

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 872**

51 Int. Cl.:
C07D 405/04 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07729379 .3**
96 Fecha de presentación: **22.05.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2079732**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.07.2009**

54 Título: **3-(1,3-BENZODIOXOL-5-IL)-6-(4-CICLOPROPILPIPERACIN-1-IL)-PIRIDACINA, SUS SALES Y SOLVATOS, Y SU USO COMO ANTAGONISTA DEL RECEPTOR H3 DE LA HISTAMINA.**

30 Prioridad:
29.05.2006 EP 06114615
05.09.2006 EP 06120117

45 Fecha de publicación de la mención BOP: **07.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente: **07.03.2012**

73 Titular/es:
HIGH POINT PHARMACEUTICALS, LLC
4170 MENDENHALL OAKS PARKWAY
HIGH POINT, NC 27265, US

72 Inventor/es:
HOHLWEG, Rolf

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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).

ES 2 375 872 T3

DESCRIPCIÓN

3- (1,3-benzodioxol-5-il) -6- (4-ciclopropilpiperacina-1-il)-piridacina, sus sales y solvatos, y su uso como antagonista del receptor H3 de la histamina

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son antagonistas del receptor H3 de la histamina, al uso de estos compuestos en composiciones farmacéuticas, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y al uso en procedimientos de tratamiento que emplean estos compuestos o composiciones. Los presentes compuestos muestran una alta y selectiva afinidad de unión por el receptor H3 de la histamina, indicando una actividad antagonista, agonista inversa o agonista sobre el receptor H3 de la histamina. Como resultado, los
10 compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades o alteraciones relacionadas con el receptor H3 de la histamina.

Antecedentes de la invención

- La existencia del receptor H3 de la histamina se ha conocido durante muchos años, y el receptor es de actual interés para el desarrollo de nuevos medicamentos (véase, por ejemplo, Drugs Fut 1996; 21: 507-20; Progress in Drug
15 Research 1995; 45: 107-65). El receptor H3 de la histamina humano ha sido clonado, véase Molecular Pharmacology, 1999; 55: 1101-7. El receptor H3 de la histamina es un autorreceptor presináptico localizado principalmente en el sistema nervioso central. Recientes evidencias sugieren que el receptor H3 muestra una actividad constitutiva, intrínseca, tanto *in vitro* como *in vivo* (es decir, es activo en ausencia de un agonista; véase, por ejemplo, Nature 2000; 408: 860-4). Los compuestos que actúan como agonistas inversos pueden inhibir esta
20 actividad. Se ha demostrado que el receptor H3 de la histamina regula la liberación de histamina y también de otros neurotransmisores tales como serotonina y acetilcolina. Por lo tanto se esperaría que un antagonista o un agonista inverso del receptor H3 de la histamina aumente la liberación de estos neurotransmisores en el cerebro. Por el contrario, un agonista del receptor H3 de la histamina conduciría a una inhibición de la biosíntesis de histamina y a una inhibición de la liberación de histamina, y también de otros neurotransmisores tales como serotonina e
25 acetilcolina. Estos hallazgos sugieren que los agonistas, los agonistas inversos y los antagonistas del receptor H3 de la histamina podrían ser importantes mediadores de la actividad neuronal. Consecuentemente, el receptor H3 de la histamina es un importante objetivo para nuevas terapias.

- Varias publicaciones desvelan la preparación y el uso de agonistas y antagonistas H3 de la histamina. Algunos de estos son derivados de imidazol (véase, por ejemplo, Drugs Fut 1996; 21: 507-20; Expert Opinion on Therapeutic
30 Patents 2000; 10: 1045-55). Sin embargo, también se describen varios ligandos sin imidazol del receptor H3 de la histamina (véase, por ejemplo, Arch Pharm Pharm Med Chem 1999; 332: 389-98; J Med Chem 2000; 43: 2362-70; Arch Pharm Pharm Med Chem 1998; 331: 395-404; Il Farmaco 1999; 54: 684-94; los documentos WO 99/42458, EP 0 978 512, WO 97/17345, US 6.316.475, WO 01/66534, WO 01/74810, WO 01/44191, WO 01/74815, WO 01/74773, WO 01/74813, WO 01/74814 y WO 02/12190. El estado de la técnica también se revisa en Drug Discovery Today,
35 2005; 10: 1613-17; Nat Rev Drug Dis cov, 2005; 4: 107, y en Drug Dev Res, 2006, 67: 651-665. En vista del interés de la técnica por los agonistas, agonistas inversos y antagonistas del receptor H3 de la histamina, sería altamente deseable contribuir a la materia con nuevos compuestos que interactúen con el receptor H3 de la histamina.

En el documento WO 03/066604, se menciona el clorhidrato de 3-(4-ciclopropilpiperacina-1-il)-6-(3,4-dimetoxifenil)piridacina mencionado en el Ejemplo 127.

Objetos de la invención

Un objeto de esta invención es aportar compuestos con un efecto reducido sobre la ingesta de alimentos.

Un objeto adicional de esta invención es aportar compuestos que puedan usarse para la reducción de peso.

Un objeto adicional de esta invención es aportar compuestos que puedan usarse para el tratamiento del sobrepeso o la obesidad.

- 45 Un objeto adicional de esta invención es aportar compuestos que puedan usarse para la supresión del apetito o la inducción de saciedad.

Un objeto adicional de esta invención es aportar compuestos que puedan usarse para el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

- 50 Un objeto adicional de esta invención es aportar compuestos que puedan usarse para curar o prevenir otras de las enfermedades o estados farmacológicos mencionados a continuación.

Un objeto adicional de esta invención es aportar compuestos que cumplan los requisitos generales de un medicamento, tales como no tóxicos, no mutágenos y ausencia de efectos adversos tras la administración a seres humanos.

Un objeto adicional de esta invención es superar o mejorar al menos uno de los inconvenientes de la técnica anterior, o proporcionar una alternativa útil.

Definiciones

En las fórmulas estructurales dadas en este documento y a lo largo de la presente memoria descriptiva, los siguientes términos tienen el significado indicado:

El término "solvato" según se usa en este documento es un complejo de estequiometría definida formado por un soluto (*in casu*, un compuesto según la presente invención) y un disolvente. Los disolventes son aquellos usados habitualmente en el arte farmacéutico, a modo de ejemplo, agua, etanol, ácido acético y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula disolvente es agua.

El término "tratamiento" según se usa en este documento significa la atención y el cuidado de un paciente con el propósito de combatir una enfermedad, alteración o estado. El término pretende incluir el retraso en la progresión de la enfermedad, alteración o estado, la mitigación o el alivio de los síntomas y las complicaciones, y/o la curación o la eliminación de la enfermedad, alteración o estado. El paciente que se va a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

Los términos "enfermedad", "alteración" y "estado" según se usan en este documento, se usan de forma intercambiable para especificar un estado de un paciente que no es el estado fisiológico normal del hombre.

El término "medicamento" según se usa en este documento significa una composición farmacéutica adecuada para la administración del compuesto farmacéutico activo a un paciente.

El término "farmacéuticamente aceptable" según se usa en este documento significa adecuado para aplicaciones farmacéuticas normales, es decir, que no produzca efectos adversos en pacientes, etc.

El término "cantidad eficaz" según se usa en este documento significa una dosis que es suficiente para que el tratamiento de los pacientes sea eficaz en comparación con ningún tratamiento.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto según se usa en este documento significa una cantidad suficiente para curar, mitigar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para conseguir esto se define como "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para cada propósito dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como del peso y del estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de una dosis apropiada puede conseguirse usando la experimentación rutinaria, construyendo una matriz de valores y probando diferentes puntos en la matriz, lo que está todo en la pericia habitual del médico o veterinario experto.

El término "metabolismo" según se usa en este documento se refiere a la biotransformación de una sustancia farmacológica (en esta invención, un compuesto de fórmula general I) administrada a un paciente.

Los ejemplos representativos mencionados anteriormente son formas de realización específicas de esta invención.

Resumen de la invención

La invención se refiere a los compuestos mencionados en las reivindicaciones, a continuación. Los compuestos de esta invención difieren estructuralmente de los compuestos conocidos.

Debido a su interacción con el receptor H3 de la histamina, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de un amplio intervalo de estados y alteraciones en los que una interacción con el receptor H3 de la histamina es beneficiosa. Por lo tanto, los compuestos pueden hallar uso, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico.

La invención también se refiere al uso de dichos compuestos en terapia, y en particular, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

En otra forma de realización, la invención se refiere a los compuestos de la invención para su uso en procedimientos de tratamiento, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto reivindicado en este documento.

En otra forma de realización adicional, la invención se refiere al uso de los compuestos reivindicados en este documento en la elaboración de medicamentos.

Descripción de las formas de realización preferidas

Debido a su interacción con el receptor H3 de la histamina, los compuestos de esta invención, según se define en las reivindicaciones, a continuación, y en cualquier otro sitio de esta memoria descriptiva, son útiles en el tratamiento de un amplio intervalo de estados y alteraciones en los que una interacción con el receptor H3 de la histamina es beneficiosa. Por lo tanto, los compuestos pueden hallar uso, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central y en el sistema nervioso periférico.

Los compuestos de la presente invención interactúan con el receptor H3 de la histamina, y consecuentemente son particularmente útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades o estados en los que las interacciones con

el receptor H3 de la histamina son beneficiosas.

- 5 En un aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto según se reivindica en este documento, en una composición farmacéutica. La composición farmacéutica puede comprender, en otro aspecto, como principio activo, al menos un compuesto según se reivindica en este documento, junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, la invención proporciona dicha composición farmacéutica en forma de dosis unitaria, que comprende desde aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 1.000 mg, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 500 mg, tal como desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 200 mg, de un compuesto reivindicado en este documento.
- 10 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto reivindicado en este documento para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y alteraciones en las que una inhibición del receptor H3 de la histamina tiene un efecto beneficioso.
- En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto reivindicado en este documento para la elaboración de un medicamento con actividad agonista H3 de la histamina o agonista inversa de H3 de la histamina.
- 15 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto reivindicado en este documento para la elaboración de un medicamento para la reducción de peso.
- En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto reivindicado en este documento para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del sobrepeso o la obesidad.
- En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto reivindicado en este documento para la elaboración de un medicamento para la supresión del apetito o la inducción de saciedad.
- 20 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto reivindicado en este documento para la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de alteraciones y enfermedades relacionadas con el sobrepeso o la obesidad, tales como dislipidemia, enfermedades coronarias cardíacas, enfermedades de la vesícula biliar, artrosis y diversos tipos de cáncer tales como cáncer de endometrio, de mama, de próstata y de colon.
- 25 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto reivindicado en este documento para la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de alteraciones alimentarias, tales como bulimia o hiperfagia compulsiva.
- En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto reivindicado en este documento para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la intolerancia a la glucosa (IGT, *impaired glucose tolerance*).
- 30 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto reivindicado en este documento para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la diabetes de tipo 2.
- En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto reivindicado en este documento para la elaboración de un medicamento para el retraso o la prevención de la progresión de la IGT a diabetes de tipo 2.
- 35 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto reivindicado en este documento para la elaboración de un medicamento para el retraso o la prevención de la progresión desde la diabetes de tipo 2 no insulino-dependiente a la diabetes de tipo 2 insulino-dependiente.
- En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto reivindicado en este documento para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y alteraciones en las que una estimulación del receptor H3 de la histamina tiene un efecto beneficioso.
- 40 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto reivindicado en este documento para la elaboración de un medicamento con actividad agonista H3 de la histamina.
- En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto reivindicado en este documento para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la rinitis alérgica, úlceras o anorexia.
- 45 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto reivindicado en este documento para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, narcolepsia, alteraciones por déficit de atención o reducción en la vigilia, o para la regulación del sueño.
- En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto reivindicado en este documento para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de alteraciones de las vías respiratorias tales como asma, para la regulación de la secreción ácida gástrica o para el tratamiento de diarreas.
- 50 En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos que muestran actividad agonista del receptor H3 de la histamina, y que consecuentemente pueden ser útiles en el tratamiento de un amplio intervalo de estados y

alteraciones en las que la activación del receptor H3 de la histamina es beneficiosa.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse para el tratamiento de alteraciones de las vías respiratorias (tales como asma), como antidiarreicos y para la modulación de la secreción ácida gástrica.

5 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de enfermedades asociadas con la regulación del sueño y la vigilia, y para el tratamiento de la narcolepsia y de alteraciones por déficit de atención.

Además, los compuestos de la invención pueden usarse como estimulantes del SNC o como sedantes.

10 Los presentes compuestos también pueden usarse para el tratamiento de estados asociados con la epilepsia. Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden usarse para el tratamiento de la cinetosis y el vértigo. Adicionalmente, pueden ser útiles como reguladores de la secreción hipotálamo-hipofisaria, como antidepresivos, como moduladores de la circulación cerebral y en el tratamiento del síndrome del intestino irritable.

Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de la demencia y de la enfermedad de Alzheimer.

15 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento de la rinitis alérgica, úlceras o anorexia.

Los compuestos de la presente invención pueden ser adicionalmente útiles para el tratamiento de la migraña (véase, por ejemplo, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1998; 287: 43-50) y para el tratamiento del infarto de miocardio (véase *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2000; 9: 2537-42).

20 En un aspecto adicional de la invención, el tratamiento de un paciente con un compuesto de la presente invención se combina con dieta y/o ejercicio.

En un aspecto adicional de la invención, uno o más de uno de los compuestos reivindicados en este documento se administra en combinación con una o más sustancias en cualquier proporción adecuada. Dichos agentes activos pueden elegirse, por ejemplo, de entre agentes antiobesidad, antidiabéticos, agentes antidislipídicos, agentes antihipertensivos, agentes para el tratamiento de las complicaciones resultantes de, o asociadas con, la diabetes, y
25 agentes para el tratamiento de complicaciones y alteraciones resultantes de, o asociadas con, la obesidad.

Además, en un aspecto adicional de esta invención, puede administrarse un compuesto reivindicado en este documento en combinación con uno o más agentes antiobesidad o agentes reguladores del apetito. Dichos agentes pueden elegirse, por ejemplo, del grupo formado por agonistas de los transcritos regulados por cocaína y anfetamina (CART, *cocaine amphetamine regulated transcript*), antagonistas del NPY (neuropéptido Y), agonistas de la MC4 (melanocortina 4), agonistas de la MC3 (melanocortina 3), agonistas de la orexina, agonistas del factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*), agonistas del factor de liberación de corticotrofina (CRF, *corticotropin releasing factor*), antagonistas de la proteína de unión al factor de liberación de corticotrofina (CRF BP, *corticotropin releasing factor binding protein*), agonistas de la urocortina, agonistas β 3-adrenérgicos tales como CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LYL377267 o AZ-40140, agonistas de la hormona estimulante de los melanocitos (MSH, *melanocyte-stimulating hormone*), antagonistas de la hormona concentradora de melanocitos (CH, *melanocyte-concentrating hormone*), agonistas de la colecistocinina (CCK, *cholecystokinin*), inhibidores de la recaptación de serotonina tales como fluoxetina, paroxetina (seroxat) o citalopram, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, compuestos mixtos de serotonina y noradrenérgicos, agonistas de la 5HT (serotonina), agonistas de la bombesina, antagonistas de la galanina, hormona de crecimiento, factores de crecimiento tales como prolactina o lactógeno placentario, compuestos liberadores de hormona de crecimiento, agonistas de la hormona liberadora de tirotrofina (TRH, *thyrotropin releasing hormone*), moduladores de las proteínas desacoplates 2 ó 3 (UCP, *uncoupling protein 2 or 3*), agonistas de la leptina, agonistas dopaminérgicos (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de receptores activados por proliferadores de peroxisoma (PPAR, *peroxisome proliferator-activated receptor*), moduladores del receptor del retinoide X (RXR, *retinoid X receptor*), agonistas del
45 receptor β de hormonas tiroideas (TR- β), inhibidores de la proteína pseudoagouti (AGRP, *Agouti related protein*), antagonistas opioides (tales como naltrexona), exendina-4, GLP-1 y factor neurotrófico ciliar.

En una forma de realización de la invención, un agente antiobesidad administrado en combinación con uno o más compuestos de la invención es leptina.

En otra forma de realización, dicho agente antiobesidad es dexanfetamina o anfetamina.

50 En otra forma de realización, dicho agente antiobesidad es fenfluramina o dexfenfluramina.

En otra forma de realización más, dicho agente antiobesidad es sibutramina.

En otra forma de realización, dicho agente antiobesidad es orlistat.

En otra forma de realización, dicho agente antiobesidad es mazindol o fentermina.

En otra forma de realización más, dicho agente antiobesidad es fendimetrazina, dietilpropión, fluoxetina, bupropión, topiramato o ecopipam.

Aún en un aspecto adicional de la invención, un compuesto reivindicado en este documento puede administrarse en combinación con uno o más agentes antidiabéticos. Algunos agentes antidiabéticos relevantes incluyen insulina, análogos y derivados de insulina tales como los desvelados en los documentos EP 0 792 290 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo, N^{εB29}-tetradecanoil des(B30) insulina humana, en los documentos EP 0 214 826 y EP 0 705 275 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo, insulina humana Asp^{B28}, en el documento US 5.504.188 (Eli Lilly), por ejemplo, insulina humana Lys^{B28} Pro^{B29}, en el documento EP 0 368 187 (Aventis), por ejemplo, Lantus®, derivados de GLP-1, tales como los desvelados en los documentos en el documento WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), así como agentes hipoglucemiantes activos por vía oral.

Los agentes hipoglucemiantes activos por vía oral comprenden preferiblemente imidazolininas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, sensibilizantes a la insulina, inhibidores de la α-glucosidasa, agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β, por ejemplo, abridores de los canales de potasio tales como los desvelados en los documentos WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S), o mitiglinida, o un bloqueante de los canales de potasio, tal como BTS-67582, nateglinida, antagonistas del glucagón, tal como uno de los desvelados en los documentos WO 99/01423 y WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), agonistas del GLP-1, tales como los desvelados en los documentos WO 00/42026 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), inhibidores de la dipeptil peptidasa IV (DPP-IV, *dipeptidyl peptidase-IV*), inhibidores de la fosfatasa de proteína tirosina (PTPase, *protein tyrosine phosphatase*), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o la glucogenolisis, moduladores de la captación de glucosa, inhibidores de la sintasa cinasa-3 glucógeno (GSK-3, *glycogen synthase kinase-3*), compuestos que modifican el metabolismo lipídico tales como agentes antilipidémicos, compuestos que disminuyen la ingesta de alimentos, agonistas de los receptores activados por proliferadores de peroxisoma (PPAR, *peroxisome proliferator-activated receptor*) y del receptor del retinoide X (RXR, *retinoid X receptor*), tales como ALRT-268, LG-1268 o LG-1069.

En una forma de realización de la invención, un compuesto reivindicado en este documento puede administrarse en combinación con insulina o un análogo o derivado de insulina, tal como N^{εB29}-tetradecanoil des(B30) insulina humana, insulina humana Asp^{B28}, insulina humana Lys^{B28} Pro^{B29}, Lantus®, o una preparación mixta que comprenda uno o más de estos.

En una forma de realización adicional de la invención, un compuesto reivindicado en este documento puede administrarse en combinación con una sulfonilurea, por ejemplo, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, glibenclamida, glicipizida, glimepirida, glicazida o gliburida.

En otra forma de realización de la invención, un compuesto reivindicado en este documento puede administrarse en combinación con una biguanida, por ejemplo, metformina.

Aún en otra forma de realización de la invención, un compuesto reivindicado en este documento puede administrarse en combinación con meglitinida, por ejemplo, repaglinida o nateglinida.

En otra forma de realización más de la invención, un compuesto reivindicado en este documento puede administrarse en combinación con un sensibilizante de insulina de tiazolidinediona, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, darglitazona, englitazona, CS-011/CI-1037 o T 174, o un compuesto desvelado en los documentos WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 y WO 98/45292.

En otra forma de realización más de la invención, un compuesto reivindicado en este documento puede administrarse en combinación con un sensibilizante de insulina, por ejemplo, tales como GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516, o un compuesto desvelado en los documentos WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193, WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 00/63196, WO 00/63209, WO 00/63190 o WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S).

En una forma de realización adicional de la invención, un compuesto reivindicado en este documento puede administrarse en combinación con un inhibidor de la α-glucosidasa, por ejemplo, voglibosa, emiglitato, miglitol o acarbosa.

En otra forma de realización de la invención, un compuesto reivindicado en este documento puede administrarse en combinación con un agente que actúa sobre el canal dependiente de ATP de las células β, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glicipizida, glicazida, BTS-67582 o repaglinida.

Aún en otra forma de realización de la invención, un compuesto reivindicado en este documento puede administrarse en combinación con nateglinida.

En otra forma de realización más, un compuesto reivindicado en este documento puede administrarse en

combinación con un agente antihiperlipidémico o un agente antilipidémico, por ejemplo, colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozilo, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol o dextrotiroxina.

En otra forma de realización más de la invención, un compuesto reivindicado en este documento puede administrarse en combinación con un agente antilipidémico, por ejemplo, colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozilo, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol o dextrotiroxina.

En otro aspecto de la invención, un compuesto reivindicado en este documento puede administrarse en combinación con más de uno de los compuestos mencionados anteriormente, por ejemplo, en combinación con metformina y una sulfonilurea tal como gliburida; una sulfonilurea y acarbosa; nateglinida y metformina; acarbosa y metformina; una sulfonilurea, metformina y troglitazona; insulina y una sulfonilurea; insulina y metformina; insulina, metformina y una sulfonilurea; insulina y troglitazona; insulina y lovastatina; etc.

Adicionalmente, un compuesto reivindicado en este documento puede administrarse en combinación con uno o más agentes antihipertensivos. Algunos ejemplos de antihipertensivos son β -bloqueantes tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitors*) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril y ramipril, bloqueantes de los canales de calcio tales como nifedipino, felodipino, nicardipino, isradipino, nimodipino, diltiazem y verapamilo, y α -bloqueantes tales como doxazosina, urapidilo, prazosina y terazosina. Puede hacerse una referencia adicional a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Debería entenderse que cualquier combinación adecuada de los compuestos según la invención con dieta y/o ejercicio, con uno o más de los compuestos mencionados anteriormente, y opcionalmente con una o más sustancias activas, se consideran dentro del ámbito de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden ser quirales, y se pretende que cualquier enantiómero, como enantiómero separado, puro o parcialmente purificado, o las mezclas racémicas de los mismos, estén incluidos dentro del ámbito de la invención.

Adicionalmente, cuando están presentes en la molécula un doble enlace o un sistema anular total o parcialmente saturado, o más de un centro de asimetría, o un enlace con una rotación restringida, pueden formarse diastereómeros. Se entiende que cualquier diastereómero, como diastereómero separado, puro o parcialmente purificado, o mezcla de los mismos, están incluidos dentro del ámbito de la invención.

Adicionalmente, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautómeras, y se entiende que cualquier forma tautómera, que los compuestos sean capaces de formar, está incluida dentro del ámbito de la presente invención.

La presente invención también engloba sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos. Dichas sales incluyen sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y de amonio alquilado. Las sales de adición ácida incluyen sales de ácidos inorgánicos así como de ácidos orgánicos. Algunos ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y similares. Algunos ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen los ácidos fórmico, acético, tricloroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metansulfónico, etansulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilensalicílico, etandisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencensulfónico, p-toluensulfónico y similares. Algunos ejemplos adicionales de sales de adición ácida inorgánicas u orgánicas incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en J Pharm Sci 1977; 66: 2. Algunos ejemplos de sales metálicas incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares. Algunos ejemplos de sales de amonio y de amonio alquilado incluyen sales de amonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, etilamonio, hidroxietilamonio, dietilamonio, butilamonio, tetrametilamonio y similares.

También se pretende que las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables sean los hidratos que los compuestos de la presente invención sean capaces de formar.

Las sales de adición ácida pueden obtenerse como los productos directos de la síntesis de compuestos. Alternativamente, la base libre puede disolverse en un disolvente adecuado que contenga el ácido apropiado, y aislarse la sal mediante evaporación del disolvente o separando de otra forma la sal y el disolvente.

Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con disolventes de bajo peso molecular estándar usando procedimientos bien conocidos por el experto en la materia. Dichos solvatos también se entiende que están dentro del ámbito de la presente invención.

Combinando una o más de las formas de realización individuales descritas en este documento, opcionalmente también una o más de las reivindicaciones individuales, a continuación, resultan formas de realización adicionales, y la presente invención se refiere a todas las posibles combinaciones de dichas formas de realización y

reivindicaciones.

Composiciones farmacéuticas

- Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis individuales o múltiples. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden formularse con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como con cualquier otro coadyuvante y excipiente conocido según las técnicas convencionales, tales como las desveladas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.
- Las composiciones farmacéuticas pueden formularse específicamente para su administración a través de cualquier vía adecuada, tal como la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), siendo preferida la vía oral. Se apreciará que la vía preferida dependerá del estado general y la edad del sujeto que se va a tratar, de la naturaleza del estado que se va a tratar y del principio activo elegido.
- Algunas composiciones farmacéuticas para su administración por vía oral incluyen formas de dosificación sólida tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado, pueden prepararse con recubrimientos, tales como recubrimientos entéricos, o pueden formularse de forma que proporcionen una liberación controlada del principio activo, tal como liberación sostenida o prolongada, según procedimientos bien conocidos en la materia.
- Algunas formas de dosificación líquida para su administración por vía oral incluyen disoluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.
- Algunas composiciones farmacéuticas para su administración por vía parenteral incluyen disoluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones, así como polvos estériles para ser reconstituídos en disoluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso. También se entiende que las formulaciones inyectables depot están dentro del ámbito de la presente invención.
- Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, aerosoles, ungüentos, cremas, geles, inhaladores, parches dérmicos, implantes, etc.
- Una dosis oral típica está en el intervalo de desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, preferiblemente desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día, y más preferiblemente desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día, administrada en una o más dosis, tal como desde 1 a 3 dosis. La dosis exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, el género, la edad, el peso y el estado generando el sujeto que se va a tratar, la naturaleza y la gravedad del estado tratado y cualquier enfermedad concomitante que se va a tratar, y otros factores evidentes para los expertos en la materia.
- Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitarias mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Una forma de dosificación unitaria típica para su administración por vía oral una o más veces al día, tal como desde 1 hasta 3 veces al día, puede contener desde 0.05 hasta aproximadamente 1.000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 500 mg, y más preferiblemente desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 200 mg de un compuesto (o una sal u otro derivado del mismo, según se estableció anteriormente), según la invención.
- Para vías parenterales, tales como intravenosa, intratecal, intramuscular y administraciones similares, las dosis típicas son del orden de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para la administración por vía oral.
- Los compuestos de esta invención se utilizan generalmente como la sustancia libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Un ejemplo es una sal de adición ácida de un compuesto con una funcionalidad de base libre. Cuando un compuesto de la fórmula I contiene una funcionalidad de base libre, dichas sales se preparan de una forma convencional tratando una disolución o una suspensión de la forma de base libre de un compuesto reivindicado en este documento con un equivalente químico (equivalente ácido-base) de un ácido farmacéuticamente aceptable. Algunos ejemplos representativos de ácidos orgánicos e inorgánicos se mencionaron anteriormente. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto de la invención con un grupo hidroxilo incluyen el anión de dicho compuesto en combinación con un catión adecuado, tal como un ión sodio o amonio.
- Para su administración por vía parenteral, pueden emplearse las disoluciones de los nuevos compuestos de la fórmula I en disolución acuosa estéril, en propilenglicol acuoso o en aceite de sésamo o de cacahuete. Dichas disoluciones acuosas deberían tamponarse adecuadamente si fuera necesario, y el diluyente líquido debe hacerse antes isotónico con disolución salina o glucosa suficiente. Las disoluciones acuosas son particularmente adecuadas para su administración por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados están todos fácilmente disponibles mediante técnicas estándar conocidas por los expertos en la materia.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes sólidos o agentes de relleno inertes, disoluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos. Algunos ejemplos de portadores sólidos son lactosa, *terra alba*, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato magnésico, ácido esteárico o éteres de alquilo inferior de celulosa. Algunos ejemplos de portadores líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietilenos o agua. De forma similar, el portador o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la materia, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas mediante la combinación de los nuevos compuestos de la fórmula I y los portadores farmacéuticamente aceptables se administra entonces fácilmente en una variedad de formas de dosificación adecuadas para las vías de administración desveladas. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en formas de dosificación unitaria mediante procedimientos conocidos en la materia de farmacia.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para su administración por vía oral pueden presentarse como unidades individuales tales como cápsulas o comprimidos, conteniendo cada una, una cantidad determinada del principio activo, y que pueden incluir un excipiente adecuado. Estas formulaciones pueden estar en forma de polvos o gránulos, como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite.

Si se usa un portador sólido para la administración por vía oral, la preparación puede comprimirse, colocarse en cápsulas de gelatina dura en forma de polvo o gránulos, o puede estar en forma de tableta o pastilla. La cantidad del portador sólido puede variar ampliamente, pero habitualmente será de desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 1 g. Si se usa un portador líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, una emulsión, una cápsula de gelatina blanda o un líquido inyectable estéril, tal como una suspensión o una disolución acuosa o no acuosa líquida.

Un comprimido típico, que puede prepararse mediante técnicas de compresión convencionales, puede contener en su núcleo 5,0 mg de un compuesto de la invención, 67,8 mg of lactosum Ph. Eur., 31,4 mg de celulosa microcristalina (Avicel), 1,0 mg de Amberlite® IRP88 (es decir, Polacrillin potásico NF, disgregante de comprimidos) Rohm and Haas y estearato magnésico Ph. Eur. c. s., con un recubrimiento de aproximadamente 9 mg de hidroxipropilmetil celulosa y aproximadamente 0,9 mg de Mywacett 9-40 T (usándose el monoglicérido acilado como plastificante para el recubrimiento en película).

Si se desea, la composición farmacéutica de esta invención puede comprender el compuesto de la fórmula I en combinación con una o más sustancias adicionales farmacológicamente activas, por ejemplo, sustancias elegidas de entre las descritas anteriormente.

En resumen, los compuestos de esta invención pueden prepararse de una forma conocida *per se* o análogos con procesos conocidos.

Todos los títulos y subtítulos se usan en este documento únicamente por conveniencia, y no deberían interpretarse como limitantes de la invención en modo alguno.

Se pretende que el uso de cualquiera y de todos los ejemplos, o de un lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionado en este documento, simplemente ilumine mejor la invención, y no ponga una limitación al ámbito de la invención salvo que se reivindique de otro modo. Ningún lenguaje de la memoria descriptiva debería interpretarse como indicador de algún elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la invención.

En este documento, la palabra "comprende" debe interpretarse ampliamente como que significa "incluye", "contiene" o "abarca" (véanse las directrices de la OEP C 4.13).

Esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes en la materia en cuestión enumeradas en las reivindicaciones anexas a este documento según permita la ley aplicable.

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración.

45 Ejemplos

En el ejemplo, a continuación, los siguientes términos pretenden tener los siguientes significados generales: h es hora(s), kD es kiloDalton(s), L es litro(s), M es molar, mg es miligramo(s), min es minuto(s), mL es mililitro(s), mM es milimolar, mmol es milimol(es), mol es mol(es), N es normal, RMN es espectroscopía por resonancia magnética nuclear, DMSO es dimetilsulfóxido, TF es tetrahidrofurano, CDCl₃ es cloroformo deuterado y DMSO-d₆ es dimetilsulfóxido hexadeuterado.

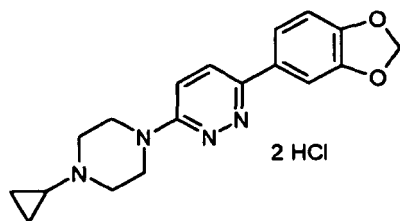
En resumen, los compuestos de esta invención pueden prepararse de una forma conocida *per se* o análogos con procesos conocidos.

Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker de 300 ó 400 MHz. Los valores del desplazamiento químico (δ) se dan en partes por millón (ppm) de desplazamiento al campo más bajo a partir de

tetrametilsilano como estándar interno de referencia.

Ejemplo 1

Diclorhidrato de 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-(4-ciclopropilpiperacina-1-il)piridacina



5 Etapa 1:

3-Cloro-6-piperacina-1-ilpiridacina

Se mezclaron piperacina (20,0 g, 232 mmol) y 3,6-dicloropiridacina (34,6 g, 232 mmol) con 2-butanona y se calentaron a 62°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el producto precipitado se filtró y se lavó con 2-butanona. El sólido se redisolvió en DCM (250 mL), se filtró y el filtrado se evaporó. El sólido se secó a vacío para rendir 37,3 g, 81% de 3-cloro-6-piperacina-1-ilpiridacina.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,00 (m, 4H).

Etapa 2:

3-Cloro-6-(4-ciclopropilpiperacina-1-il)piridacina

Se suspendió 3-cloro-6-piperacina-1-ilpiridacina (9,93 g, 50 mmol) en TF (80 mL) y agua (18,9 mL), se añadieron [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (17,423 g, 100 mmol), ácido acético (8,5 mL, 150 mmol) y cianoborhidruro sódico (4,08 g, 65 mmol). La mezcla se calentó a 62°C durante 16 h, los disolventes se eliminaron a vacío y el remanente se agitó con DCM (100 mL) y agua (75 mL). El pH se ajustó a 10, la fase orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre sulfato magnésico. La evaporación a vacío rindió 3-cloro-6-(4-ciclopropilpiperacina-1-il)piridacina como un sólido que se recrystalizó en acetonitrilo para rendir el producto, 8,18 g, 69%.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 3,60 (m, 4H), 2,73 (m, 4H), 1,65 (m, 1H), 0,48 (m, 4H)

Etapa 3:

Diclorhidrato de 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-(4-ciclopropilpiperacina-1-il)piridacina

Se mezclaron (8,0 g, 33,5 mmol) de 3-Cloro-6-(4-ciclopropilpiperacina-1-il)piridacina acetonitrilo (100 mL), una disolución de carbonato sódico 1 M (100,5 mL, 100,5 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (1,17 g, 1,67 mmol) y se desgasificaron a vacío con nitrógeno. Se añadió ácido 3,4-metilendioxi-bencenborónico (8,34 g, 50,3 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C durante 16 h. El producto precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo y agua, y se secó a vacío. El sólido se suspendió en metanol (500 mL) y se añadieron 2,2 equivalentes de una disolución de dioxano en HCl 4 M. La disolución formada se filtró, se concentró a vacío y se añadió acetonitrilo (100 mL). La suspensión se agitó durante 1 h, se filtró y el sólido se secó a vacío para dar 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-(4-ciclopropilpiperacina-1-il)piridacina como un polvo amarillo, 11,4 g, 86%.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,37 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,58 (d amplio, 2H), 3,30-3,75 (m, 6H), 2,89 (m, 1H), 1,24 (m, 2H), 0,82 (m, 2H)

Microanálisis para C₁₈H₂₀N₄O₂, 2 x HCl, 1 x H₂O:

Calculado: C, 52,06%; H, 5,82%; N, 13,49%;

Hallado: C, 51,91%; H, 5,85%; N, 13,57%.

No se ha encontrado actividad mutágena para el diclorhidrato de 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-(4-ciclopropilpiperacina-1-il)piridacina. Adicionalmente, en pruebas con ratones, este compuesto tiene un efecto reductor sobre la ingesta de alimentos.

REIVINDICACIONES

1. 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-6-(4-ciclopropilpiperacín-1-il)piridacina y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de la misma.
2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el solvato es un hidrato.
- 5 3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que la sal farmacéutica aceptable es la sal de diclorhidrato.
4. El compuesto según la reivindicación 2, en el que el hidrato es el monohidrato.
5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto está en la forma del diclorhidrato monohidratado.
6. Una combinación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y una o más sustancias
10 activas adicionales.
7. La combinación de la reivindicación 6, en la que la sustancia activa adicional es un agente antiobesidad o un agente regulador del apetito.
8. La combinación de la reivindicación 7, en la que la sustancia activa adicional es un inhibidor de la recaptación de serotonina, que preferiblemente es fluoxetina, paroxetina o citalopram.
- 15 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, que comprenden desde 0,05 mg hasta 1.000 mg del compuesto.
- 20 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 o una composición farmacéutica según la reivindicación 9 ó 10 para su uso como un medicamento.
12. Un compuesto, una combinación o una composición farmacéutica según la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de la obesidad.
- 25 13. Un uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 o una composición farmacéutica según la reivindicación 9 ó 10 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad.
14. Un compuesto, una combinación o una composición farmacéutica según la reivindicación 11 para su uso en la supresión del apetito o la inducción de saciedad.
- 30 15. Un uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 o una composición farmacéutica según la reivindicación 9 ó 10 para la fabricación de un medicamento para la supresión del apetito o la inducción de saciedad.
16. Un compuesto, una combinación o una composición farmacéutica según la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de la depresión.
- 35 17. Un uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8 o una composición farmacéutica según la reivindicación 9 ó 10 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la depresión.