico de ácido acético. La fase orgánica se lavó con H₂O, se secó y concentró. Se obtuvieron 0,65 g (85%) del producto deseado.

d) Ácido 3-{4-acetilamino-2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)-ureido]-fenil}-acrílico

Se disolvieron 0,65 g (1,4 mmol) de éster metílico de ácido 3-{4-acetilamino-2-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)-ureido]-fenil}-acrílico en 8 ml de tetrahidrofurano y se mezclaron con 8 ml de H₂O y 0,17 g (7,2 mmol) de hidróxido de litio. Después de 15 horas a temperatura ambiente, se acidificó con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, concentró y agitó con éter dietílico. El precipitado resultante se filtró con succión y rindió 77 mg (13%) del producto deseado.

P.f.: 196°C, descomposición.

ES 2 277 082 T3

Ejemplo 7

Ácido 4-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)-ureido]-3-(2-metoxi-carbonil-vinil)-benzoico

5 Se disolvieron 0,22 g (0,5 mmol) de éster metílico de ácido 4-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)ureido]-3-(2-metoxi-carbonilvinil)-benzoico (Ejemplo 11c) en 10 ml de THF y se mezclaron con 10 ml de H₂O y 0,06 g (2,4 mmol) de hidróxido de litio. Después de 2 horas, se acidificó con ácido clorhídrico 2N, se extrajo con éster etílico de ácido acético y se concentró. Después de la HPLC preparativa (columna: Waters Xterra[®] MS C₁₈, 5 μm, 30 x 100 mm, fase móvil: A: H₂O + ácido trifluoroacético al 0,2%, B: acetonitrilo, gradiente: 2,5 minutos 90% de A/10% de B a 17,5 minutos 10% de A/90% de B), se obtuvieron 0,02 g (10%) del producto deseado.

P.f.: 99°C.

Ejemplo 11

Éster metílico de ácido 4-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)-ureido]-3-(2-metoxicarbonil-vinil)-benzoico

a) *Éster metílico de ácido 4-amino-3-yodobenzoico*

20 Se disolvieron 10,4 g (68,8 mmol) de éster metílico de ácido 4-aminobenzoico en 100 ml de ácido acético y se mezclaron con 11,17 g (68,8 mmol) de monocloruro de yodo en 100 ml de ácido acético. En consecuencia, la temperatura de reacción aumentó a 30°C. Después de una hora a temperatura ambiente, se vertió sobre una solución al 10% de hidrógeno-carbonato sódico, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó y concentró. Se obtuvieron 14 g (73%) del producto deseado.

b) *Éster metílico de ácido 4-amino-3-(2-metoxicarbonil-vinil)-benzoico*

25 En un horno de microondas a 120°C y 140 vatios se calentaron durante 5 minutos, bajo atmósfera de argón, 0,5 g (1,8 mmol) de éster metílico de ácido 4-amino-3-yodobenzoico, 1,1 eq. de éster metílico de ácido acrílico, 2,5 eq. de carbonato de cesio, 1 eq. de (tBu)₄NHSO₄, 0,1 eq. de trifenilfosfina, 0,1 eq. de acetato de paladio, 2 ml de acetonitrilo y 2 ml de H₂O. Se combinó con éster etílico de ácido acético la mezcla de reacción, se lavó con H₂O, se secó y concentró. Se obtuvieron 0,3 g (71%) del producto deseado, que se hizo reaccionar en la etapa c sin posterior purificación.

c) *Éster metílico de ácido 4-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)-ureido]-3-(2-metoxi-carbonil-vinil)-benzoico*

30 En analogía con el Ejemplo 3a, se preparó éster metílico de ácido 4-amino-3-(2-metoxicarbonil-vinil)-benzoico a partir de éster metílico de ácido 4-amino-3-(2-metoxicarbonil-vinil)-benzoico e isocianato de 2-cloro-4,5-difluorobenzóilo.

P.f.: 183°C.

Ejemplo 12

a) *Ácido 4-amino-3-yodobenzoico*

45 Se mezclaron 1,73 g (43,3 mmol) de hidróxido sódico en 100 ml de metanol y 100 ml de H₂O con 6,0 g (21,7 mmol) de éster metílico de ácido 4-amino-3-yodobenzoico, y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se ajustó a pH 9 con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con éster etílico de ácido acético. La fase orgánica se secó y concentró. Se obtuvieron 5,1 g (89%) del producto deseado.

b) *Ácido 4-amino-3-(2-metoxicarbonil-vinil)-benzoico*

55 En un horno de microondas a 120°C y 140 vatios se calentaron durante 5 minutos, bajo atmósfera de argón, 0,5 g (1,9 mmol) de ácido 4-amino-3-yodobenzoico, 0,18 g (2,1 mmol) de éster metílico de ácido acrílico, 1,54 g (4,8 mmol) de carbonato de cesio, 0,64 g (1,9 mmol) de (tBu)₄NHSO₄, 0,05 g (0,2 mmol) de trifenilfosfina y 0,04 g (0,2 mmol) de acetato de paladio, 1,5 ml de acetonitrilo y 1,5 ml de H₂O. La mezcla de reacción se combinó con éster etílico de ácido acético, se lavó con H₂O, se secó y concentró. El producto bruto se hizo reaccionar en la etapa c sin posterior purificación.

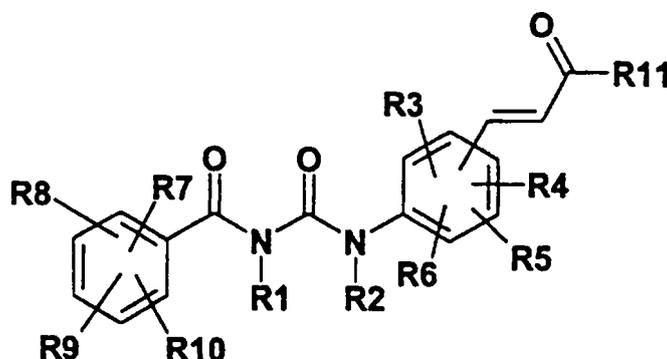
c) *Ácido 4-[3-(2-cloro-4,5-difluorobenzoil)-ureido]-3-(2-metoxicarbonil-vinil)-benzoico*

60 En analogía con el Ejemplo 2b, se hizo reaccionar ácido 4-amino-3-(2-metoxi-carbonil-vinil)-benzoico con isocianato de 2-cloro-4,5-difluorobenzóilo, para dar el producto deseado.

P.f.: 216°C.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I,



en la cual significan

R7, R8, R9, R10, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-alquilo (C₁-C₆), O-alqueno (C₂-C₆), O-alquino (C₂-C₆), O-SO₂-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) o alquino (C₂-C₆), en donde alquilo, alqueno y alquino pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, Cl o Br;

R1, R2, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₆), en donde alquilo puede estar sustituido con OH, O-alquilo (C₁-C₄), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₄) o N[alquilo (C₁-C₆)]₂, O-alquilo (C₁-C₆), CO-alquilo (C₁-C₆), COO-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)-COOH o alquilo (C₁-C₆)-COO-alquilo (C₁-C₆);

R3, R4, R5, R6, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R12, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), N(R13)COR15, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquil-(C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), en donde alquilo, cicloalquilo, alqueno, alqueno y alquino pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, Cl, Br, OR12, COOR12 o N(R16)(R17);

R11 OR12 o N(R18)(R19);

R12 H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), en donde alquilo, alqueno y alquino pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, Cl, Br, OH u O-alquilo (C₁-C₄);

R13, R14, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alqueno (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo de fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;

o los radicales R13 y R14 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros que puede contener hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄);

R16, R17, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alqueno (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;

o los radicales R16 y R17 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄);

R18, R19, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alqueno (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo de fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;

o los radicales R18 y R19, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄);

ES 2 277 082 T3

- R22, R23, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alqueno (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo de fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;
- 5 o los radicales R22 y R23, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄).
- 10 R15 alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), en donde alquilo, cicloalquilo, alqueno, alqueno y alquino pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, NH₂, NH-alquilo (C₁-C₄), N[alquilo (C₁-C₄)]₂, OH, O-alquilo (C₁-C₄), O-alqueno (C₂-C₄) u O-CO-alquilo (C₁-C₄), COOR12, CON(R13)(R14), heteroarilo, arilo (C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)-alqueno (C₁-C₄), en donde heteroarilo y arilo pueden estar sustituidos con O-alquilo (C₁-C₄), en donde alquilo puede estar
- 15 sustituido, más de una vez, con F o Cl;
- R20, R21, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alqueno (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo de fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆), O-
- 20 alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;
- así como sus sales fisiológicamente toleradas.
2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, **caracterizados** porque en ella significan
- 25 R7, R8, R9, R10, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, OH, NO₂, CN, O-alquilo (C₁-C₆), O-alqueno (C₂-C₆), O-alquino (C₂-C₆), O-SO₂-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), en donde alquilo, alqueno y alquino pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, Cl o Br;
- 30 R1, R2 H;
- R3, R4, R5, R6, independientemente entre sí, H, F, Cl, Br, NO₂, CN, O-R12, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), N(R13)COR15, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), en donde alquilo, cicloalquilo, alqueno, alqueno y alquino pueden estar sustituidos,
- 35 más de una vez, con F, Cl, Br, OR12, COOR12 o N(R16)(R17);
- R11 OR12 o N(R18)(R19);
- R12 H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), en donde alquilo, alqueno y alquino pueden estar
- 40 sustituidos, más de una vez, con F, Cl, Br, OH u O-alquilo (C₁-C₄);
- R13, R14, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alqueno (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo de fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆), O-
- 45 alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;
- o los radicales R13 y R14 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄);
- 50 R16, R17, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alqueno (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo de fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆), O-
- 55 alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;
- o los radicales R16 y R17 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄);
- 60 R18, R19, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alqueno (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo de fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆), O-
- 65 alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;
- o los radicales R18 y R19 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄);

ES 2 277 082 T3

R22 y R23, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alqueno (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo de fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;

5

o los radicales R22 y R23 forman, con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico saturado, de 3-7 miembros, que puede contener hasta otros 2 heteroátomos del grupo N, O o S, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido, hasta tres veces, con F, Cl, Br, OH, oxo, N(R20)(R21) o alquilo (C₁-C₄);

10 R15 alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), en donde alquilo, cicloalquilo, alqueno, alqueno y alquino pueden estar sustituidos, más de una vez, con F, NH₂, NH-alquilo (C₁-C₄), N[alquilo (C₁-C₄)]₂, OH, O-alquilo (C₁-C₄), O-alqueno (C₂-C₄) u O-CO-alquilo (C₁-C₄), COOR₁₂, CON(R₁₃)(R₁₄), heteroarilo, arilo (C₆-C₁₀), aril (C₆-C₁₀)-alqueno (C₁-C₄), en donde heteroarilo y arilo pueden estar sustituidos con O-alquilo (C₁-C₄), en donde alquilo puede estar
15 sustituido, más de una vez, con F o Cl;

R20, R21, independientemente entre sí, H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alqueno (C₁-C₄), COO-alquilo (C₁-C₄), COO-alqueno (C₂-C₄), fenilo o SO₂-fenilo, en donde el anillo de fenilo puede estar sustituido, hasta dos veces, con F, Cl, CN, OH, alquilo (C₁-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), CF₃, OCF₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆) o CONH₂;

20

así como sus sales fisiológicamente toleradas.

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

25

R7, R8, R9, R10, independientemente entre sí, H, F o Cl;

R1, R2, R6 H;

30 R3, R4, R5, R6, independientemente entre sí, H, Cl, COOH, COO-alquilo (C₁-C₄) o NHCOR₁₅;

R11 OR₁₂, N(R₁₈)(R₁₉);

R12 H o alquilo (C₁-C₄);

35

R18, R19 H o alquilo (C₁-C₄);

R15 alquilo (C₁-C₄), en donde alquilo puede estar sustituido con COOH, o COOH;

40

así como sus sales fisiológicamente toleradas.

4. Medicamento que contiene uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3.

5. Medicamento que contiene uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, y uno o más principios activos que reducen el azúcar en sangre.

45

6. Uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, para preparar un medicamento para tratar la diabetes tipo 2.

50 7. Uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, para preparar un medicamento para bajar el azúcar el sangre.

8. Uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con al menos otro principio activo reductor del azúcar en sangre, para preparar un medicamento para tratar la diabetes tipo 2.

55

9. Uso de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con al menos otro principio activo reductor del azúcar en sangre, para preparar un medicamento para bajar el azúcar en sangre.

60 10. Procedimiento para preparar un medicamento que contiene uno o más de los compuestos según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** porque el principio activo se mezcla con un excipiente farmacéuticamente adecuado y esta mezcla se lleva a una forma adecuada para su administración.

65