

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 322**

51 Int. Cl.:
C07D 285/24 (2006.01)
A61K 31/549 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07822643 .8**
96 Fecha de presentación: **15.11.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2086951**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.08.2009**

54 Título: **Nuevas 2-(2-hidroxifenil)benzotiadiazinas útiles para el tratamiento de la obesidad y la diabetes**

30 Prioridad:
15.11.2006 DK 200601488

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.03.2012

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

72 Inventor/es:
**OLESEN, Preben Houlberg;
PETERSEN, Anders Klarskov;
NIELSEN, Flemming Elmelund;
CHRISTIANSEN, Lise Brown y
HANSEN, Holger Claus**

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 2 377 322 T3

DESCRIPCIÓN

Nuevas 2-(2-hidroxifenil)benzotiadiazinas útiles para el tratamiento de la obesidad y la diabetes

Campo de la invención

La invención se refiere a derivados de 2-(2-hidroxifenil)benzotiadiazina que se ha encontrado que son particularmente interesantes como desacopladores químicos.

Antecedentes de la invención

La obesidad es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de muchas enfermedades comunes tales como aterosclerosis, hipertensión, diabetes de tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM)), dislipidemia, coronariopatía cardíaca y osteoartritis y diversos cánceres. También causa problemas considerables por una motilidad reducida y calidad de vida aminorada. La incidencia de la obesidad y por tanto de estas enfermedades está aumentando crecientemente en el mundo industrializado.

El término obesidad implica un exceso de tejido adiposo. En este contexto, la obesidad se considera un grado cualquiera de exceso de obesidad que imparte un riesgo a la salud. La diferenciación entre individuos normales y adiposos puede ser sólo aproximada, pero el riesgo para la salud impartido por la obesidad probablemente es continuo con una adiposidad creciente. En el contexto de la presente invención, los individuos con un índice de masa corporal (BMI = peso corporal en kgs. dividido por la altura al cuadrado en metros) por encima de 25 han de considerarse obesos.

Incluso una obesidad suave aumenta el riesgo de muerte prematura y de afecciones tales como diabetes, dislipidemia, hipertensión, aterosclerosis, colecistopatía y ciertos tipos de cáncer. En el mundo occidental industrializado, la prevalencia de la obesidad ha aumentado significativamente en las últimas décadas. A causa de la alta prevalencia de la obesidad y las consecuencias sobre la salud, su prevención y tratamiento deben ser una alta prioridad de la salud pública.

Excepto por el ejercicio físico, la dieta y la restricción de alimentos, lo que no es posible para un gran número de pacientes, no existe en la actualidad un tratamiento convincente para reducir eficaz y aceptablemente el peso corporal. Hasta la fecha hay disponibles sólo unos pocos tratamientos farmacológicos, a saber Sibutramina (Abbot, que actúa por mecanismos serotoninérgicos y noradrenalínicos), Orlistat (Roche Pharm. que reduce la incorporación de grasa por el intestino) y Acomplia (Rimonabant, Sanofi-Aventis; antagonista selectivo de receptor endocannabinóide CB1, aprobado en EE.UU. para uso como coadyuvante de la dieta y el ejercicio en junio de 2006). Sin embargo, no sólo a la vista de los considerables problemas directamente relacionados con la obesidad, como se ha descrito antes, sino también debido al importante efecto de la obesidad como factor de riesgo en enfermedades comunes y graves (incluso mortales) es importante encontrar compuestos farmacéuticos que sean útiles en la prevención y/o el tratamiento de la obesidad.

Cuando la ingestión de energía excede del gasto, se almacena el exceso de calorías predominantemente en el tejido adiposo y, si este balance neto es prolongado, resulta la obesidad, esto es, hay dos componentes para el balance ponderal y una anomalía de cualquiera de ellos (ingestión o gasto) puede dar por resultado la obesidad. Este proceso puede contrarrestarse aumentando el gasto de energía (por ejemplo, mediante ejercicio físico) o disminuyendo la incorporación de energía (por ejemplo, mediante dieta). Hasta el momento, el único tratamiento disponible consiste en Sibutramina (que actúa por vía serotoninérgica, Abbott) y Orlistat (reduciendo la incorporación de grasa por el intestino, Roche Pharm), ninguno reduciendo el peso corporal eficazmente ni aceptablemente. Por tanto, hay necesidad de compuestos farmacéuticos que puedan ser útiles en la prevención o tratamiento de la obesidad, por ejemplo, por aumentar el gasto de energía o disminuyendo la incorporación de energía.

Una manera de aumentar el gasto de energía es el aumento de la velocidad metabólica. Para conducir la fosforilación de ADP a ATP se usa la fosforilación oxidante en mitocondrios, la energía del metabolismo de glucosa y la oxidación de ácidos grasos libres. Cuando se oxidan de nuevo NAD^+ y FAD, respectivamente NADH Y FADH_2 formados en el ciclo de TCA, se bombean protones que salen de la matriz mitocondrial. El gradiente de pH resultante (pH de la matriz 8 y fuera pH 7) y el potencial (-170 mV, negativo en el interior) a través de la membrana mitocondrial interior constituyen el gradiente electroquímico de protones. Como el efecto de una diferencia del pH de una unidad corresponde a un potencial de 61,5 mV, el gradiente electroquímico de protón ejerce una fuerza protón-motriz de aprox- -230 mV, que es la fuerza motriz para la síntesis de ATP mitocondrial.

Cuando aumenta así el consumo de ATP, las células responden aumentando la síntesis de ATP y consecuentemente el flujo interior de protones a través de la ATP sintasa, La enzima responsable de la síntesis de ATP y, por ello, se aumenta la velocidad metabólica. Los compuestos desacopladores son compuestos que pueden transportar protones a través de las membranas y, cuando los protones son transportados a través de la membrana mitocondrial, se elude la síntesis de ATP. En el lado (alcalino) de la matriz, se libera el protón y el desacoplador

desprotonado vuelve al espacio intermembrana en el que coge otro protón. El ciclo del desacoplador (o síntesis de ATP) y el transporte del protón resultante conduce a un bombeo hacia el exterior incrementado de protones a través de una oxidación acrecentada de NADH y FADH₂ por la cadena de respiración. Consecuentemente, la concentración de NADH en la matriz caerá. Puesto que la realimentación de NADH inhibe tres etapas del ciclo de TCA (NADH es el regulador principal del ciclo de TCA), aumentará el flujo a través del ciclo de TCA. Por tanto, aumentará la velocidad metabólica.

Así, compuestos tales como desacopladores químicos que actúan aumentando la velocidad metabólica, pueden ser útiles para tratar la obesidad, pero también para tratar otras afecciones tales como aterosclerosis, hipertensión, diabetes, específicamente la diabetes de tipo 2 (NIDDM (diabetes mellitus noinsulinodependiente)), dislipidemia, coronariopatía cardíaca, enfermedad de la vejiga, osteoartritis y varios tipos de cáncer tales como cáncer endometrial, de mama, próstata y colon, y el riesgo de muerte prematura así como otras afecciones tales como enfermedades y trastornos, afecciones que se mejoran por un potencial mitocondrial reducido.

Además, los desacopladores químicos pueden reducir especies de oxígeno no reactivo (ROS) que se supone (De Grey y otros, Eur J. Biochem 269, 1995 (2002)) que están involucrados en el proceso de envejecimiento, en lesiones del tejido cardíaco así como como tejido neuronal. Por tanto es posible que afecciones afectadas por ROS puedan invertirse o parar mediante la intervención de desacopladores químicos. Entre los ejemplos de tales afecciones figuran enfermedades microvasculares diabéticas de la retina, glomérulos renales y células de nervios periféricos.

Además, el tratamiento con desacopladores químicos en combinación con antibióticos o fármacos anticancerosos puede ser beneficioso en afecciones, enfermedades o trastornos en los que se ha desarrollado resistencia a los tratamientos con los últimos tipos de fármacos. En el caso de tratamientos de cáncer, los oncólogos tienen a su disposición una variedad de quimioterapias, y con frecuencia éstas son capaces de reducir la velocidad de progresión del tumor. Sin embargo, el desarrollo de resistencia intrínseca o adquirida del tumor al fármaco es un obstáculo clínico principal que puede dar por resultado la falta de respuesta del tumor en pacientes sometidos a tratamiento. Es reconocida la hiperexpresión de proteínas de eflujo, tales como p-glicoproteína, como contribuidoras al proceso de resistencia a fármacos debido a la capacidad de tales proteínas de eliminar por bombeo sustancias terapéuticas citotóxicas de la célula.

Las proteínas de bombeo de eflujo de la membrana bacteriana forman una gran familia heterogénea de proteínas de membrana dependientes de energía capaces de transportar fuera de células bacterianas un antibiótico individual, tal como tetraciclina, o una amplia variedad de sustancias química y estructuralmente no relacionadas, permitiendo así que las propias bacterias se adapten a un ambiente hostil. A este respecto se han descrito numerosos compuestos capaces de inhibir bombas de eflujo. Algunos de estos compuestos afectan al gradiente electroquímico a través de la membrana que actúa como fuente de energía para algunas bombas de eflujo, y entre los ejemplos de tales compuestos figura el desacoplador de protón cianuro de carbonilo m-clorofenilhidrazina (CCCP).

El desacoplador químico mejor conocido es 2,4-dinitrofenol (DNP) que ha demostrado que aumenta el gasto de energía en seres humanos y animales. Los efectos secundarios a dosis altas incluyen transpiración acrecentada, vasodilatación, erupciones de la piel, cataratas, neuritis e incluso la muerte. Dos muertes entre las 100.000 primeras personas tratadas con DNP y el hecho de que la dosis más baja que podía ser letal fuera sólo dos veces la dosis media que da un deseado aumento del 50% de la velocidad metabólica basal, lo que da por resultado una ventana de seguridad muy estrecha, combinado con otros factores, condujeron a la retirada del DNP del mercado. Desde entonces, nadie ha intentado desarrollar o comercializar desacopladores para el tratamiento de la obesidad.

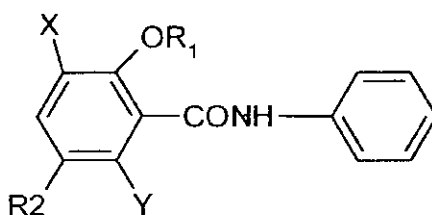
El DNP es el desacoplador químico más conocido; pero son conocidos muchos otros compuestos que inducen desacoplamiento. Derivados de DNP tales como 4,6-dinitro-o-cresol (Victoria Yellow) y 2,4-dinitro-1-naftol (Martius Yellow) así como compuestos no relacionados estructuralmente tales como 1,6-di-t-butil-4-(2',2'-dicianovinil)fenol (SF6847) (también conocido como 2-(3,5-di-t-butil-4-hidroxibenciliden)-malononitrilo), cianuro de carbonilo m-clorofenilhidrazona (CCCP) y cianuro de carbonilo p-trifluorometoxi-fenilhidrazona (FCCP) (Miyoshi H y otros, Quantitative relationship between protenophoric and uncoupling activities of analogs of SF6847 (2,6-di-t-butil-4-(2',2'-dicyanovinil)phenol), Biochemica et Biophysica Acta 891, 293-299 (1987)) son desacopladores.

Otra clase de desacopladores químicos son las salicilanilidas, de las que S-13 es el compuesto más potente descubierto hasta ahora (Terada H y otros, Structural Requirements of Salicylanilides for Uncoupling Activity in Mitochondria Quantitative Analysis of Structure-Uncoupling Relationships, Biochemica and Biophysica Acta 936, 504-512 (1988)).

El documento WO 00/06143, expedido a Texas Pharmaceuticals Inc. se refiere a un procedimiento para inducir hipertermia intracelular que comprende una etapa de administración de un agente de desacoplamiento mitocondrial tal como 2,4-dinitrofenol.

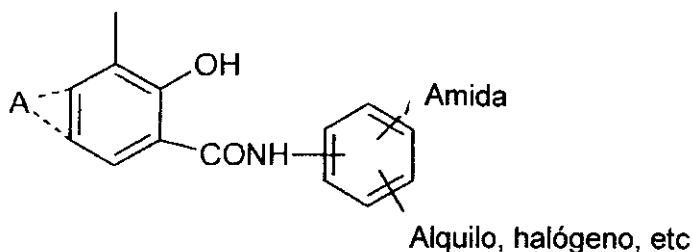
La patente U.S. 4.673.691, expedida a Bachynsky, se refiere al uso de 2,4-dinitrofenol para tratar la obesidad.

En la bibliografía se han dado a conocer varios derivados de salicilanilida. Como ejemplo, la patente U.S. 4.025.647 de a conocer compuestos de la fórmula



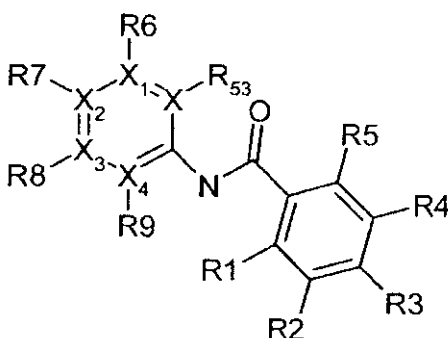
- 5 en la que R1 puede ser hidrógeno, X es alquilo secundario o terciario, R2 alcanoílo, fenilsulfinilo, fenilsulfonilo, etc. e Y es hidrógeno o metilo. Los compuestos tienen actividad antihelmíntica, especialmente frente a la duela de hígado (*Fascioloides magna*).

El documento EP 322823 describe fotorreceptores electrofotográficos de la fórmula siguiente



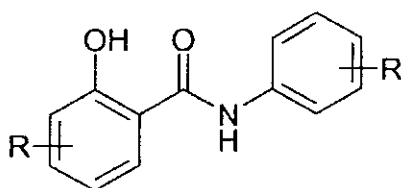
en la que A es un grupo de átomos necesario para condensar el anillo de benceno con otros anillo.

- 10 El documento WO 01/44172 describe compuestos de la fórmula



- 15 en la que todos los X pueden ser carbono, R1 puede ser hidroxilo, R2-R5 pueden ser arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilo, éster, amida, opcionalmente sustituido, etc. Los compuestos son inhibidores de serinaproteasas, uroquinasa, factor Xa, factor VIIa y tienen utilidad como agentes anticancerosos y como anticoagulantes. R7 es amidina o guadinila para todos los compuestos específicamente descritos en esta solicitud.

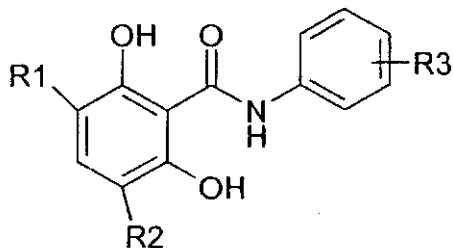
El documento WO 01/96944 da a conocer compuestos de la fórmula



en la que R representa 0-4 sustituyentes seleccionados entre alquilo, arilo, arilalquilo, etc. Los compuestos son útiles como componentes en películas fototermográficas de color. Ninguno de los compuestos específicamente descritos

tiene un alquilo ramificado o fenilo como sustituyente en el anillo de fenilo más a la izquierda.

El documento WO 01/82924 da a conocer compuestos de la fórmula



en la que R1-3 representa hidrógeno, alquilo, halo, alcoxi, etc. Los compuestos son inhibidores del transporte de fosfato.

Sumario de la invención

La invención proporciona un compuesto seleccionado entre:

4-bromo-6-t-butil-2-(6-cloro-1,1-dioxo-1,2-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-metil-fenol y 6-t-butil-4-cloro-2-(6-cloro-1,1-dioxo-1,2-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-metil-fenol

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable.

Otros aspectos de la presente invención proporcionan:

una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención; y

el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades consideradas en esta memoria.

Definiciones

Tal como se usa aquí, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría definida formado por un soluto (en su caso, un compuesto de acuerdo con la presente invención) y un disolvente. Entre los disolventes relevantes figuran, a modo de ejemplo, agua, etanol y ácido acético.

En el contexto presente, el término "sal farmacéuticamente aceptable" indica una sal que no es perjudicial para el paciente. Entre tales sales figuran sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables así como sales metálicas, sales amónicas y sales amónicas alquiladas farmacéuticamente aceptables. Entre las sales de adición de ácido figuran sales de ácidos inorgánicos así como sales de ácidos orgánicos. Entre los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados figuran los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico y nítrico, y similares. Entre los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados figuran los ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilensalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico, y similares. Entre otros ejemplos de sales de adición de ácido inorgánico u orgánico figuran las sales farmacéuticamente aceptables mencionadas en J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, cuyo contenido es incorporado aquí por referencia. Entre los ejemplos de sales metálicas figuran sales de litio, sodio, potasio y magnesio, y similares. Entre los ejemplos de sales amónicas y amónicas alquiladas figuran sales de amonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, etilamonio, hidroxietilamonio, dietilamonio, butilamonio y tetrametilamonio, y similares.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto, tal como se usa aquí, se refiere a una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad o trastorno dado y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para llevar a cabo esto se define como "cantidad terapéuticamente eficaz". La cantidad que es eficaz para un fin terapéutico eficaz particular dependerá de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como del peso y el estado general del sujeto. Se entenderá que la determinación de una dosificación adecuada se puede lograr, usando experimentación rutinaria, construyendo una matriz de valores y ensayando diferentes puntos de la matriz, todo lo cual está dentro de los conocimientos ordinarios de un médico o veterinario experimentado.

Los términos "tratamiento" y "tratar", tal como se usan aquí, se refieren al tratamiento y cuidado de un paciente a los fines de combatir una afección, enfermedad o trastorno. Se considera que el término incluye el espectro total de tratamientos para una afección dada de la que adolece un paciente, tal como la administración del compuesto activo

con el fin de aliviar o mitigar síntomas o complicaciones, demorar la progresión de la afección, enfermedad o trastorno; y/o prevenir la afección, enfermedad o trastorno, debiendo entenderse que “prevenir” o “prevención” se refieren al tratamiento y el cuidado de un paciente con el fin de impedir el desarrollo de la afección, enfermedad o trastorno, e incluye la administración de compuestos activos para prevenir la manifestación de síntomas y complicaciones. El paciente a tratar preferiblemente es un mamífero, en particular un ser humano. El tratamiento de animales tales como perros, gatos, vacas, ovejas y cerdos, sin embargo, también está dentro del alcance de la presente invención.

Descripción de la invención

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones que se benefician de un aumento de la respiración mitocondrial.

Los compuestos de la presente invención se cree que son particularmente adecuados para el tratamiento de la obesidad como tal o para prevenir la ganancia de peso para el tratamiento de afecciones, enfermedades o trastornos en cuya etiología está implicada la obesidad. En una realización, la invención proporciona así compuestos para tratar el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina, la dislipidemia, hipertensión, diabetes de tipo 2, complicaciones diabéticas tardías incluidas enfermedades cardiovasculares, trastornos cardiovasculares, trastornos del metabolismo de lípidos, trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, desregulación de la presión intraocular, incluido glaucoma, aterosclerosis, hipertensión, coronariopatía cardíaca, colecistopatía, osteoartritis o cáncer.

Más específicamente, entre tales afecciones figuran síndrome metabólico, diabetes de tipo 2 (especialmente en pacientes obesos), diabetes como consecuencia de obesidad, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, tolerancia a la insulina alterada (IGT), glucosa en ayunas alterada (IFG), producción de glucosa hepática acrecentada, diabetes de tipo 1, LADA, diabetes pediátrica, dislipidemia (especialmente en pacientes obesos), dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, micro-/macroalbuminuria, nefropatía, retinopatía, neuropatía, úlceras diabéticas, enfermedades cardiovasculares, arterioesclerosis, arteriopatía, hipertrofia cardíaca, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, fallo cardíaco congestivo, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, arritmia, circulación sanguínea aminorada, disfunción eréctil (masculina o femenina), miopatía, pérdida de músculo liso, debilidad muscular, catabolismo muscular, osteoporosis, crecimiento lineal aminorado, trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, enfermedad de Alzheimer, muerte neuronal, función cognoscitiva alterada, depresión, ansiedad, trastornos en la alimentación, regulación del apetito, migraña, epilepsia, adicción a sustancias químicas, trastornos en la presión intraocular, infecciones bacterianas, infecciones micobacterianas. En el presente contexto, se contempla incluir el cáncer en formas tales como cáncer hematológico, por ejemplo leucemia, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, mielodisplasia, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, o formas sólidas tales como fibrosarcoma, carcinoma de células largas pequeñas o no pequeñas, cáncer gástrico, intestinal o colorrectal, cáncer de próstata, cáncer endometrial, de ovario o mama, cáncer de cerebro, cáncer de cabeza o cuello, cáncer de tracto urinario tal como cáncer de riñón o vejiga, melanoma maligno, cáncer de hígado, cáncer uterino o pancreático.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto desacoplador de acuerdo con la presente invención para uso en el mantenimiento de una pérdida de peso.

El uso de compuestos de acuerdo con la presente invención en el tratamiento de la obesidad puede reducir muy probablemente o eliminar efectos secundarios tales como irritación de la piel, glaucoma, etc., que se conoce que se presentan relacionados con el tratamiento de la obesidad con DNP y otros desacopladores químicos que tienen ventanas de seguridad estrechas.

Los desacopladores de la invención también pueden reducir la liberación de insulina de células β , y pueden ser así útiles para proporcionar el resto de célula β . La inducción de un resto de célula β puede ser útil en conexión con el trasplante de células β y se ha descrito también que la inducción del resto de célula β puede ser útil en la prevención de la diabetes.

Los fármacos para la obesidad que regulan el apetito y reducen la toma de alimentos a menudo adolecen de la falta de eficacia a largo plazo en términos de pérdida de peso corporal porque el cuerpo, en respuesta al tratamiento, rebaja la velocidad del metabolismo. A diferencia con ello, los compuestos de la presente invención aumentan el metabolismo y se cree por tanto que son particularmente adecuados para mantener una pérdida de peso.

Los compuestos de la presente invención se cree que también son particularmente adecuados para el tratamiento de afecciones, enfermedades o trastornos en los que están implicadas especies de oxígeno reactivo (ROS) en la etiología y en los que es beneficiosa una reducción en la cantidad de especie de oxígeno reactivo. En una realización, la invención proporciona así compuestos para tratar y, en particular, prevenir la apoptosis de células β , el envejecimiento y lesión del corazón, las células endoteliales y el tejido neuronal, las enfermedades diabéticas vasculares de la retina, el glomérulo renal y las células periféricas nerviosas.

Un compuesto de la presente invención se puede administrar solo o en combinación con otro u otros varios compuestos terapéuticamente activos, concomitante o secuencialmente, y en cualesquiera relaciones adecuadas. Entre los ejemplos de tales otros compuestos terapéuticamente activos figuran, como se ha indicado antes, agentes anticancerosos y agentes antibióticos.

5 Como también se ha mencionado antes, hay disponibles para los oncólogos una variedad de quimioterapias del cáncer, siendo éstas con frecuencia capaces de reducir la velocidad de la progresión del tumor. Sin embargo, el desarrollo de resistencia al fármaco intrínseca o adquirida mediada por el tumor es un obstáculo clínico principal que puede dar por resultado una falta de respuesta en pacientes sometidos al tratamiento. La hiperexpresión de proteínas de eflujo, tales como p-glucoproteína, es reconocida como contribuyente al proceso de resistencia a fármacos debido a la capacidad de tales proteínas de bombear fuera de las células sustancias terapéuticas citotóxicas. Los compuestos de la presente invención se cree que son particularmente adecuados para uso en el tratamiento de afecciones, enfermedades y trastornos cancerosos en los que se ha desarrollado resistencia al tratamiento con agentes anticancerosos "tradicionalmente" empleados.

15 El efecto global esperado de compuestos desacopladores químicos de acuerdo con la presente invención en tal terapia anticancerosa de combinación es un aumento del índice terapéutico conseguido de otra manera usando una terapia "tradicional" en la que se emplea uno o varios agentes anticancerosos. Tal aumento del índice terapéutico puede ser adecuadamente explotado, por ejemplo, para disminuir ventajosamente la dosificación de uno o varios agentes anticancerosos que se emplearían en la terapia "tradicional".

20 También se cree que los compuestos de la presente invención son particularmente adecuados para uso en el tratamiento de afecciones, enfermedades y trastornos en los que se emplea el tratamiento con uno o varios agentes antibióticos, pero en los que se ha desarrollado resistencia al tratamiento con tal o tales agentes antibióticos. En este contexto, y como se ha mencionado ya antes, las proteínas de membrana bacteriana de bomba de eflujo forman una gran familia heterogénea de proteínas de membrana dependientes de energía capaces de transportar fuera de las células bacterianas un antibiótico individual, tal como tetraciclina o una amplia variedad de sustancias no relacionadas química y estructuralmente, permitiendo así que las bacterias se adapten de por sí a un medio hostil. Se han descrito numerosos compuestos capaces de inhibir bombas de eflujo. Algunos de tales compuestos afectar al gradiente electroquímico a través de la membrana que actúa de fuente de energía para algunas bombas de eflujo, y entre los ejemplos de tales compuestos figuran el desacoplador de protones cianuro de carbonilo m-clorofenilhidrazona (CCCP).

30 Recientes estudios han demostrado que las bombas de eflujo mitifármaco – que a veces presentan una especificidad inusualmente ancha - pueden actuar para ocasionar la resistencia intrínseca general de bacterias gram-negativas. Cuando los niveles de expresión de tales bombas de eflujo de fármaco son elevados como consecuencia de regulación fisiológica o alteración genética, frecuentemente pueden resultar niveles impresionantes de resistencia a una amplia variedad de agentes antimicrobianos.

35 El efecto global esperado de compuestos desacopladores químicos de acuerdo con la presente invención en tal terapia anticancerosa de combinación es un aumento del índice terapéutico conseguido de otra manera usando una terapia "tradicional" en la que se emplea uno o varios agentes anticancerosos. Tal aumento del índice terapéutico puede ser adecuadamente explotado, por ejemplo, para disminuir ventajosamente la dosificación de uno o varios agentes anticancerosos que se emplearían en la terapia "tradicional".

40 El sujeto (paciente) puede ser cualquier mamífero que adolece de una afección que se beneficia de una respiración mitocondrial acrecentada. Entre tales mamíferos pueden figurar, por ejemplo, caballos, vacas, ovejas, cerdos, ratones, ratas, primates tales como chimpancés, gorilas y macacos rhesus y, en particular, seres humanos.

45 Es bien sabido que muchos compuestos usados para combatir insectos o parásitos, por ejemplo, insecticidas o parasiticidas, respectivamente, son desacopladores químicos. Se cree así que los compuestos desacopladores químicos de acuerdo con la presente invención pueden ser útiles como insecticidas o parasiticidas.

50 Un compuesto de la presente invención se puede administrar solo o en combinación con otro u otros varios compuestos terapéuticamente activos, concomitante o secuencialmente, y en cualesquiera relaciones adecuadas. Tales otros compuestos terapéuticamente activos se pueden seleccionar, por ejemplo, entre agentes antidiabéticos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos y agentes para el tratamiento de complicaciones resultantes de o asociados con diabetes.

Entre los agentes antidiabéticos adecuados figuran insulina, GLP-1 (péptido 1 de tipo glucagón), derivados tales como los dados a conocer en el documento WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), cuyos contenidos se incorporan aquí por referencia, así como agentes hipoglucémicos oralmente activos.

55 Entre los agentes hipoglucémicos adecuados oralmente activos figuran imidazolinás, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidinadionas, tiazolidinadionas, sensibilizadores de insulina, inhibidores de α -glucosidasa,

agentes que actúan sobre el canal de potasio ATP-dependientes de las células β pancreáticas, por ejemplo, abridores del canal de potasio tales como los descritos en los documentos WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S), incorporándose aquí los contenidos de todos ellos por referencia, abridores del canal de potasio tales como ormitiglinida, bloqueantes del canal de potasio tales como nateglinida o BTS-67582, antagonistas de glucagón tales como los descritos en los documentos WO 99/01423 y WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc), incorporándose aquí por referencia los contenidos de ambos, agonistas de GLP-1 tales como los descritos en el documento WO 00/42026 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc), incorporándose aquí por referencia su contenido, inhibidores de DPP-IV (dipeptil peptidasa-IV), inhibidores de PTPasa (proteintirosinafosfatasa), activantes de glucoquinasa tales como los descritos en el documento WO 01/08209 expedido a Hoffmann La Roche, inhibidores de enzimas hepáticas involucradas en la estimulación de gluconeogénesis y/o glicogenolisis, moduladores de la incorporación de glucosa, inhibidores de GSK-3 (glucógenosintasa quinasa-3), compuestos que modifican el metabolismo de lípidos tales como agentes antihiperlipidémicos y agentes antilipidémicos, compuestos que rebajan la ingestión de alimentos y agonistas de PPAR (receptor de peroxisoma activado por proliferador) y RXR (receptor x retinoide) tales como ALRT-268, JG-1268 o LG-1069.

En una realización de la invención, se puede administrar un compuesto de la presente invención en combinación con insulina o un análogo de insulina.

En otra realización, un compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con una sulfonilurea, por ejemplo, tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida, glicazida o glibutirida.

En otra realización, un compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con una biguanida, por ejemplo, metformina.

En otra realización más de la presente invención, un compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con una meglitianida, por ejemplo repaglinida o senaglinida/nateglinida.

En otra realización más, un compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con un sensibilizador tiazolidinadiona de insulina por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, darglitazona, englitazona, CS-011/CI-1037 o T174, o un compuesto dado a conocer en WO 97/41097 (por ejemplo, 5-[[4-[3-metil-4-oxo-3,4-dihidro2-quinazolinil]metoxi]fenilmetil]tiazolidina-2,4-diona), o descrito en WO 97/ 41119, WO 97/41120, WO 00/41121 o WO 98/45292 incorporándose aquí por referencia el contenido de todos ellos.

En otra realización, un compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con un sensibilizador de insulina tal como, por ejemplo, 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 dado a conocer en los documentos WO 99/19313 (NN622/DRF-2725), WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193 y 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, incorporándose aquí por referencia el contenido de todos ellos.

En una realización, un compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con un inhibidor de glucosidasa, por ejemplo, voglibosa, emiglitalo, miglitol o acarbosa.

En otra realización de la invención, un compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con un inhibidor de glucogenfosforilasa, por ejemplo, un compuesto según se describe en el documento WO 97/09040.

En otra realización, un compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con un activante de glucoquinasa.

En una realización, un compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con un agente que actúa sobre el canal de potasio ATP-dependiente de células pancreáticas β , por ejemplo, tolbutamida, dibenclamida, glipizida, glicazida, BTS-67582 o repaglinida.

En otra realización, un compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con nateglinida.

En una realización, un compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con un agente antihiperlipidémico o agente antilipidémico, por ejemplo, colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol o dextrotiroxina.

En otra realización, un compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con más de uno de los compuestos antes mencionados, 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.

En una realización, un compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con uno o varios agentes antiobesidad o agentes reguladores del apetito. Tales agentes se pueden seleccionar entre el grupo constituido por agonistas de CART (transcripto regulado de cocaína anfetamina), antagonistas de NPY (neuropéptido Y), agonistas de MC3 (melanocortina 3), agonistas de MC4 (melanocortina 4), antagonistas de orexina, agonistas de TNF (factor de necrosis tumoral), agonistas de CRF (factor de liberación de corticotropina), antagonistas de CRF BP (proteína de unión del factor liberador de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas adrenérgicos β_3 tales como CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 o AZ-40140, agonistas de MSH (hormona estimuladora de melanocitos), antagonistas de MCH (hormona que concentra melanocitos), agonistas de CCK (colecistocinina), inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina, seroxat o citalopram), inhibidores de la recaptación de norepinefrina (por ejemplo, sibutramina), agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona de crecimiento, factores de crecimiento tales como prolactina o lactógeno placentario, compuestos liberadores la hormona de crecimiento, agonistas de TRH (hormona liberadores de tireotropina), moduladores de UCP 2 o 3 (proteína 2 o 3 desacopladora), agonistas de leptina, agonistas de DA (dopamina) (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR, moduladores de RXR, agonista de TR β , agentes estimuladores adrenérgicos del SNC, inhibidores de AGRP (proteína relacionada con aguti), antagonistas de H3 histamina tales como las descritas en los documentos WO 00/42023, WO 00/63208 y WO 00/64884, incorporándose aquí por referencia el contenido de ellos, exendin-4, agonistas de GLP-1 y factor neurotrófico ciliar. Otros agentes relevantes son bupropión (antidepresivo), topiramato (anticonvulsivo), ecopipam (antagonista de dopamina D1/D5), naltrexona (antagonista opiode), péptido YY₃₋₃₆ (Batterham y otros, Nature 418, 650-654 (2002)) y Acomplia (rimonabant; antagonista de receptor endocannabinoide CB1).

En una realización, el agente antiobesidad empleado es leptina.

En otra realización, el agente antiobesidad empleado es un inhibidor de lipasa, por ejemplo, orlistat.

En otra realización más, el agente antiobesidad empleado es un agente adrenérgico estimulador del SNC, por ejemplo, dexanfetamina, anfetamina, fentermina, mazindol, fendimetrazina, dietilpropión, fenfluramina o dexfenfluramina.

En otra realización, un compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con uno o varios agentes antihipertensivos. Son ejemplos de agentes hipertensivos relevantes: β -bloqueantes tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol; inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril y ramipril; bloqueantes del canal de calcio tales como nifedipino, felodipino, nifedipino, nicardipino, isradipino, nimodipina, diltiazem y verapamilo; y α -bloqueantes tales como doxazosina, urapidil, prazosina y terazosina.

Ha de tenerse en cuenta que el tratamiento de un sujeto que lo necesita con cualquier combinación adecuada de un compuesto de acuerdo con la invención con dieta y/o ejercicio y/o con uno o varios de los compuestos antes mencionados y, opcionalmente, con una o varias otras sustancias activas se considera que está dentro del alcance de la presente invención.

En otra realización, un compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con uno o varios agentes anticancerosos. Entre los ejemplos de agentes anticancerosos relevantes figuran:

agentes de alquilación tales como cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, mecloetamina, ciclofosfamida y clorambucil;

antimetabolitos tales como purinas (por ejemplo, azatioprina, mercaptopurina) o pirimidina;

alcaloides y terpenoles vegetales tales como alcaloides vinca (por ejemplo, vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina) y taxanos (por ejemplo, paclitaxel (Taxol) y docetaxel);

podofilotoxina;

inhibidores de topoisomerasa, incluidos inhibidores de topoisomerasa de tipo I tales como canfotecinas (por ejemplo, innotecán y topotecán) e inhibidores de topoisomerasa de tipo II (por ejemplo, amsacrina, etoposide, fosfato de etopósido y tenipósido), y

antibióticos antitumorales tales como bleomicina, doxorubicina y daunorubicina.

Ciertos anticuerpos monoclonales (por ejemplo, trastuzumab, cetuximab, rituximab o bevacizumab) y hormonas (por ejemplo, dexametasona) pueden ser también relevantes a este respecto.

En otra realización más, un compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con un agente antibiótico o varios agentes antibióticos. Entre los ejemplos de agentes antibióticos relevantes figuran:

aminoglucósidos tales como gentamicina, kanamicina, neomicina, natilmicina, estreptomina, to-bramicina y

paromomicina;

carbacefems tales como loracarbef;

carbapenems tales como ertapenem, doripenem, imipenem/cilastina y meropenem;

5 cefalosporinas tales como cefaxodril, cefazolina, cefalexina, cefaclor, cefamandol, ceftazidima, ceftibuten, ceftizoxima, ceftriaxona y cefepima;

glucopéptidos tales como teicoplanina y vancomicina;

macrólidos tales como azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina y troleandomicina;

monobactamas tales como aztreonam;

10 penicilinas tales como amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, fucloxacilina, mezlocilina, nafcilina, penicilina, piperacilina y ticarcilina;

polipéptidos tales como bacitracina, colistina y polimixina B;

quinolonas tales como ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina y trovafloxacina;

15 sulfonamidas tales como mafenida, prontosilo, sulfacetamida, sulfametizol, sulfanilimida, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim y trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol);

tetraciclinas tales como demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina y tetraciclina;

cloranfenicol;

clindamicina;

20 ácido fusídico;

metronidazol y

rifampicina.

25 La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden como ingrediente activo al menos un compuesto de la presente invención, preferiblemente en una cantidad terapéuticamente eficaz, adecuada para uso en cualquiera de los procedimientos de tratamiento descritos antes, junto con uno o varios vehículos o excipientes farmacéuticamente eficaces. Tales composiciones farmacéuticas pueden comprender además cualquiera de los otros compuestos terapéuticamente activos según lo indicado antes.

30 Preferiblemente, la composición farmacéutica está en forma de unidosis que comprende de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg y, muy preferiblemente, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg de un compuesto adecuado para cualquiera de los procedimientos descritos antes.

Composiciones farmacéuticas

35 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente eficaces, en dosis individuales o múltiples. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden formular con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables así como con cualesquier otros coadyuvantes o excipientes de acuerdo con técnicas convencionales tales como las descritas en Remington; The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2000.

40 La composición farmacéutica se puede formular específicamente para administración por cualquier vía adecuada, tal como la vía oral, rectal, nasal, pulmonar tópica (incluidas bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluidas 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 a tratar, la naturaleza de la afección a tratar y el ingrediente activo escogido.

45 Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas farmacéuticas sólidas tales como cápsulas duras o blandas, comprimidos, trociscos, grageas, píldoras, pastillas para chupar, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado, se pueden preparar con revestimientos tales como revestimientos entéricos, o se pueden formular para que proporcionen una liberación controlada del ingrediente activo, como puede ser una liberación sostenida o prolongada, de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

Entre las formas farmacéuticas líquidas figuran soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas, jarabes y

elixires.

Entre las composiciones farmacéuticas para administración parenteral figuran soluciones estériles acuosas y no acuosas inyectables, dispersiones, suspensiones o emulsiones, así como polvos estériles a reconstituir antes del uso en soluciones o dispersiones. También se considera que están dentro del alcance de la invención las formulaciones nodriza inyectables.

Entre otras formas de administración adecuadas figuran supositorios, nebulizados, pomadas, cremas, gels, inhalantes, parches dérmicos, implantes, etc.

Una dosificación oral típica está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kgde peso corporal por día, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día y, más preferiblemente, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día, administrada en una o varias dosis, como puede ser 1-3 dosis. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el estado general del sujeto tratado, la naturaleza y gravedad de la afección tratada y de cualesquiera afecciones concomitantes a tratar y otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

Las formulaciones es pueden preparar convenientemente en forma de unidosis por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Una forma de unidosis típica para administración oral una o varias veces al día, como puede ser 1-3 veces al día, puede contener de 0,05 a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg y, más preferiblemente, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg de un compuesto de la invención.

Para vías parenterales tales como las vías intravenosa, intratecal, intramuscular y similares, las dosificaciones típicas son del orden de aproximadamente la mitad de la dosificación empleada para administración oral.

Generalmente, un compuesto para uso de acuerdo con la presente invención se utiliza como sustancia libre o como una sal de la misma farmacéuticamente aceptable. Son ejemplos de la última: una sal de adición de ácido de un compuesto que tiene una funcionalidad de base libre, y una sal de adición de base que tiene una funcionalidad de ácido libre. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal no tóxica de un compuesto para uso de acuerdo con la presente invención, sales que generalmente se preparan haciendo reaccionar una base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, o haciendo reaccionar un ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada. Cuando un compuesto para uso de acuerdo con la presente invención contiene una funcionalidad de base libre, tales sales se preparan de manera convencional tratando una solución o suspensión del compuesto con un equivalente químico de un ácido farmacéuticamente aceptable. Cuando un compuesto para uso de acuerdo con la presente invención contiene una funcionalidad de ácido libre, tales sales se preparan de manera convencional tratando una solución o suspensión del compuesto con un equivalente químico de una base farmacéuticamente aceptable. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto con un grupo hidroxilo incluyen la forma aniónica del compuesto en combinación con un catión adecuado, tal como ion sodio o amonio. Otras sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles en la preparación de compuestos de la invención y éstas forman otro aspecto de la invención.

Para administración parenteral se pueden emplear soluciones de compuestos de acuerdo con la presente invención en solución acuosa estéril, en propilenglicol acuoso o en aceite de sésamo o cacahuete. Las soluciones acuosas pueden ser tamponadas adecuadamente cuando sea apropiado, y el diluyente líquido se debe hacer isotónico con, por ejemplo, suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Todos los medios acuosos estériles a emplear son obtenibles fácilmente por métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Entre los vehículos farmacéuticos adecuados figuran diluyentes o cargas sólidas inertes, soluciones acuosa estériles y diversos disolventes orgánicos. Son ejemplos de vehículos sólidos lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato magnésico, ácido esteárico y éteres de alquilo inferior de celulosa. Son ejemplos de vehículos líquidos jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácido graso, polioxietileno y agua. Además, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas por combinación de los compuestos para uso de acuerdo con la invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables se administran luego fácilmente como diferentes formas farmacéuticas adecuadas para las vías de administración descritas. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de unidosis por procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas y comprimidos, conteniendo cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo, pudiendo incluir cada una un excipiente adecuado. Además, las formulaciones orales disponibles pueden estar en forma de polvo o gránulos, solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso o emulsión líquida de

aceite en agua o agua en aceite.

Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier procedimiento conocido, y tales composiciones pueden contener uno o varios agentes seleccionados entre el grupo constituido por agentes edulcorantes, agentes saboreadores, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de obtener preparaciones atractivas y de sabor agradable. Los comprimidos pueden contener el (los) ingrediente(s) mezclados con excipientes no tóxicos farmacépticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo: diluyentes inertes tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico, agentes de granulación y desintegrantes, por ejemplo almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábica; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no revestidos o pueden ser revestidos por técnicas conocidas con el fin de demorar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida a lo largo de un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material que demora la liberación, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden revestir por técnicas descritas en las patentes U.S. n^{os}. 4.356.108, 4.166.452 y 4.265.874, cuyo contenido se incorpora aquí por referencia, formando comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte tal como, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo está mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas pueden contener el compuesto para uso de acuerdo con la presente invención mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes suspensivos, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; los agentes dispersivos o humectantes pueden ser fosfátidos naturales tales como lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol por ejemplo, monooleato de polietilensorbitano. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o varios agentes colorantes, uno o varios agentes saboreadores y uno o varios agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular poniendo en suspensión el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesativo, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Para la preparación de una composición oral agradable se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los indicados antes y agentes saboreadores. Esas composiciones se pueden conservar añadiendo un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por adición de agua proporcionan el compuesto activo mezclado con un agente dispersivo o humectante, un agente suspensivo y uno o varios conservantes. Son ejemplos de agentes dispersivos o humectantes adecuados los ya mencionados antes. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saboreadores y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos para uso de acuerdo con la presente invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, una parafina líquida, o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsivos adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo goma arábica o goma tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo haba de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol. Por ejemplo monooleato de sorbitano, y productos de condensación de los mencionados ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saboreadores.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un emoliente, un conservante y agentes saboreadores y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión estéril inyectable, acuosa u oleoginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con procedimientos conocidos usando agentes dispersivos o humectantes adecuados y agentes suspensivos descritos antes. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución de 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear está agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convenientemente aceites estériles fijados empleados como disolventes o medio suspensivo. A este fin se

puede emplear cualquier aceite fijado anodino usando monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables encuentran uso ácidos grasos tales como ácido oleico.

- 5 Las composiciones pueden estar también en forma de supositorios para administración rectal de los compuestos de la invención. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal, fundiéndose en el recto para liberar el fármaco. Entre tales materiales figuran, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para uso tópico también se pueden emplear cremas, pomadas, jaleas, soluciones de suspensiones, etc. que contienen los compuestos de la invención. En el contexto de la presente invención, entre las formulaciones para aplicación tópica figuran colutorios y gargarismos.

- 10 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar también en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multi-laminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

- 15 Además, algunos compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua o disolventes orgánicos comunes. La presente invención abarca también tales solvatos.

Así, otra realización de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto para uso de acuerdo con la presente invención o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable y uno o varios vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

- 20 Si para administración oral se usa un vehículo sólido, la preparación se puede convertir en comprimidos, colocarla en una cápsula de gelatina dura o en forma de pélet, o puede estar en forma de pastilla para chupar o trocisco. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente, pero usualmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión líquida o solución acuosa o no acuosa.

- 25 Un comprimido típico que se puede preparar por técnicas de compresión convencionales puede contener:

Núcleo:

Compuesto activo (como compuesto libre o sal del compuesto)	5,0 mg
Lactosum Ph. Eur.	67,8 mg
Celulosa microcristalina (Avicel)	31,4 mg
30 Amberlite® RP88*	1,0 mg
Magnesil stearas Ph. Eur.	c.s.p.

Revestimiento:

Hidroxipropilmetilcelulosa	aprox. 9 mg
Mywacett 9-40 T**	aprox. 0,9 mg

- 35 * Polacrillin potassium NF, desintegrante de comprimidos, Rohm and Haas.

** Monoglicérido acilado usado como plastificante para revestimiento de películas.

Si se desea, la composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención puede comprender un compuesto en combinación con otras sustancias activas tales como las descritas en lo anterior.

- 40 La presente invención también proporciona procedimientos para la preparación de compuestos para uso de acuerdo con la presente invención. Los compuestos se pueden preparar fácilmente de acuerdo con los siguientes procedimientos generales (en los que todas las variables corresponden a los grupos sustituyentes de los compuestos de la reivindicación 1 a no ser que se especifique lo contrario) usando materiales de partida fácilmente disponibles, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible hacer uso de
45 variantes que son conocidas en sí por los expertos de cualificación normal en esta técnica, pero que no se mencionan más detalladamente.

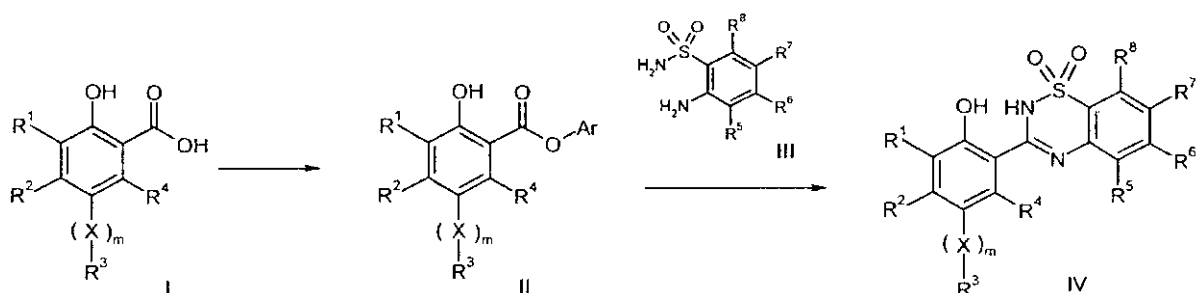
Ejemplos

HPLC-EM

Se usó un instrumento Hewlett Packard serie 1100. La bomba de HPLC se conecta a dos depósitos de eluyente que contienen: (A) TFA al 0,01% en agua, (B) TFA al 0,01% en acetonitrilo. Gradiente: 5-100% lineal de acetonitrilo durante 4 min a 2,7 ml/min. El análisis se realiza a 40°C inyectando un volumen apropiado de la muestra (preferiblemente 1 µl) sobre la columna que se eluye con un gradiente de acetonitrilo. Detección: 210 nm, salida analógica de DAD (detector de diodos), EES (salida analógica de ELS) e ionización de EM de modo API-ES, etapa de barrido 100-1000 amu 0,1 amu: Después del DAD se divide el caudal, resultando aproximadamente 1 ml/min al ELS y aproximadamente 0,5 ml/min al EM.

Procedimientos preparativos

Procedimiento general A



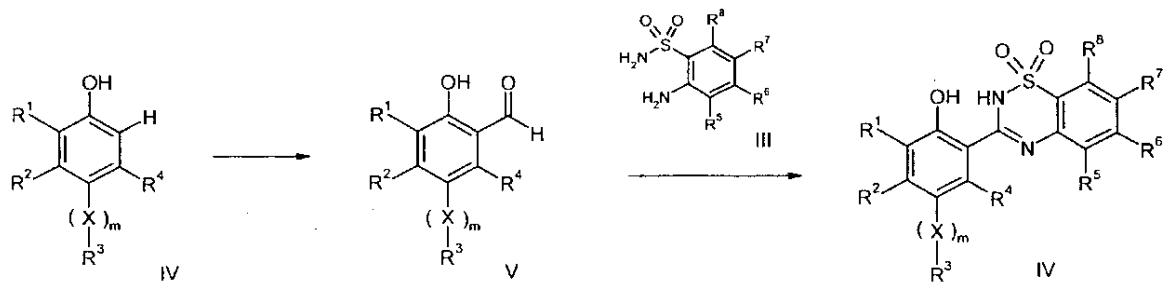
Etapa 1

Se preparan ésteres de arilo II del ácido carboxílico I por un procedimiento ligeramente modificado de acuerdo con R.A. Coburn, A.J. Batista, J. Med. Chem. 24 (19) 1981, 1245-1249. A una suspensión en agitación del ácido carboxílico 1 (1 equivalente) y el fenol ArOH apropiado (1,1 equiv) se añade oxicloruro de fósforo (0,55 equivalentes). La mezcla se calienta a 120-130°C, controlándose la reacción por CL-EM. Cuando se ha completado la reacción (2-7 h), se enfría la mezcla a temperatura ambiente. Se aísla la fase superior por decantación y se combina con los extractos de tolueno de la fase inferior oscura (se extrae 4 veces), se lava con agua y cloruro sódico acuoso saturado, y se seca sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente da el éster de arilo II. El producto en bruto se puede usar sin purificación.

Etapa 2

Una mezcla en agitación del éster II (1 mmol) y la o-aminobencenosulfonamida III (1 mmol) en DMF seca (0,5-1 ml) se calienta en horno de microondas a 200°C durante períodos de 30 min hasta que se completa la reacción según CL-EM o TLC, típicamente durante 1-3 h en total. Se añade acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se lava con salmuera (3 x 10 ml) y luego se seca sobre sulfato sódico, después de lo cual se evapora el disolvente y se aísla la benzotriazina IV mediante purificación cromatográfica.

Procedimiento general B



Etapa 1

La formilación del fenol V resultando el aldehído VI se realiza por analogía con procedimientos estándar conocidos, por ejemplo, como lo describen Graham B. Jones y Christopher J. Moody, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1989, 2455.

El fenol V (1 mmol) se disuelve en diclorometano seco (3 ml) bajo nitrógeno. La solución sometida a agitación se enfría a 0°C y se añade tetracloruro de titanio (2 ml) y luego diclorometil metil éter (1,2 ml). La mezcla se agita durante 2-8 h a 0-5°C controlando la reacción por CL-EM. Completada la reacción, se añade agua (20 ml) y la mezcla se somete a extracción con diclorometano (3 x 10 ml). Se combinan los extractos y la combinación se seca sobre sulfato sódico y luego se filtra y se elimina el disolvente por evaporación, obteniéndose el aldehído VI. El producto en bruto se puede usar directamente o purificarlo por cromatografía en columna.

Los fenoles V de partida son asequibles comercialmente o se pueden sintetizar en reacciones de una etapa a partir de compuestos disponibles comercialmente por procedimientos análogos a los procedimientos estándar que figuran en la bibliografía, por ejemplo, C.D. Braddock, S.C. Tucker, J.M. Brown, Bull. Soc. Chim. Fr. 1997, 134 (3-4) 399-410; B.P. Bandgar, L.S. Uppalla, V.S. Sadavarte, J. Chem. Research (S), 2000, 582-583; K. Menting, W. Eichel, K. Reimenschneider, H.L.K. Schmand, P. Boldt, J. Org. Chem. 1983, 48 (17) 2814-2820; Charpentier, Bruno; Bernandon, Jean-Michel; Eustache, Jacques; Millois, Corinne; Martin, Bernard, y otros, J. Med. Chem. 1995, 38 (26) 4993-5006. Así, la introducción de R¹ = alquilo terciario o cicloalquilo puede realizarse a partir del fenol V apropiado con R¹ = H por procedimientos de al, por ejemplo, por tratamiento del fenol con un agente de alquilación en presencia de un catalizador ácido. Son agentes de alquilación y catalizadores adecuados, por ejemplo, haluros tales como R¹Cl y un ácido de Lewis tal como AlCl₃; o alcoholes terciarios R¹OH en presencia de un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico o ácido trifluorosulfónico.

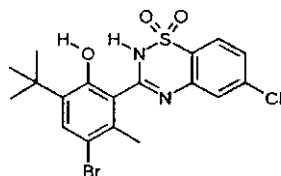
Etapas 2

La condensación se efectúa por un procedimiento mediado por sulfito análogo al descrito por Imai, Yoshio; Sato, Sadayuki; Takasawa, Ryuichi; Ueda, Mitsuru, Synthesis, 1, 1981; 35-36.

Una mezcla del aldehído V (1 mmol), o-aminobencenosulfonamida III (1 mmol) e hidrogenosulfito sódico (1 mmol) en dimetilacetamida seca (4 ml) se calienta en un horno de microondas a 150°C durante períodos de 30 min hasta que se completa la reacción por control de CL-EM o TLC, típicamente durante 1-3 h en total. Se elimina por destilación el disolvente y el residuo se reparte entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca y se filtra, y luego se evapora el disolvente y la benzotiadiazina IV se purifica cromatográficamente.

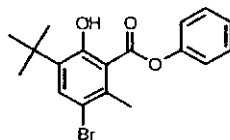
Ejemplo 1 (Procedimiento general A)

4-bromo-6-t-butil-2-(6-cloro-1,1-dioxo-1,2-dihidro-1λ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-metilfenol



Etapas 1

Éster de fenilo del ácido 3-bromo-5-t-butil-6-hidroxi-2-metil-benzoico



A partir del ácido 3-bromo-5-t-butil-6-hidroxi-2-metil-benzoico, fenol y oxidocloruro de fósforo en tolueno, aceite ambarino; RMN ¹H (CDCl₃): δ 11,10 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); LC-EM. Componente principal: m/z 269/270 (ion acilio), 363/365 (M+H), 385/387 (M+Na); R_t = 2,95 min. El producto en bruto se usó sin purificación.

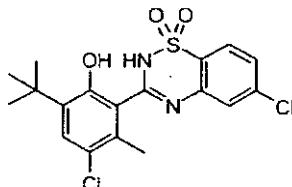
Etapas 2

A partir de éster de fenilo del ácido 3-bromo-5-t-butil-6-hidroxi-2-metil-benzoico y 2-amino-4-cloro-bencenosulfonamida; obtenido como cristales blancos después de cromatografía en columna (gel de sílice/EtOAc-heptano-CH₂Cl₂ 1:6:3), p.f. 270-271°C (descomp., ebullición). RMN ¹H (DMSO): δ 12,58 (s, 1H, NH), 9,64 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,34 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), CL-EM: m/z 457/459/451 (M+H); modelo de isótopos de BrCl, 935/937/941 (2M+Na; modelo de isótopos de

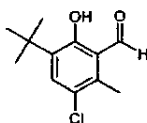
Br_2Cl_2); $R_f = 2,24$ min.

Ejemplo 2 (Procedimiento general B)

6-t-butil-4-cloro-2-(6-cloro-1,1-dioxo-1,2-dihidro-1- λ^6 -benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-metilfenol)



5 Etapa 1 3-t-butil-5-cloro-2-hidroxi-6-metil-benzaldehído



El compuesto de partida 2-t-butil-4-cloro-5-metil-fenol se preparó por t-butilación de la siguiente manera: se disolvió 4-cloro-3-metil-fenol (10,0 g, 70 mmol) en ácido glacético glacial (30 ml) a temperatura ambiente, se añadió t-butanol (10,1 ml, 1,5 equivalentes) y seguidamente ácido sulfúrico al 95% (3,75 ml, 1 equiv). Se cerró el recipiente de reacción con un tubo de secado y se calentó a 50°C. Después de 1 día se añadieron cantidades adicionales de t-butanol (5 ml) y ácido sulfúrico (1,8 ml) y se continuó el calentamiento. Después de 3 días se añadió diclorometano (150 ml) y la solución se lavó 3 veces con solución acuosa saturada de cloruro sódico (150 ml). Tras secado y evaporación de la solución se obtuvieron 14,9 g de un aceite amarillo pálido. Por cromatografía rápida (sílice/tolueno-heptano 7:3) se obtuvo 2-t-butil-4-cloro-5-metil-fenol puro como un aceite incoloro. RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,19 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), TLC (sílice/tolueno-heptano 7:3); $R_f = 0,45$.

El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-t-butil-4-cloro-5-metil-fenol, dicloro-metoximetano y tetracloruro de titanio en diclorometano seco; sólido amarillo. p.f. 96-98°C. RMN ^1H (CDCl_3) δ 12,84 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 2,61 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). HPLC-EM: m/z 227/229 (M+H), $R_f = 2,53$ min; RI (KBr) ν 1637 cm^{-1} (CHO).

Etapa 2

20 A partir de 3-t-butil-5-cloro-2-hidroxi-6-metil-benzaldehído y 2-amino-4-clorobencenosulfonamida; CL-EM: m/z 413/415/417 (M+H; modelo de isótopos Cl_2)

Procedimientos farmacológicos

Ensayo (I): Utilización de glucosa en una línea de células epiteliales humanas (células FSK-4)

Descripción del ensayo:

25 El ensayo mide indirectamente la actividad de la cadena respiratoria en células FSK-4 usando D-(6- ^3H (N))-glucosa. El protón ^3H será liberado primeramente en el ciclo de TCA y transportado a la cadena respiratoria en la que se incorporará a agua. El agua se separa luego de la D-(6- ^3H (N))-glucosa por evaporación. Finalmente se determina la radiactividad en agua usando un contador Topcounter.

Procedimiento:

30 Se cultivaron células FSK-4 obtenidas de ATCC (Maryland, USA) en medio de cultivo (medio de McCoy con la siguiente adición: 100 unidades/ml de penicilina y estreptomina y 10% de FTS (suero fetal de ternera)) a 37°C y 5% de CO_2 . Todos los medios se obtuvieron de Gibco (Life Technologies, Maryland, USA) cuando no se indica lo contrario.

35 El día cero se cosechan las células usando tripsina-EDTA en medio de ensayo (medio MEM con la adición siguiente: 1 x de aminoácidos no esenciales (M7145, glutamina 2 mM, 100 unidades/ml de penicilina y estreptomina, 0,0075% de bicarbonato sódico, piruvato sódico 1mM y 2% de suero de caballo) usando centrifugación. Las células se cultivan en pocillos de placas de arrastre individuales (Corning B.V. Life Sciences, Países Bajos) que se ponen en placas de 24 pocillos (Corning B.V. Life Sciences, Países Bajos) con una concentración de $1,5 \times 10^4$ células/100 μl de medio de ensayo/pocillo. Las células se incuban luego a 37°C y 5% de CO_2 durante la noche.

40 Al día siguiente, los compuestos a ensayar se diluyen a diferentes concentraciones en DMSO (Sigma, Missouri,

USA) a una concentración final de 100 veces. Luego se diluyen a una concentración final en medio de ensayo que contiene 10 $\mu\text{Ci/ml}$ de D-(6- $^3\text{H(N)}$)-glucosa (PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, USA). Se elimina el medio de las células y se añaden por duplicado 200 μl de las diluciones de los compuestos. Se incuban luego las células durante otras 24 h a 37°C y 5% de CO_2 . Finalmente se lisan las células añadiendo 50 μl de TCA al 10% (tricloroacetato), 300 μl de agua estéril y luego se añaden a los 24 pocillos que rodean los pocillos de la placa de arrastre. La placa se sella con cinta Top-seal-tape (Packard, Perkin Elmer Life Sciences Inc., Boston USA) y es incubada la placa en una cámara de calentamiento a 50°C a equilibrio del agua radiactiva formada en la cadena respiratoria con el agua de la placa de 24 pocillos por evaporación. Las placas se incuban durante 8 horas cuando se desconecta la cámara de calentamiento. Se quita la selladura de arriba cuando las muestras han alcanzado la temperatura ambiente. Se añade a todas las muestras un mililitro de líquido de centelleo (Packard Microscient, Perkin Elmer Life Sciences Inc., Boston, USA) y se determina la radiactividad usando un contador Topcounter (Packard, PerkinElmer Life Sciences Inc., Boston, USA). Se determina la actividad no específica por evaporación de 200 μl del medio de dilución que contiene la D-(6- $^3\text{H(N)}$)-glucosa en 300 μl de agua estéril y se determina la radiactividad total por recuento de 5 μl de medio de ensayo con 10 $\mu\text{Ci/ml}$ de D-(6- $^3\text{H(N)}$)-glucosa.

15 Cálculos

La concentración media máxima (CE_{50}) y la eficacia máxima (E_{max}) se calculan usando la ecuación de Hill en GraphPad Prism 3.0 (GraphPad software, Inc.). En los estudios en los que se determina la pendiente lineal, se usa la siguiente concentración de compuesto: 5x, 3x, 2x, 1,5x, 1,25x, 1x, 0,85x, 0,7x, 0,5x, 0,3x, 0,2x y 0x CE_{50}). La pendiente lineal se calcula a partir del aumento del porcentaje de la utilización de glucosa usando la ecuación de Michaelis-Menten.

20 **Ensayo (II): Efecto de los desacopladores químicos sobre la respiración mitocondrial usando mitocondrios aislados**

Este ensayo se usa para investigar si el aumento de la utilización de glucosa causado por los compuestos de ensayo observado en el ensayo de utilización de glucosa es debido a un aumento en la respiración de las mitocondrias. Esto se hace midiendo el consumo de oxígeno en mitocondrias de hígado de rata aislados.

Para determinar el consumo de oxígeno se usa un electrodo de oxígeno Clark. Las mitocondrias aisladas se añaden al medio de ensayo (D-manitol 220 mM, cloruro magnésico 5 mM, HEPES 2 mM y fosfato potásico 2 mM, pH = 7,4) que contiene rotenona (un inhibidor de Complex 1) y oligomicina (un inhibidor de la ATP-sintasa) y se mide la velocidad de consumo de oxígeno cuando se añade nutriente estabilizado (por ejemplo succinato) y se mide un aumento de la velocidad de consumo de oxígeno. Cuando se ha estabilizado nuevamente la velocidad de consumo de oxígeno, se añade el compuesto de ensayo y se mide el consumo de oxígeno. Si el compuesto de ensayo estimula la velocidad de consumo de oxígeno, se considera como desacoplador químico.

30 **Ensayo (III): Identificación de desacopladores químicos que aumentan el consumo de energía in vivo**

El efecto de los desacopladores químicos sobre el consumo de energía (consumo de oxígeno) in vivo se determina por calorimetría indirecta. En resumen, los animales se ponen en cámaras impermeables al aire. Continuamente se aporta aire a las cámaras y se extrae de ellas. Se registran las concentraciones de oxígeno (O_2) y dióxido de carbono (CO_2), gas aportado y extraído (entrada y salida de las cámaras), y se calcula el consumo de O_2 y la producción de CO_2 . Basándose en la cantidad de O_2 consumido y CO_2 producido se calcula el grado de energía. Los compuestos que para una dosis dada aumentan el gasto total de energía corporal sin efectos perjudiciales obvios se considera que son desacopladores que aumentan el gasto de energía.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre:

4-bromo-6-t-butil-2-(6-cloro-1,1-dioxo-1,2-dihidro-1 λ ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-metil-fenol y

6-t-butil-4-cloro-2-(6-cloro-1,1-dioxo-1,2-dihidro-1 λ ⁶-benzo[1,2,4]tiadiazin-3-il)-3-metil-fenol,

5 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable.

2. Una combinación de un compuesto definido en la reivindicación 1 y uno o varios otros compuestos terapéuticamente activos.

3. Una composición farmacéutica que comprende:

un compuesto definido en la reivindicación 1. o una combinación definida en la reivindicación 2, y

10 uno o varios vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto definido en la reivindicación 1, una combinación definida en la reivindicación 2 o una composición definida en la reivindicación 3, para uso como medicamento.

5. El compuesto, la combinación o la composición de acuerdo con la reivindicación 4 para el tratamiento de la obesidad per se; la prevención de la ganancia de peso; el tratamiento de enfermedades o trastornos en cuya etiología está implicada la obesidad; el tratamiento del síndrome metabólico, la resistencia a la insulina, la dislipidemia, la hipertensión, la diabetes de tipo 2, la diabetes de tipo 1, las complicaciones diabéticas tardías incluidas enfermedades cardiovasculares, los trastornos cardiovasculares, los trastornos del metabolismo lipídico, los trastornos neurodegenerativos y psiquiátricos, la desregulación de la presión intraocular incluido el glaucoma, la aterosclerosis, la hipertensión, la coronariopatía cardíaca, colecistopatía biliar, la osteoartritis o el cáncer; o la prevención de la apoptosis de células β , preferiblemente para el tratamiento de la obesidad o la diabetes de tipo 2.