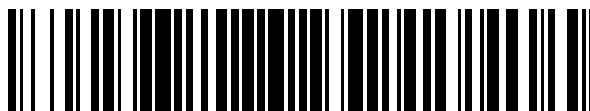


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 513**

51 Int. Cl.:
A61K 31/351 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08700981 .7**
96 Fecha de presentación: **04.01.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2120923**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

54 Título: **Uso de derivados de ácido piranónico sustituidos para preparar medicamentos para el tratamiento del síndrome metabólico**

30 Prioridad:
16.01.2007 DE 102007002260

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.11.2012

73 Titular/es:
SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris , FR

72 Inventor/es:
BRUMMERHOP, HARM;
STENGELIN, SIEGFRIED;
HEUER, HUBERT;
KILP, SUSANNE;
HERLING, ANDREAS;
KLABUNDE, THOMAS;
KADEREIT, DIETER y
URMANN, MATTHIAS

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 390 513 T3

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

DESCRIPCION

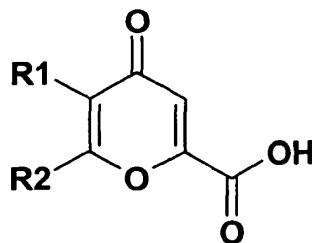
Uso de derivados de ácido piranónico sustituidos para preparar medicamentos para el tratamiento del síndrome metabólico.

5 La invención se refiere al uso de derivados de ácido piranónico sustituidos y de sus sales fisiológicamente aceptables para preparar medicamentos para el tratamiento del síndrome metabólico.

En el documento US 6,552,073 se describen derivados de ácido piranónico con estructura similar que presentan un efecto antiproliferativo. Los documentos US 3,152,148 y EP 0 171 814 muestran compuestos con estructura similar.

10 La invención se ha basado en la tarea de poner a disposición compuestos que puedan ser utilizados para el tratamiento del síndrome metabólico y que especialmente desarrollen una acción reductora de lípidos terapéuticamente aprovechable. Más preferiblemente, deberían ser adecuados para el tratamiento de la dislipidemia diabética. Más preferiblemente, se debería conseguir una reducción de los ácidos grasos libres (siglas inglesas FFA), del glicerol y de los triglicéridos en el plasma.

La invención ser refiere, por tanto, al uso de los compuestos de la fórmula I,



I

15 en donde

R1 significa H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, alquilo (C₁-C₂₀), cicloalquilo (C₃-C₂₀), alqueno (C₂-C₂₀), alqueno (C₂-C₂₀), arilo, heterociclo, pudiendo estar reemplazados por -O- en los radicales alquilo (C₁-C₂₀), alqueno (C₂-C₂₀) uno o varios grupos -CH₂- ó -CH- individuales y pudiendo estar los radicales alquilo, cicloalquilo, alqueno, alqueno, arilo y heterociclo sustituidos una o varias veces con

F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, =O, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, cicloalquilo, alquilo (C₁-C₁₀), alqueno (C₂-C₆), alqueno (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilo (C₁-C₆), O-CO-arilo (C₁-C₆), O-CO-heterociclo (C₁-C₆);

25 PO₃H₂, P(O)(O-alquilo)₂, alqueno (C₁-C₆)-P(O)(O-alquilo)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(O-alquilo)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclo, SO-alquilo (C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-arilo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((CH₂)_n-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-heterociclo)₂, pudiendo ser n = 0 - 6 y pudiendo estar el radical arilo o radical heterocíclico sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂;

35 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, NH-acilo (C₁-C₇), NH-CO-alquilo (C₁-C₆), NH-COO-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-heterociclo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-heterociclo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-heterociclo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-heterociclo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(arilo)₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(heterociclo)₂, N(arilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-arilo, N(heterociclo)-CO-arilo, N(arilo)-COO-arilo, N(heterociclo)-COO-arilo, N(arilo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-NH-arilo, N(heterociclo)-CO-NH-arilo, N(arilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(heterociclo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(arilo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(heterociclo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(arilo)-CO-N(arilo)₂, N(heterociclo)-CO-

N(arilo)₂, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclilo, pudiendo ser n = 0 - 6, pudiendo estar el radical arilo o heterociclilo sustituido de una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

5 R2 significa H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, alquilo (C₁-C₂₀), cicloalquilo (C₃-C₂₀), alquenilo (C₂-C₂₀), alquinilo (C₂-C₂₀), arilo, heterociclo, pudiendo estar reemplazados por -O- en los radicales alquilo (C₁-C₂₀), alquenilo (C₂-C₂₀) uno o varios grupos -CH₂- ó -CH- individuales y pudiendo estar los radicales alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo y heterociclilo sustituidos una o varias veces con

10 F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, =O, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, cicloalquilo, alquilo (C₁-C₁₀), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilo (C₁-C₆), O-CO-arilo (C₁-C₆), O-CO-heterociclilo (C₁-C₆);

15 PO₃H₂, P(O)(O-alquilo)₂, alquilen (C₁-C₆)-P(O)(O-alquilo)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(O-alquilo)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclilo, SO-alquilo (C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-arilo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-N((CH₂)_n-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-heterociclilo)₂ pudiendo ser n = 0 - 6 y pudiendo estar el radical arilo o radical heterocíclico sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂;

20 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, NH-acilo (C₁-C₇), NH-CO-alquilo (C₁-C₆), NH-COO-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclilo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclilo, NH-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(arilo)₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(heterociclilo)₂, N(arilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-arilo, N(heterociclilo)-CO-arilo, N(arilo)-COO-arilo, N(heterociclilo)-COO-arilo, N(arilo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-NH-arilo, N(heterociclilo)-CO-NH-arilo, N(arilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(heterociclilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(arilo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(heterociclilo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(arilo)-CO-N(arilo)₂, N(heterociclilo)-CO-N(arilo)₂, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclilo, pudiendo ser n = 0 - 6, pudiendo estar el radical arilo o heterociclilo sustituido de una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

30 o bien R1 y R2 forman juntos un anillo de arilo, cicloalquilo o heterociclilo con 3 a 8 eslabones, pudiendo estar el anillo de arilo, cicloalquilo o heterociclilo sustituido con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂ y pudiendo estar el anillo de arilo, cicloalquilo o heterociclilo condensado con otro anillo de arilo, cicloalquilo o heterociclilo;

así como sus sales fisiológicamente aceptables.

45 Se prefiere el uso de los compuestos de la fórmula I, en donde

R1 significa H, OH, COOH, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), arilo, pudiendo estar reemplazados por -O- en los radicales alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈) uno o varios grupos -CH₂- ó -CH- individuales y pudiendo estar los radicales alquilo, alquenilo y arilo sustituidos una o varias veces con

50 F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, =O, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, cicloalquilo, alquilo (C₁-C₁₀), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilo (C₁-C₆), O-CO-arilo (C₁-C₆), O-CO-heterociclilo (C₁-C₆);

55 PO₃H₂, P(O)(O-alquilo)₂, alquilen (C₁-C₆)-P(O)(O-alquilo)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(O-alquilo)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclilo, SO-alquilo (C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-arilo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-N((CH₂)_n-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-heterociclilo)₂, pudiendo ser n = 0 - 6 y pudiendo estar el radical arilo o radical heterocíclico sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN, OCF₃,

O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂;

5 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, NH-acilo (C₁-C₇), NH-CO-alquilo (C₁-C₆), NH-COO-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclilo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclilo, NH-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-

10 -alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(arilo)₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(heterociclilo)₂, N(arilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-arilo, N(heterociclilo)-CO-arilo, N(arilo)-COO-arilo, N(heterociclilo)-COO-arilo, N(arilo)-CO-NH-

15 -alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-NH-arilo, N(heterociclilo)-CO-NH-arilo, N(arilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(heterociclilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(arilo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(heterociclilo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(arilo)-CO-N(arilo)₂, N(heterociclilo)-CO-N(arilo)₂, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclilo, pudiendo ser n = 0 - 6, pudiendo estar el radical arilo o heterociclilo sustituido de una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

20 R2 significa H, OH, COOH, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), alqueno (C₂-C₈), pudiendo estar reemplazados por -O- en los radicales alquilo (C₁-C₈) o alqueno (C₂-C₈) uno o varios grupos -CH₂- ó -CH- individuales y pudiendo estar los radicales alquilo, cicloalquilo y alqueno sustituidos una o varias veces con

25 F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, =O, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, cicloalquilo, alquilo (C₁-C₁₀), alqueno (C₂-C₆), alqueno (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilo (C₁-C₆), O-CO-arilo (C₁-C₆), O-CO-heterociclilo (C₁-C₆);

30 PO₃H₂, P(O)(O-alquilo)₂, alqueno (C₁-C₆)-P(O)(O-alquilo)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(O-alquilo)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclilo, SO-alquilo (C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-arilo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-N((CH₂)_{2n}-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-heterociclilo)₂ pudiendo ser n = 0 - 6 y pudiendo estar el radical arilo o radical heterocíclico sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂;

35 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, NH-acilo (C₁-C₇), NH-CO-alquilo (C₁-C₆), NH-COO-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclilo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclilo, NH-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-

40 -alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(arilo)₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(heterociclilo)₂, N(arilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-arilo, N(heterociclilo)-CO-arilo, N(arilo)-COO-arilo, N(heterociclilo)-COO-arilo, N(arilo)-CO-NH-

45 -alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-NH-arilo, N(heterociclilo)-CO-NH-arilo, N(arilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(heterociclilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(arilo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(heterociclilo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(arilo)-CO-N(arilo)₂, (heterociclilo)-CO-N(arilo)₂, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclilo, pudiendo ser n = 0 - 6, pudiendo estar el radical arilo o heterociclilo sustituido de una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

55 o bien R1 y R2 forman juntos un anillo de arilo, cicloalquilo o heterociclilo con 3 a 8 eslabones, pudiendo estar el anillo de arilo, cicloalquilo o heterociclilo sustituido con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

así como sus sales fisiológicamente aceptables.

Se prefiere en especial el uso de los compuestos de la fórmula I, en donde

R1 significa H, OH, COOH, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), arilo, pudiendo estar reemplazados por -O- en los

radicales alquilo (C₁-C₈), alquenido (C₂-C₈) uno o varios grupos -CH₂- ó -CH- individuales y pudiendo estar los radicales alquilo, alquenido y arilo sustituidos una o varias veces con

=O, arilo, pudiendo estar el radical arilo sustituido de una a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

5

R2 significa H, alquilo (C₁-C₈), alquenido (C₂-C₈);

así como sus sales fisiológicamente aceptables.

Se prefiere muy especialmente el uso de los compuestos de la fórmula I, en donde

10 R1 significa H, OH, alquilo (C₁-C₈), alquenido (C₂-C₄), pudiendo estar reemplazados por -O- en los radicales alquilo (C₁-C₈), alquenido (C₂-C₄) uno o varios grupos -CH₂- ó -CH- individuales y pudiendo estar los radicales alquilo y alquenido sustituidos una o varias veces con

=O, arilo, pudiendo estar el radical arilo sustituido de una a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

15

R2 significa H, alquilo (C₁-C₈), alquenido (C₂-C₄);

así como sus sales fisiológicamente aceptables.

Se prefiere más especialmente el uso de los compuestos de la fórmula I, en donde

20 R1 significa alquilo (C₁-C₈), alquenido (C₂-C₄), pudiendo estar reemplazados por -O- en los radicales alquilo (C₁-C₈), alquenido (C₂-C₄) uno o varios grupos -CH₂- ó -CH- individuales y pudiendo estar los radicales alquilo y alquenido sustituidos una o varias veces con

=O, arilo, pudiendo estar el radical arilo sustituido de una a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

25

R2 significa H, alquilo (C₁-C₈), alquenido (C₂-C₄);

así como sus sales fisiológicamente aceptables.

Se prefiere más especialmente el uso de los compuestos de la fórmula I, en donde

R1 significa alquilo (C₂-C₈), pudiendo estar el radical alquilo sustituido una o varias veces con F;

R2 significa H, alquilo (C₁-C₈), alquenido (C₂-C₄);

así como sus sales fisiológicamente aceptables.

30

Se prefiere más especialmente el uso de los compuestos de la fórmula I, en donde

R1 significa H, OH, COOH, alquilo (C₁-C₈), alquenido (C₂-C₈), arilo, pudiendo estar reemplazados por -O- en los radicales alquilo (C₁-C₈), alquenido (C₂-C₈) uno o varios grupos -CH₂- ó -CH- individuales y pudiendo estar los radicales alquilo, alquenido y arilo sustituidos una o varias veces con

35

F, =O, arilo, pudiendo estar el radical arilo sustituido de una a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

R2 significa H, alquilo (C₁-C₈), alquenido (C₂-C₈);

así como sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento del síndrome metabólico.

40

Se prefiere aún más especialmente el uso de los compuestos de la fórmula I, en donde

R1 significa H, OH, alquilo (C₁-C₈), alquenido (C₂-C₄), pudiendo estar reemplazados por -O- en los radicales alquilo (C₁-C₈), alquenido (C₂-C₄) uno o varios grupos -CH₂- ó -CH- individuales y pudiendo estar los radicales alquilo y alquenido sustituidos una o varias veces con

45

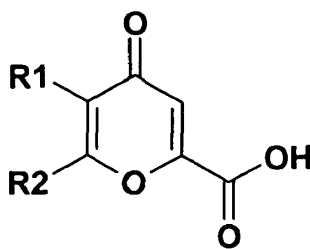
F, =O, arilo, pudiendo estar el radical arilo sustituido de una a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂,

SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

R2 significa H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₄);

así como sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento del síndrome metabólico.

5 La invención se refiere además a nuevos compuestos de la fórmula I, en donde



I

R1 significa alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₄), pudiendo estar los radicales alquilo y alqueno sustituidos una o varias veces con F;

10 R2 significa H;

así como sus sales fisiológicamente aceptables.

Se prefieren especialmente compuestos de la fórmula I, en donde

R1 significa alquilo (C₂-C₈), pudiendo estar el radical alquilo sustituido una o varias veces con F;

R2 significa H;

15 así como sus sales fisiológicamente aceptables.

En una forma de realización se prefieren compuestos de la fórmula I, en donde R1 es igual a alquilo (C₂-C₈), pudiendo estar el radical alquilo sustituido una o varias veces con F.

En una forma de realización se prefieren compuestos de la fórmula I, en donde R1 es igual a alquilo (C₂-C₈).

20 En una forma de realización se prefieren compuestos de la fórmula I, en donde R1 es igual a O-alquilo (C₂-C₈), pudiendo estar el radical alquilo sustituido una o varias veces con F.

En una forma de realización se prefieren compuestos de la fórmula I, en donde R1 es igual a alqueno (C₂-C₄).

En una forma de realización se prefieren compuestos de la fórmula I, en donde R1 es igual a alqueno (C₂-C₄)-fenilo, pudiendo estar el radical fenilo sustituido con F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, N₃, CN, alquilo (C₁-C₆) u O-alquilo (C₁-C₆).

25 En una forma de realización se prefieren compuestos de la fórmula I, en donde R1 es igual a O-bencilo, pudiendo estar el radical bencilo sustituido con F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, N₃, CN, alquilo (C₁-C₆) u O-alquilo (C₁-C₆).

En una forma de realización se prefieren compuestos de la fórmula I, en donde R1 es igual a O-fenilo, pudiendo estar el radical fenilo sustituido con F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, N₃, CN, alquilo (C₁-C₆) u O-alquilo (C₁-C₆).

En una forma de realización se prefieren compuestos de la fórmula I, en donde R1 es igual a fenilo, pudiendo estar el radical fenilo sustituido con F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, N₃, CN, alquilo (C₁-C₆) u O-alquilo (C₁-C₆).

30 En una forma de realización se prefieren compuestos de la fórmula I, en donde R2 es igual a H.

En una forma de realización se prefieren compuestos de la fórmula I, en donde R2 es igual a alquilo (C₁-C₈).

En una forma de realización se prefieren compuestos de la fórmula I, en donde R2 es igual a alqueno (C₂-C₄).

Si en los compuestos de la fórmula I pueden aparecer varias veces radicales o sustituyentes, éstos pueden tener todos, de manera independiente entre sí, los significados indicados y ser iguales o diferentes.

35 La invención se refiere al uso de los compuestos de la fórmula I, en forma de sus racematos, mezclas racémicas y enantiómeros puros, así como a sus diastereómeros y mezclas de los mismos.

La invención se refiere además al uso del compuesto de la fórmula I, en donde R1 y R2 son iguales a hidrógeno, como medicamento.

Se entiende por un radical alquilo una cadena hidrocarbonada, de cadena lineal o ramificada, con uno o varios carbonos, tal como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, neopentilo, terc.-butilo, hexilo.

Los radicales alquilo pueden estar sustituidos una o varias veces con grupos adecuados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, cicloalquilo, alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), arilo, heterociclilo, O-alquilo (C₁-C₆), O-COO-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilo (C₁-C₆), O-CO-arilo (C₁-C₆), O-CO-heterociclilo (C₁-C₆), PO₃H₂, P(O)(O-alquilo)₂, alquilen (C₁-C₆)-P(O)(O-alquilo)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(O-alquilo)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclilo, SO-alquilo (C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-N[(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-arilo], SO₂-N[(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-heterociclilo], SO₂-N((CH₂)_n-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-heterociclilo)₂, pudiendo ser n = 0-6 y pudiendo estar el radical arilo o heterociclilo sustituido hasta tres veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂;

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, NH-acilo (C₁-C₇), NH-CO-alquilo (C₁-C₆), NH-COO-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclilo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclilo, NH-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(arilo)₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(heterociclilo)₂, N(arilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-arilo, N(heterociclilo)-CO-arilo, N(arilo)-COO-arilo, N(heterociclilo)-COO-arilo, N(arilo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-NH-arilo, N(heterociclilo)-CO-NH-arilo, N(arilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(heterociclilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(arilo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(heterociclilo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(arilo)-CO-N(arilo)₂, N(heterociclilo)-CO-N(arilo)₂, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclilo, pudiendo ser n = 0 - 6, pudiendo estar el radical arilo o heterociclilo sustituido de una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂.

Se entiende por un radical alqueno una cadena hidrocarbonada, de cadena lineal o ramificada, con dos o más carbonos y uno o varios enlaces dobles, tal como, por ejemplo, vinilo, alilo, pentenilo. Los radicales alqueno pueden estar sustituidos una o varias veces con grupos adecuados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, cicloalquilo, alquilo (C₁-C₁₀), alquino (C₂-C₆), arilo, heterociclilo, O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilo (C₁-C₆), O-CO-arilo (C₁-C₆), O-CO-heterociclilo (C₁-C₆);

PO₃H₂, P(O)(O-alquilo)₂, alquilen (C₁-C₆)-P(O)(O-alquilo)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(O-alquilo)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclilo, SO-alquilo (C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-arilo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-N((CH₂)_n-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-heterociclilo)₂, pudiendo ser n = 0 - 6 y pudiendo estar el radical arilo o radical heterocíclico sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂;

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, NH-acilo (C₁-C₇), NH-CO-alquilo (C₁-C₆), NH-COO-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclilo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclilo, NH-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(arilo)₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(heterociclilo)₂, N(arilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-arilo, N(heterociclilo)-CO-arilo, N(arilo)-COO-arilo, N(heterociclilo)-COO-arilo, N(arilo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-NH-arilo, N(heterociclilo)-CO-NH-arilo, N(arilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(heterociclilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(arilo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(heterociclilo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(arilo)-CO-N(arilo)₂, N(heterociclilo)-CO-N(arilo)₂, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclilo, pudiendo ser n = 0 - 6, pudiendo estar los radicales arilo o heterociclilo sustituidos de una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂.

Se entiende por un radical alquino una cadena hidrocarbonada, de cadena lineal o ramificada, con dos o más carbonos y uno o varios enlaces triples tal como, por ejemplo, etinilo, propinilo, hexinilo.

Los radicales alquinilo pueden estar sustituidos una o varias veces con grupos adecuados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, cicloalquilo, alquenilo (C₂-C₆), alquilo (C₁-C₁₀), O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilo (C₁-C₆), O-CO-arilo (C₁-C₆), O-CO-heterociclilo (C₁-C₆);

- 5 PO₃H₂, P(O)(O-alquilo)₂, alquilen (C₁-C₆)-P(O)(O-alquilo)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(O-alquilo)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclilo, SO-alquilo (C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-arilo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-N((CH₂)_n-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-heterociclilo)₂ pudiendo ser n = 0 - 6 y pudiendo estar el radical arilo o radical heterocíclico sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂;

- 15 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, NH-acilo (C₁-C₇), NH-CO-alquilo (C₁-C₆), NH-COO-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclilo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclilo, NH-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(arilo)₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(heterociclilo)₂, N(arilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-arilo, N(heterociclilo)-CO-arilo, N(arilo)-COO-arilo, N(heterociclilo)-COO-arilo, N(arilo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-NH-arilo, N(heterociclilo)-CO-NH-arilo, N(arilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(heterociclilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(arilo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(heterociclilo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(arilo)-CO-N(arilo)₂, N(heterociclilo)-CO-N(arilo)₂, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclilo, pudiendo ser n = 0 - 6, pudiendo estar el radical arilo o heterociclilo sustituido de una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂.

Se entiende por un radical arilo un radical fenilo, naftilo, bifenilo, tetrahidronaftilo, alfa- o beta-tetralona, indanilo o indan-1-ona.

- 30 Los radicales arilo pueden estar sustituidos una o varias veces con grupos adecuados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, SF₅, N₃, CN, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, cicloalquilo, alquilo (C₁-C₁₀), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilo (C₁-C₆), O-CO-arilo (C₁-C₆), O-CO-heterociclilo (C₁-C₆);

- 35 PO₃H₂, P(O)(O-alquilo)₂, alquilen (C₁-C₆)-P(O)(O-alquilo)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(O-alquilo)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclilo, SO-alquilo (C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-arilo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-N((CH₂)_n-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-heterociclilo)₂, pudiendo ser n = 0 - 6 y pudiendo estar el radical arilo o radical heterocíclico sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, NO₂, SF₅, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂;

- 40 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, NH-acilo (C₁-C₇), NH-CO-alquilo (C₁-C₆), NH-COO-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclilo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclilo, NH-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(arilo)₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(heterociclilo)₂, N(arilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-arilo, N(heterociclilo)-CO-arilo, N(arilo)-COO-arilo, N(heterociclilo)-COO-arilo, N(arilo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-NH-arilo, N(heterociclilo)-CO-NH-arilo, N(arilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(heterociclilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(arilo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(heterociclilo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(arilo)-CO-N(arilo)₂, N(heterociclilo)-CO-N(arilo)₂, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclilo, pudiendo ser n = 0 - 6, pudiendo estar el radical arilo o heterociclilo sustituido de una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂.

- 55 Se entiende por un radical cicloalquilo un sistema anular que contiene uno o varios anillos, que está saturado o parcialmente insaturado (con uno o dos enlaces dobles), que está constituido exclusivamente por átomos de carbono, tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo o adamantilo. Los radicales cicloalquilo pueden estar sustituidos una o varias veces con grupos adecuados tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, cicloalquilo, alquilo (C₁-C₁₀), alquenilo (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilo (C₁-C₆), O-CO-arilo (C₁-C₆),

O-CO-heterocíclico (C₁-C₆);

PO₃H₂, P(O)(O-alquilo)₂, alquilen (C₁-C₆)-P(O)(O-alquilo)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(O-alquilo)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclilo, SO-alquilo (C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-arilo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-N((CH₂)_n-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-heterociclilo)₂, pudiendo ser n = 0 - 6 y pudiendo estar el radical arilo o radical heterocíclico sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂;

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, NH-acilo (C₁-C₇), NH-CO-alquilo (C₁-C₆), NH-COO-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclilo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclilo, NH-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(arilo)₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(heterociclilo)₂, N(arilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-COO-arilo, N(heterociclilo)-COO-arilo, N(arilo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-NH-arilo, N(heterociclilo)-CO-NH-arilo, N(arilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(heterociclilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(arilo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(heterociclilo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(arilo)-CO-N(arilo)₂, N(heterociclilo)-CO-N(arilo)₂, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclilo, pudiendo ser n = 0 - 6, pudiendo estar el radical arilo o heterociclilo sustituido de una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂.

Se entienden por heterociclo, radical heterociclilo o heterocíclico anillos y sistemas anulares que además de carbono contienen heteroátomos, tales como, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno o azufre. Además, también pertenecen a esta definición sistemas anulares en donde el heterociclo o el radical heterocíclico está condensado con núcleos de benceno.

Son radicales heterocíclico o "heterocíclicos" adecuados: acridinilo, bencimidazolilo, benzofurilo, benzotienil, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuoro[2,3-b]-tetrahidrofurano, furilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tienilo, triazolilo, tetrazolilo, aziridinilo, azetinilo, azepanilo, azocanilo y xantenilo.

Piridilo representa 2-, 3- y también 4-piridilo. Tienil representa 2- y también 3-tienilo. Furilo representa 2- y también 3-furilo.

Además, están comprendidos los correspondientes N-óxidos de estos compuestos, es decir, por ejemplo 1-oxi-2-, 3-ó 4-piridilo.

Además, está comprendidos derivados una o varias veces benzocondensados de estos heterociclos.

Los anillos heterocíclicos o radicales heterocíclicos pueden estar sustituidos una o varias veces con grupos adecuados, tales como, por ejemplo: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, cicloalquilo, alquilo (C₁-C₁₀), alqueno (C₂-C₆), alquinilo (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilo (C₁-C₆), O-CO-arilo (C₁-C₆), O-CO-heterociclilo (C₁-C₆);

PO₃H₂, P(O)(O-alquilo)₂, alquilen (C₁-C₆)-P(O)(O-alquilo)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(O-alquilo)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclilo, SO-alquilo (C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-arilo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-N((CH₂)_n-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-heterociclilo)₂, pudiendo ser n = 0 - 6 y pudiendo estar el radical arilo o radical heterocíclico sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂;

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, NH-acilo (C₁-C₇), NH-CO-alquilo (C₁-C₆), NH-COO-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclilo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclilo, NH-CO-NH-alquilo (C₁-C₆),

NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(arilo)₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(heterociclilo)₂, N(arilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-arilo, N(heterociclilo)-CO-arilo, N(arilo)-COO-arilo, N(heterociclilo)-COO-arilo, N(arilo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-NH-arilo, N(heterociclilo)-CO-NH-arilo, N(arilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(heterociclilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(arilo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(heterociclilo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(arilo)-CO-N(arilo)₂, N(heterociclilo)-CO-N(arilo)₂, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclilo, pudiendo ser n = 0 - 6, pudiendo estar el radical arilo o heterociclilo sustituido de una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, SF₅, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂.

A causa de su mayor solubilidad en agua en comparación con los compuestos de partida o de base, las sales farmacéuticamente aceptables son especialmente adecuadas para aplicaciones medicinales. Estas sales deben tener un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Son sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables, adecuadas, de los compuestos de la fórmula I las sales con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, sulfónico y sulfúrico, y con ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácido acético, benzenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isatiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, succínico, p-toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético, además de ácido L-ascórbico, ácido salicílico, 1,2-bencisotiazol-3(2H)-ona y 6-metil-1,2,3-oxatiazin-4(3H)-ona-2,2-dióxido. Para aplicaciones medicinales se utiliza de manera especialmente preferida la sal de cloruro. Son sales básicas farmacéuticamente aceptables, adecuadas, las sales de amonio, sales de metal alcalino (tales como sales de sodio y de potasio) y sales alcalinotérricas (tales como sales de magnesio y de calcio).

Las sales con un anión que no es farmacéuticamente aceptable pertenecen también al marco de la invención como productos intermedios útiles para la preparación o purificación de sales farmacéuticamente aceptables y/o para el uso en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo en aplicaciones *in vitro*.

Los compuestos de la fórmula I también pueden existir en diversas formas polimórficas, por ejemplo como formas amorfas y polimorfos cristalinos. Todas las formas polimórficas de los compuestos de la fórmula I pertenecen al marco de la invención y son un aspecto adicional de la invención.

En lo que sigue, todas las referencias a "compuesto o compuestos de acuerdo con la fórmula (I)" se refieren a un compuesto o compuestos de la fórmula (I) tal como se ha descrito anteriormente, y sus sales y solvatos tales como se han descrito en el presente documento.

El compuesto o compuestos de la fórmula (I) también pueden administrarse en combinación con otro ingrediente activo.

La cantidad de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) que es necesaria para lograr el efecto biológico deseado depende de una serie de factores, por ejemplo del compuesto específico elegido, del uso previsto, del tipo de administración y del estado clínico del paciente. En general, la dosis diaria se sitúa en el intervalo de 0,3 mg a 100 mg (típicamente de 3 mg a 50 mg) al día por kilogramo de peso corporal, por ejemplo 3-10 mg/kg/día. Una dosis intravenosa puede situarse, por ejemplo, en el intervalo de 0,3 mg a 1,0 mg/kg, que se pueden administrar adecuadamente en forma de infusión de 10 ng a 100 ng por kilogramo y por minuto. Las soluciones para infusión adecuadas para estos fines pueden contener, por ejemplo, de 0,1 ng a 10 mg, típicamente de 1 ng a 10 mg, por mililitro. Las dosis unitarias pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 10 g del ingrediente activo. Así, las ampollas para inyección pueden contener, por ejemplo, de 1 mg a 100 mg, y las formulaciones de dosis unitaria que se pueden administrar por vía oral, tales como, por ejemplo, comprimidos o cápsulas, pueden contener, por ejemplo, de 1,0 a 1000 mg, típicamente de 10 a 600 mg. En el caso de sales farmacéuticamente aceptables, los datos en peso antes mencionados se refieren al peso de ion de benzotiazepina derivado de la sal. Para la profilaxis o la terapia de las afecciones antes mencionadas, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) se pueden usar como tales, pero preferiblemente se presentan en forma de una composición farmacéutica con un vehículo aceptable. Por supuesto, el vehículo debe ser aceptable, en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la composición, y no sea perjudicial para la salud del paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto en forma de una dosis unitaria, por ejemplo en forma de un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso del ingrediente activo. Igualmente, pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, inclusive otros compuestos de acuerdo con la fórmula (I). Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar por uno de los métodos farmacéuticos conocidos, que esencialmente consisten en mezclar los componentes con vehículos y/o adyuvantes farmacológicamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son las adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, peroral (por ejemplo, sublingual) y parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), aunque el modo de administración más adecuado depende en cada caso individual de la naturaleza y

5 gravedad del trastorno que se va a tratar, y de la naturaleza del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) usado en cada caso. También pertenecen al marco de la invención las formulaciones recubiertas y las formulaciones recubiertas de liberación retardada. Se prefieren las formulaciones resistentes a los ácidos y al jugo gástrico. Los recubrimientos adecuados resistentes al jugo gástrico comprenden acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y polímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo.

10 Las preparaciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden presentarse en unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas, sellos, comprimidos para chupar o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad definida del compuesto de acuerdo con la fórmula (I); en forma de polvos o granulados; como disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o bien en forma de una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Estas composiciones, como ya se ha mencionado, se pueden preparar por cualquier método farmacéutico adecuado que incluya un paso en el cual se ponen en contacto el ingrediente activo y el vehículo (que puede estar constituido por uno o más componentes adicionales). En general, las composiciones se preparan mediante la mezcla uniforme y homogénea del ingrediente activo con un vehículo líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo cual el producto se moldea, en caso necesario. Así, se puede preparar un comprimido, por ejemplo, por compresión o moldeo de un polvo o granulado del compuesto, eventualmente con uno o varios componentes adicionales. Los comprimidos de compresión se pueden preparar por compresión del compuesto en forma fluida tal como, por ejemplo un polvo o granulado, eventualmente mezclado con un agente aglutinante, fluidificante, diluyente inerte y/o uno (o varios) agentes tensioactivos/dispersantes, en una máquina adecuada. Los comprimidos moldeados se pueden preparar por moldeo del compuesto, que está en forma de polvo y se ha humedecido con un agente diluyente líquido inerte, en una máquina adecuada.

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para una administración peroral (sublingual) comprenden comprimidos para chupar que contienen un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) con un saborizante, habitualmente sacarosa, y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerol o sacarosa y goma arábiga.

25 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral comprenden preferiblemente preparaciones acuosas estériles de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), que preferiblemente son isotónicas con la sangre del destinatario previsto. Estas preparaciones se administran preferiblemente por vía intravenosa, aunque la administración también puede realizarse por inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Estas preparaciones se pueden preparar preferiblemente mezclando el compuesto con agua y haciendo que la solución obtenida sea estéril e isotónica con la sangre. Las composiciones inyectables de acuerdo con la invención contienen por lo general de 0,1 a 5% en peso del compuesto activo.

30 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal, preferiblemente están en forma de supositorios de dosis unitaria. Éstos se pueden preparar mezclando un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) con uno o varios vehículos sólidos convencionales, por ejemplo manteca de cacao, y poniendo en moldes la mezcla resultante.

35 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el uso tópico sobre la piel preferiblemente están en forma de pomada, crema, loción, pasta, nebulización, aerosol o aceite. Se pueden utilizar como vehículos la vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes y combinaciones de dos o más de estas sustancias. El ingrediente activo generalmente está presente en una concentración de 0,1 a 15% en peso de la composición, por ejemplo de 0,5 a 2%.

40 También es posible una administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para aplicaciones transdérmicas pueden estar en forma de emplastos individuales, que son adecuados para un contacto estrecho y prolongado con la epidermis del paciente. Tales emplastos contienen adecuadamente el ingrediente activo en una disolución acuosa eventualmente tamponada, disuelto y/o dispersado en un agente adhesivo o dispersado en un polímero. Una concentración adecuada de ingrediente activo asciende a aproximadamente 1% a 45 35%, con preferencia a aproximadamente 3% a 15%. Una posibilidad particular es que el ingrediente activo sea liberado por electrotransporte o iontoforesis, como se describe, por ejemplo, en Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986).

Como ingredientes activos adicionales para los preparados de combinación son adecuados:

50 Todos los antidiabéticos que se mencionan en la "Rote Liste" 2006, capítulo 12. Pueden combinarse con los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula I, en particular, para conseguir una mejora sinérgica del efecto. La administración de la combinación de ingredientes activos puede realizarse, o bien mediante la administración separada de los ingredientes activos al paciente, o bien en forma de preparados de combinación en donde están presentes varios ingredientes activos en una preparación farmacéutica. La mayoría de los ingredientes activos que se enumeran en lo que sigue están descritos en el USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia (Farmacopea de EE.UU.), Rockville 2001.

55 Los antidiabéticos incluyen insulina y derivados de insulina tales como, por ejemplo, Lantus® (véase www.lantus.com) ó HMR 1964, insulinas de acción rápida (véase el documento US 6.221.633), derivados de GLP-1 tales como, por ejemplo, los que se han divulgado en el documento WO98/08871 de Novo Nordisk A/S, así como

ingredientes activos hipoglucemiantes eficaces por vía oral.

5 Los ingredientes activos hipoglucemiantes eficaces por vía oral incluyen preferiblemente sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagón, agonistas de GLP-1, agentes que abren los canales de potasio, tales como, por ejemplo, los que han sido divulgados en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S, sensibilizantes hacia la insulina, inhibidores de enzimas hepáticas que estén implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o la glucogenólisis, moduladores de la captación de glucosa, compuestos que alteran el metabolismo de lípidos tales como ingredientes activos antihiperlipidémicos e ingredientes activos antilipidémicos, compuestos que reducen la ingesta de alimentos, moduladores de PPAR y de PXR, e ingredientes activos que actúan sobre los canales de potasio dependientes de ATP de las células beta.

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

15 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la absorción del colesterol tal como, por ejemplo, ezetimiba, tiquesida, pamaquesida, o con un compuesto tal como los descritos en los documentos PCT/EP 2004/00269, PCT/EP 2003/05815, PCT/EP 2003/05814, PCT/EP 2003/05816, EP 0114531, US 6,498,156.

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agonista de PPAR gamma tal como, por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, G1 262570.

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

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agonista mixto de PPAR alfa/gamma tal como, por ejemplo, GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, o tal como los descritos en los documentos PCT/US 2000/11833, PCT/US 2000/11490, WO 03/020269.

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

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

30 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la absorción de ácidos biliares (véanse, por ejemplo, los documentos US 6,245,744 ó US 6,221,897), tal como, por ejemplo, HMR 1741.

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

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

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inductor del receptor de LDL (véase el documento US 6,342,512), tal como, por ejemplo, HMR1171 ó HMR1586.

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

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

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

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

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

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

50 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un

inhibidor de lipasa tal como, por ejemplo, Orlistat.

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

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

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

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

10 En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una tiazolidindiona tal como, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona ó los compuestos divulgados en el documento WO 97/41097 de Dr. Reddy's Research Foundation, en especial 5-[[4-[(3,4-dihidro-3-metil-4-oxo-2-quinazolinmetoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona.

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

En una forma de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agonista A1 de adenosina tal como, por ejemplo, los descritos en el documento EP 0912520 ó PCT/EP06749.

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

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

25 En una forma de realización adicional, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con moduladores de CART (véase "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), antagonistas de NPY, por ejemplo hidrocloreuro de {4-[(4-aminoquinazolin-2-ilamino)metil]ciclohexilmetil}amida del ácido naftalen-1-sulfónico (CGP 71683A)), antagonistas de MC4 (por ejemplo [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-30 -2,3,3a,4,6,7-hexahidropirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-clorofenil)-2-oxoetil]amida del ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico; (documento WO 01/91752)), antagonistas de orexina (por ejemplo hidrocloreuro de 1-(2-metilbenzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-ilurea (SB-334867-A)), agonistas de H3 (sal con ácido oxálico de 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ona (documento WO 00/63208)); 35 agonistas de TNF, antagonistas de CRF (por ejemplo [2-metil-9-(2,4,6-trimetil-fenil)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-il]-dipropil-amina (documento WO 00/66585)), antagonistas de CRF BP (por ejemplo urocortina), agonistas de urocortina, agonistas de β 3 (por ejemplo hidrocloreuro de 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetil-fenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)-etilamino]-etanol (documento WO 01/8/834541)), antagonistas de receptor CB1 (receptor 1 de cannabinoides) (por ejemplo rimonabant o los ingredientes activos mencionados en el documento WO 02/28346, 40 agonistas de MSH (hormona estimulante de los melanocitos), agonistas de CCK-A (por ejemplo sal de ácido trifluoroacético de ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenil)-5-(2-ciclohexil-etil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetil-indol-1-il}-acético (documento WO 99/15525)), inhibidores de la recaptación de serotonina (por ejemplo dexfenfluramina), compuestos mixtos serotoninérgicos y noradrenérgicos (por ejemplo en el documento WO 00/71549), agonistas de 5HT, por ejemplo sal de ácido oxálico de 1-(3-etil-benzofuran-7-il)-piperazina (documento WO 01/09111), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento (por ejemplo hormona del crecimiento humana), 45 compuestos liberadores de hormona del crecimiento (éster terc.-butílico de ácido (6-benciloxi-1-(2-diisopropilamino-etilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (WO 01/85695)), agonistas de TRH (véase, por ejemplo el documento EP 0 462 884), moduladores 2 ó 3 de proteína de desacoplamiento, agonistas de leptina (véase, por ejemplo, Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaia-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the Future (2001), 26(9), 873-881), agonistas de DA 50 (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa (por ejemplo del documento WO 00/40569), moduladores de PPAR (por ejemplo del documento WO 00/78312), moduladores de RXR ó agonistas de TR- β .

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

55 En una forma de realización el otro ingrediente activo es dexanfetamina o anfetamina.

En una forma de realización el otro ingrediente activo es fenfluramina o dexfenfluramina.

En otra forma de realización más el otro ingrediente activo es sibutramina.

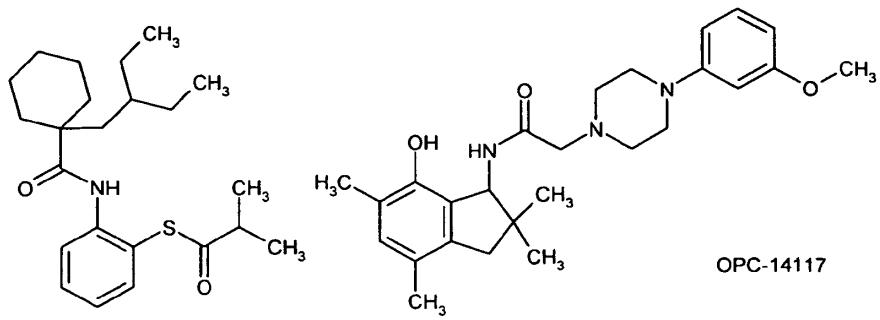
En una forma de realización el otro ingrediente activo es orlistat.

En una forma de realización el otro ingrediente activo es mazindol o fentermina.

5 En una forma de realización adicional el otro ingrediente activo es rimonabant.

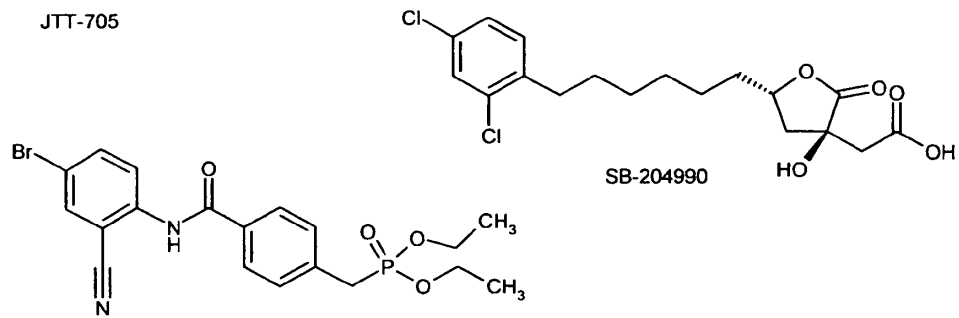
10 En una forma de realización, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con agentes que proporcionan volumen, preferiblemente agentes que proporcionan volumen insolubles (véase, por ejemplo, Carob/Caromax[®] (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.). Caromax es un producto que contiene algarroba, de la empresa Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Meno)). Es posible realizar la combinación con Caromax[®] en una preparación o mediante la administración separada de compuestos de la fórmula I y Caromax[®]. El Caromax[®] también puede administrarse en este sentido en forma de productos alimentarios tales como, por ejemplo, en productos de panadería o barras de muesli.

15 Se entenderá que cada combinación adecuada de los compuestos de acuerdo con la invención con uno o varios de los compuestos mencionados en lo que antecede y opcionalmente una o varias sustancias farmacológicamente activas adicionales se considerará incluida dentro de la protección otorgada por la presente invención.



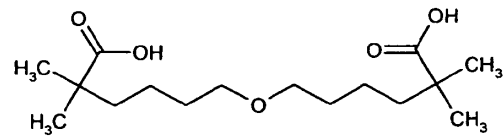
JTT-705

OPC-14117

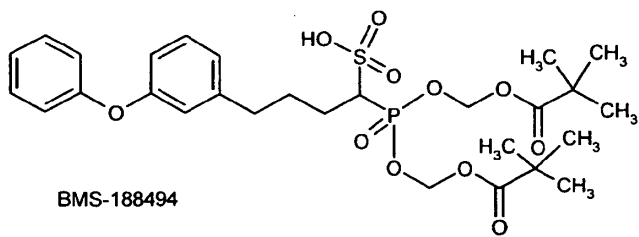


SB-204990

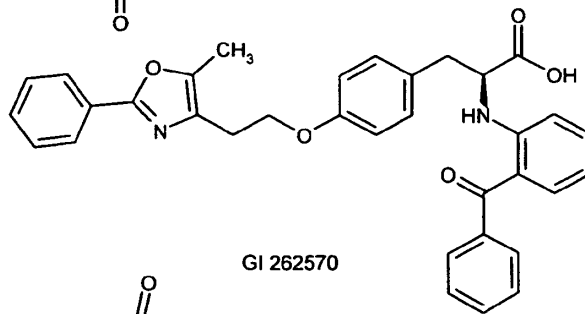
NO-1886



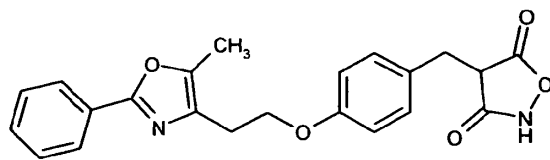
CI-1027



BMS-188494

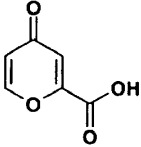
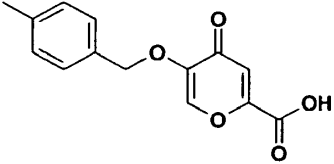
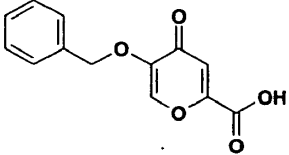
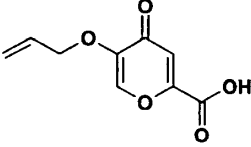
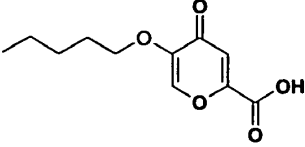
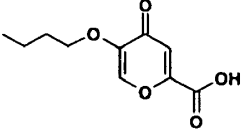
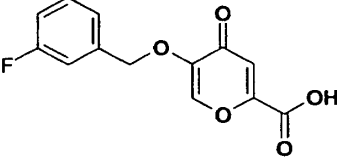
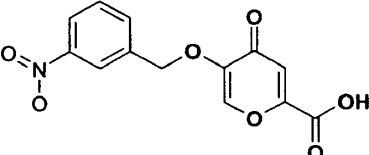


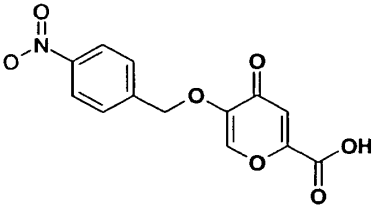
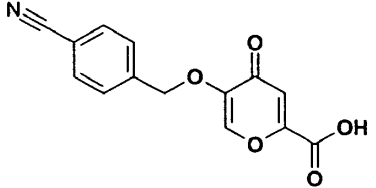
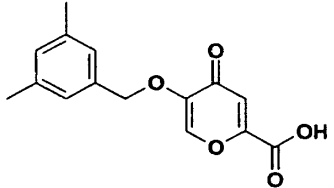
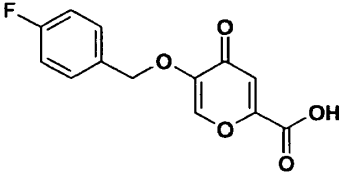
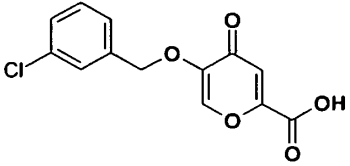
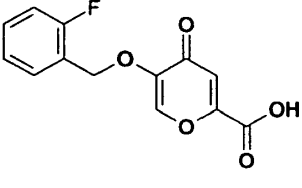
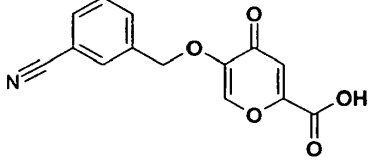
GI 262570

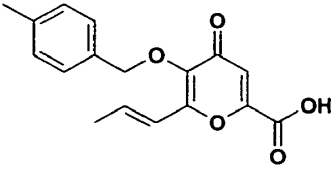
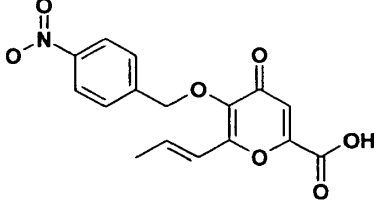
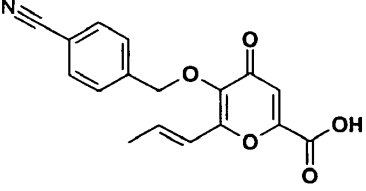
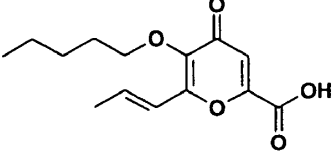
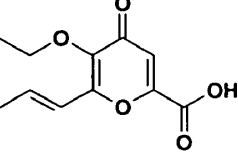
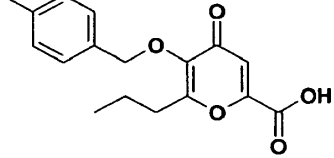
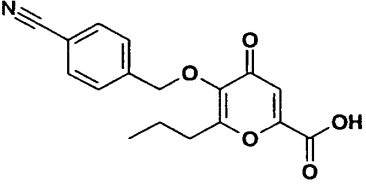
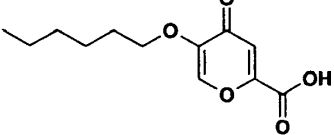


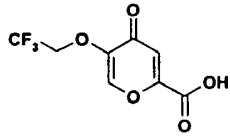
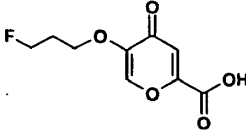
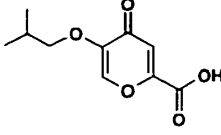
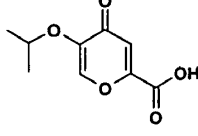
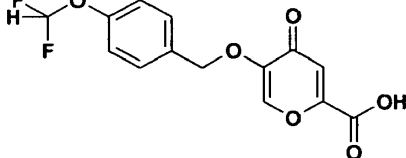
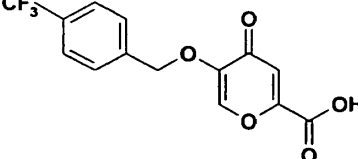
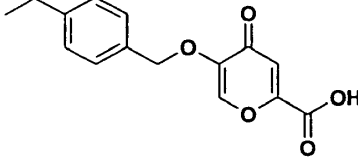
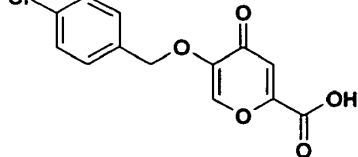
JTT-501

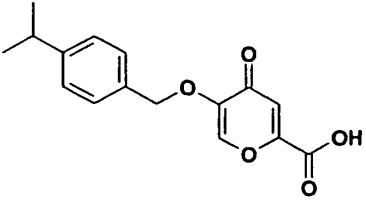
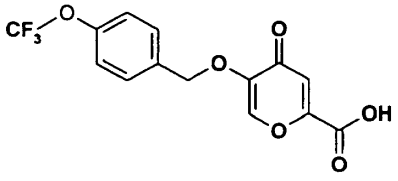
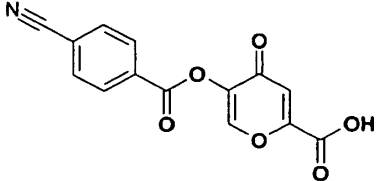
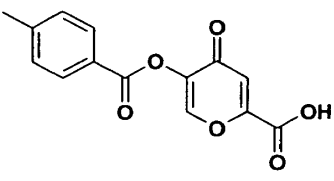
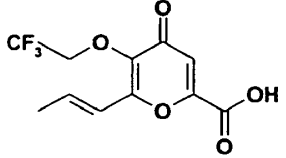
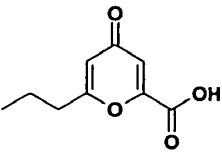
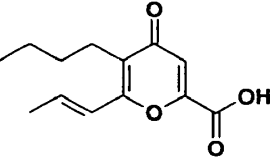
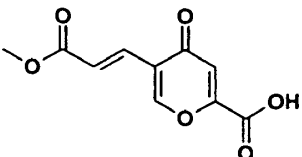
Los Ejemplos que se exponen a continuación sirven para explicar la invención, pero sin limitarla.

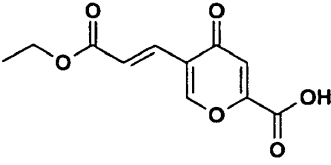
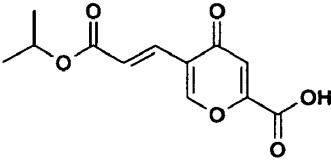
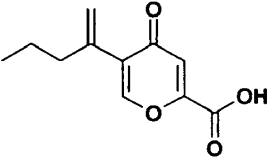
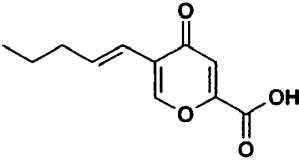
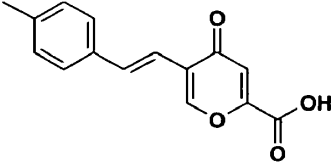
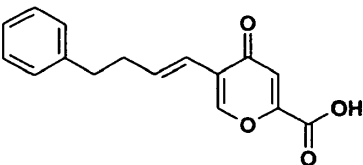
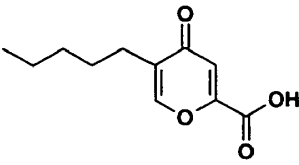
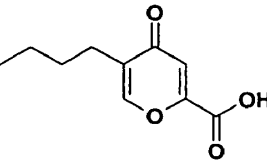
Ejemplo nº	Fórmula	Datos de espectroscopía de masas
1		MS(ESI ⁺) 141,04
2		MS(ESI ⁺) 261,12
3		MS(ESI ⁻) 245,54
4		MS(ESI ⁺) 197,11
5		MS(ESI ⁺) 227,15
6		MS(ESI ⁺) 213,11
7		MS(ESI ⁺) 265,22
8		MS(ESI ⁺) 292,13

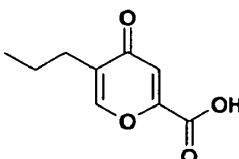
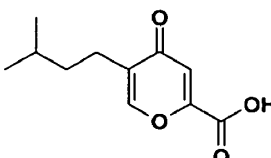
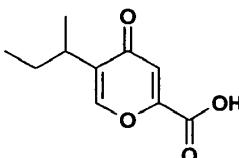
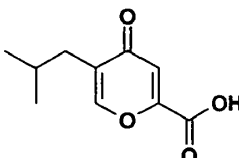
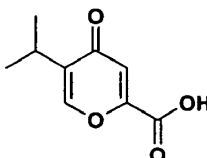
Ejemplo nº	Fórmula	Datos de espectroscopía de masas
9		
10		MS(ESI ⁻) 270,41
11		MS(ESI ⁺) 275,14
12		MS(ESI ⁻) 263,36
13		MS(ESI ⁻) 279,32
14		MS(ESI ⁻) 263,29
15		MS(ESI ⁻) 270,28

Ejemplo nº	Fórmula	Datos de espectroscopía de masas
16		MS(ESI ⁺) 345,10 (M+HCOO ⁻)
17		
18		
19		MS(ESI ⁺) 267,12
20		
21		MS(ESI ⁺) 303,13
22		MS(ESI ⁺) 314,10
23		MS(ESI ⁺) 241,08

Ejemplo nº	Fórmula	Datos de espectroscopía de masas
24		MS(ESI ⁺) 239,06
25		MS(ESI ⁺) 217,05
26		MS(ESI ⁺) 213,03
27		MS(ESI ⁺) 199,10
28		MS(ESI ⁺) 313,07
29		MS(ESI ⁺) 315,22
30		MS(ESI ⁺) 275,19
31		MS(ESI ⁺) 281,05

Ejemplo nº	Fórmula	Datos de espectroscopía de masas
32		MS(ESI ⁺) 289,13
33		MS(ESI ⁺) 331,02
34		MS(ESI ⁺) 569,04 (2M-H ⁺)
35		MS(ESI ⁺) 275,10
36		MS(ESI ⁺) 279,05
37		MS(ESI ⁺) 183,11
38		MS(ESI ⁺) 237,16
39		MS(ESI ⁺) 266,10 (M+CH ₃ CN+H ⁺)

Ejemplo nº	Fórmula	Datos de espectroscopía de masas
40		MS(ESI ⁺) 239,09
41		MS(ESI ⁺) 251,17
42		MS(ESI ⁺) 209,09
43		MS(ESI ⁺) 209,09
44		MS(ESI ⁺) 257,16
45		MS(ESI ⁺) 271,12
46		MS(ESI ⁺) 252,12 (M+CH ₃ CN+H ⁺)
47		MS(ESI ⁺) 197,13

Ejemplo nº	Fórmula	Datos de espectroscopía de masas
48		MS(ESI ⁺) 183,09
49		MS(ESI ⁺) 252,20 (M+CH ₃ CN+H ⁺)
50		MS(ESI ⁺) 197,10
51		MS(ESI ⁺) 238,11 (M+CH ₃ CN+H ⁺)
52		MS(ESI ⁺) 181,15

Los compuestos de la fórmula I son apropiados para el tratamiento del síndrome metabólico (véase Datamonitor 11/2002, capítulo 2, páginas 19-32), para el tratamiento de la pre-diabetes y para la profilaxis de la diabetes de tipo 2. Son apropiados en especial para el tratamiento de la dislipidemia diabética. La dislipidemia diabética se manifiesta en una elevación de los triglicéridos plasmáticos, una disminución del colesterol HDL, y a menudo niveles elevados de LDL. Por la frecuente aparición de partículas pequeñas y densas de LDL con alta potencia aterogénica, la dislipidemia diabética es un grave factor de riesgo cardiovascular.

5

Además, estos compuestos son apropiados para el tratamiento y/o prevención de

1.

- trastornos del metabolismo de los ácidos grasos y trastornos del aprovechamiento de la glucosa

10

- trastornos en los que está implicada resistencia a la insulina

- hiperglicemias,

- mejora de la resistencia a la insulina,

- mejora de la tolerancia a la glucosa,

- protección de las células β pancreáticas

15

- prevención de afecciones macro- y microvasculares

- dislipidemias y sus secuelas tales como, por ejemplo, aterosclerosis, cardiopatía coronaria, afecciones cerebrovasculares, etc., especialmente (pero sin limitarse a éstas)

- adiposidad (obesidad), que incluye la adiposidad abdominal

- trombosis, estados de hipercoagulabilidad y tendencia a la trombosis (arterial y venosa)
 - hipertensión arterial
 - insuficiencia cardíaca tal como, por ejemplo (pero sin estar limitada a ésto), después de un infarto de miocardio, enfermedad cardíaca hipertensiva o cardiomiopatía
- 5 2. otras enfermedades o estados en los cuales están implicadas, por ejemplo, reacciones inflamatorias o la diferenciación celular:
- aterosclerosis tales como, por ejemplo, (pero sin limitarse a éstas) esclerosis coronaria, que incluye angina de pecho o infarto de miocardio, ictus
 - reestenosis o reoclusión vascular
- 10 - enfermedades inflamatorias crónicas del intestino tales como, por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa
- pancreatitis
 - otros estados inflamatorios
 - retinopatías
 - tumores de células adiposas
- 15 - carcinomas de células adiposas tales como, por ejemplo, liposarcomas
- tumores sólidos y neoplasias tales como, por ejemplo (pero sin limitarse a éstos), carcinomas del tracto gastrointestinal, del hígado, de las vías biliares y del páncreas, tumores endocrinos, carcinomas de pulmón, de riñón y de los órganos urinarios, del tracto genital, carcinomas de próstata, etc.
 - trastornos mieloproliferativos agudos y crónicos y linfomas
- 20 - angiogénesis
- trastornos neurodegenerativos
 - enfermedad de Alzheimer
 - esclerosis múltiple
 - enfermedad de Parkinson
- 25 - dermatosis eritemato-escamosas, tales como, por ejemplo, psoriasis
- acné vulgar
 - otros trastornos de la piel y afecciones dermatológicas que son modulados por PPAR
 - eccemas y neurodermitis
 - dermatítides tales como, por ejemplo, dermatitis seborreica o fotodermatitis
- 30 - queratitis y queratosis tales como, por ejemplo, queratosis seborreica, queratosis senil, queratosis actínica, queratosis foto-inducida o queratosis folicular
- queloides y profilaxis de queloides
 - verrugas, que incluyen condilomas o condilomas acuminados
- 35 - infecciones por virus del papiloma humano (HPV), tales como, por ejemplo, papilomas venéreos, verrugas víricas tales como, por ejemplo, molluscum contagiosum, leucoplaquia
- dermatosis papulares, tal como por ejemplo, liquen plano
 - cáncer de piel tal como, por ejemplo, carcinomas de células basales, melanomas o linfomas cutáneos de células T
 - tumores epidérmicos benignos localizados tales como, por ejemplo, queratodermia, nevos epidérmicos
 - sabañones
- 40 - hipertensión arterial

- síndrome X
 - síndrome del ovario poliquístico (SOP)
 - asma
 - osteoartritis
- 5 - lupus eritematoso (LE) o trastornos reumáticos inflamatorios tales como, por ejemplo, artritis reumatoide
- vasculitis
 - síndrome de desgaste (caquexia)
 - gota
 - síndrome de isquemia/reperfusión
- 10 - síndrome de dificultad respiratoria agudo (ARDS)

Los compuestos de la fórmula I se pueden formular, por ejemplo, en los siguientes preparados:

Ejemplo A

Cápsulas de gelatina blanda, que contienen 100 mg de ingrediente activo por cápsula:

	por cápsula
ingrediente activo	100 mg
mezcla de triglicéridos fraccionada de grasa de coco	400 mg
contenido de la cápsula	500 mg

15 Ejemplo B

Emulsión, que contiene 60 mg de ingrediente activo por cada 5 ml:

	por 100 ml de emulsión
ingrediente activo	1,2 g
aceite neutro	c.s.
carboximetilcelulosa sódica	0,6 g
estearato de polioxietileno	c.s.
glicerina pura	de 0,2 a 2,0 g
saborizante	c.s.
agua (desalada o destilada)	hasta 100 ml

Ejemplo C

Forma farmacéutica rectal, que contiene 40 mg de ingrediente activo por supositorio:

	por supositorio
ingrediente activo	40 mg

ES 2 390 513 T3

	por supositorio
base para supositorios	hasta 2 g

Ejemplo D

Comprimidos, que contienen 40 mg de ingrediente activo por comprimido:

	por comprimido
lactosa	600 mg
almidón de maíz	300 mg
almidón soluble	20 mg
estearato magnésico	40 mg
	—————
	1000 mg

5 Ejemplo E

Grageas, que contienen 50 mg de ingrediente activo por gragea:

	por gragea
ingrediente activo	50 mg
almidón de maíz	100 mg
lactosa	60 mg
fosfato cálcico secundario	30 mg
almidón soluble	5 mg
estearato magnésico	10 mg
ácido silícico coloidal	5 mg
	—————
	260 mg

Ejemplo F

Para preparar el contenido de cápsulas de gelatina blanda son adecuadas las siguientes recetas:

a)	ingrediente activo	100 mg
	almidón de maíz	<u>300 mg</u>
		400 mg

b)	ingrediente activo	140 mg
	lactosa	180 mg
	almidón de maíz	<u>180 mg</u>
		500 mg

Ejemplo G

Se pueden preparar gotas según la siguiente receta (100 mg de ingrediente activo en 1 ml = 20 gotas):

ingrediente activo	10 g
benzoato de metilo	0,07 g
benzoato de etilo	0,03 g
etanol del 96%	5 ml
agua desmineralizada	hasta 100 ml

5 La actividad de los compuestos de la fórmula I se comprobó de la manera siguiente:

Modelo de ensayo biológico:

La comprobación del efecto se realizó como sigue:

10 Se administró a animales enteros (ratón, rata, hámster o perro), después de un período de ayuno (por ejemplo de unas 16 horas, la sustancia (por ejemplo p.o., i.v., i.p., s.c.) y se determinó, con o sin estimulación adicional de la lipólisis endógena (por ejemplo mediante una inyección en embolada de 2 mg/kg i.p. de isoprenalina), el efecto de la sustancia de prueba sobre la lipólisis, a través de los ácidos grasos libres (FFA) liberados, el glicerol y triglicéridos, tomando, por ejemplo 15 minutos, 30 minutos, 60 minutos, 120 minutos, etc., después de la administración p.o., una muestra de sangre (por ejemplo mediante extracción de sangre retroorbital) y analizándola de acuerdo con métodos de química clínica habituales (por ejemplo L.Thomas: Labor und Diagnose, 2ª edición, Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg/L. 1984; ISBN 3-921320-10-9)). Se evaluó la inhibición de la lipólisis por los
15 inhibidores, en comparación con las tasas de lipólisis en animales testigo tratados de manera análoga.

Se administró el Ejemplo 1 a una dosis de 3 mg/kg p.o., con lo cual se redujo claramente la lipólisis, tal como se pudo evidenciar en la reducción de ácidos grasos libres (FFA), glicerol y triglicéridos.

FFA [mmol/L]		
Punto temporal	Testigos n=14	3 mg/kg n=7
0	0,54	0,55
15 min.	0,59	0,22
30 min.	0,74	0,14
60 min.	0,61	0,16

ES 2 390 513 T3

120 min.	0,75	0,28
----------	------	------

Glicerol [$\mu\text{mol/L}$]		
Punto temporal	Testigos n=14	3 mg/kg n=7
0	109	117
15 min.	94	55
30 min.	129	43
60 min.	99	43
120 min.	126	74

Triglicéridos [mmol/L]		
Punto temporal	Testigos n=16	3 mg/kg n=7
0	0,49	0,53
15 min.	0,46	0,48
30 min.	0,41	0,28
60 min.	0,39	0,21
120 min.	0,46	0,25

- 5 Se administró el Ejemplo 47 a una dosis de 1 mg/kg p.o., con lo cual se redujo claramente la lipólisis, tal como se pudo evidenciar en la reducción de ácidos grasos libres (FFA), glicerol y triglicéridos.

FFA [mmol/L]		
Punto temporal	Testigos n=6	1 mg/kg n=6
0	0,80	0,84
30 min.	0,50	0,25
60 min.	0,56	0,37
120 min.	0,59	0,41

ES 2 390 513 T3

Glicerol [$\mu\text{mol/L}$]		
Punto temporal	Testigos n=6	1 mg/kg n=6
0	160	162
30 min.	103	41
60 min.	104	55
120 min.	106	70

Triglicéridos [mmol/L]		
Punto temporal	Testigos n=6	1 mg/kg n=6
0	0,66	0,84
30 min.	0,87	0,25
60 min.	0,67	0,37
120 min.	0,56	0,41

Se administró el Ejemplo 48 a una dosis de 10 mg/kg p.o., con lo cual se redujo claramente la lipólisis, tal como se pudo evidenciar en la reducción de ácidos grasos libres (FFA), glicerol y triglicéridos.

5

FFA [mmol/L]		
Punto temporal	Testigos n=16	10 mg/kg n=6
0	0,53	0,51
30 min.	0,49	0,19
60 min.	0,48	0,19
120 min.	0,49	0,16

Glicerol [$\mu\text{mol/L}$]		
Punto temporal	Testigos n=16	10 mg/kg n=6
0	115	100
30 min.	97	35
60 min.	89	26

ES 2 390 513 T3

120 min.	91	24
----------	----	----

Triglicéridos [mmol/L]		
Punto temporal	Testigos n=16	10 mg/kg n=6
0	0,35	0,41
30 min.	0,45	0,36
60 min.	0,40	0,25
120 min.	0,35	0,27

5 Se administró el Ejemplo 50 a una dosis de 3 mg/kg p.o., con lo cual se redujo claramente la lipólisis, tal como se pudo evidenciar en la reducción de ácidos grasos libres (FFA), glicerol y triglicéridos.

FFA [mmol/L]		
Punto temporal	Testigos n=12	3 mg/kg n=6
0	0,59	0,64
15 min.	0,62	0,34
30 min.	0,59	0,43
60 min.	0,56	0,50
120 min.	0,56	0,52

Glicerol [μ mol/L]		
Punto temporal	Testigos n=12	3 mg/kg n=6
0	130	127
15 min.	121	67
30 min.	121	82
60 min.	120	86
120 min.	107	101

Triglicéridos [mmol/L]		
Punto temporal	Testigos n=12	3 mg/kg n=6
0	0,44	0,47
15 min.	0,48	0,39
30 min.	0,56	0,36
60 min.	0,55	0,58
120 min.	0,46	0,71

"n" representa el número de animales. Se ensayaron ratas Wistar.

5 Los agonistas del receptor HM74a acoplado a proteína G (GPR109a) condujeron a una disminución del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) y a la inhibición de la lipólisis en adipocitos (S. Offermanns, *Trends in Pharm Sciences* **2006**, 27, 384-390.).

Los compuestos que condujeron a una activación del receptor HM74a, son adecuados para el tratamiento de enfermedades que son moduladas por agonistas de HM74a.

La actividad de los compuestos de la fórmula I se comprobó en los ensayos siguientes:

Ensayos funcionales in vitro con células recombinantes

10 Los ensayos para comprobar la función se realizaron mediante la técnica FLIPR ("Fluorescence Imaging Plate Reader", Molecular Devices Corp.). Para ello se determinaron las variaciones inducidas por el agonista en la concentración intracelular de Ca^{2+} en células HEK293 recombinantes, que expresaban tanto el GPCR HM74A (receptor de niacina), como la proteína G híbrida G α qi4myr (véase, por ejemplo, la solicitud de patente DE10033353).

15 Para los experimentos se sembraron células en placas de microtitulación de 96 pocillos (60000 células/pocillo) y se dejaron crecer durante una noche. Se retiró el medio y se incubaron las células en tampón que contenía el colorante fluorescente Fluo-4. Tras esta carga con colorante se lavaron las células, se añadió sustancia de prueba y se midieron en el aparato FLIPR las variaciones de la concentración intracelular de Ca^{2+} . Se representaron los resultados como variación porcentual con respecto a los testigos (0%: sin sustancia de prueba añadida; 100%:
20 añadido agonista de referencia, niacina 1 μ M), se utilizaron para el cálculo de las curvas de dosis/efecto, y se determinaron los valores de CE50.

Tabla 2: Actividad biológica

Ejemplo nº	CE50 (HM74a) μ M
1	0,09
2	4,12
3	28,80
4	29,94
5	1,20
6	52,87
7	62,84
8	36,85

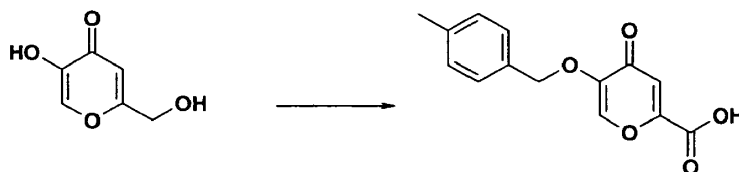
ES 2 390 513 T3

Ejemplo nº	CE50 (HM74a) μM
9	43,37
10	14,74
11	31,23
12	49,49
13	19,50
14	12,12
15	67,13
16	0,10
17	0,24
18	0,36
19	0,39
20	0,73
21	4,40
22	45,03
23	34,25
24	1,00
25	0,76
26	45,27
27	4,61
28	1,81
29	45,07
30	3,24
31	7,43
32	1,48
33	22,36
34	0,31
35	1,19
36	0,07
37	66,66
38	0,14
39	1,19
40	1,19
41	6,87
42	6,60

Ejemplo nº	CE50 (HM74a) μM
43	1,03
44	4,83
45	10,85
46	0,01
47	0,01
48	0,05
49	0,21
50	0,16
51	0,22
52	2,69

Síntesis:

El compuesto del Ejemplo 1 fue adquirido de un proveedor de productos químicos (ABCR GmbH KG, Karlsruhe, Alemania).

Síntesis de ácido 5-(4-metil-benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico (Ejemplo 2):

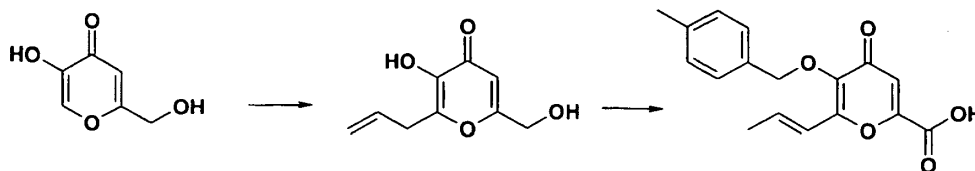
5

10

15

Se disolvieron 500 mg de 5-hidroxi-2-hidroxi-metil-piran-4-ona (ácido kójico) en 20 mL de DMF, se añadieron 0,47 mL de bromuro de 4-metilbencilo y 0,97 g de carbonato potásico, y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadieron 50 mL de diclorometano a la disolución de reacción, y se extrajo con 70 mL de una disolución saturada de cloruro amónico en agua. Se separó la fase orgánica, y se concentró en un evaporador rotatorio. Se disolvió el producto bruto en 100 mL de acetonitrilo, y se añadieron 2,4 ml de una disolución de 25 g de CrO_3 y 25 mL de H_2SO_4 en 100 mL de agua. Después de 1,5 horas se añadieron a la disolución de reacción 100 mL de metil-terc.-butiléter. A continuación se extrajo la disolución de reacción 5 veces, con 100 mL de una disolución 1 molar de HCl cada vez. Se secó sobre sulfato magnésico la fase orgánica y se concentró en un evaporador rotatorio. A continuación se purificó el producto bruto mediante HPLC (Agilent-Prep.-C18, eluyente MeCN / H_2O / TFA). Se obtuvieron 63 mg (0,263 mmol) de ácido 5-(4-metil-benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico en forma de una cera incolora. LCMS: $m = 261,12$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Los compuestos de los Ejemplos 3-15 y 23-35 fueron sintetizados de manera análoga a esta metódica general de trabajo, partiendo de ácido kójico.

Síntesis de ácido 5-(4-metil-benciloxi)-4-oxo-6-propenil-4H-piran-2-carboxílico (Ejemplo 16):

20

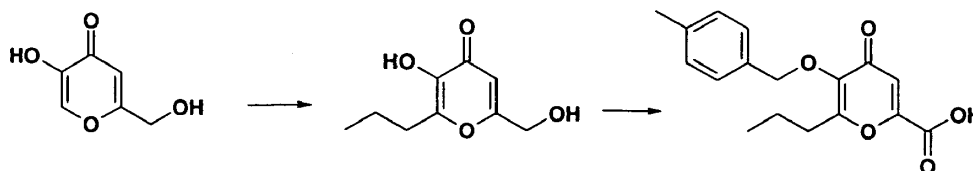
25

Se disolvieron 5,00 g de 5-hidroxi-2-hidroxi-metil-piran-4-ona (ácido kójico) en 50 mL de DMF, se añadieron 3,22 mL de bromuro de alilo y 9,73 g de carbonato potásico, y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. En un evaporador rotatorio se redujo la disolución de reacción a 20 mL y se añadieron 250 mL de acetato de etilo y 30 mL de agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en un evaporador rotatorio. Se tomó el producto bruto en 40 mL de tolueno y se calentó a reflujo durante 16 horas. Tras enfriar se formó un precipitado incoloro, que fue separado por filtración y lavado con 20 mL de tolueno frío. Se obtuvieron 5,13 g de 2-alil-3-hidroxi-6-hidroxi-metil-piran-4-ona en forma de un sólido incoloro. LCMS: $m = 183$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Se hizo reaccionar 2-alil-3-hidroxi-6-hidroxi-metil-piran-4-ona de manera análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 2 para dar

ácido 5-(4-metil-benciloxi)-4-oxo-6-propenil-4H-piran-2-carboxílico. LCMS: $m = 345,10$ ($M+HCOO^-$).

Los compuestos de los Ejemplos 17-20 y 36 fueron sintetizados de manera análoga a esta metódica general de trabajo, partiendo de ácido kójico.

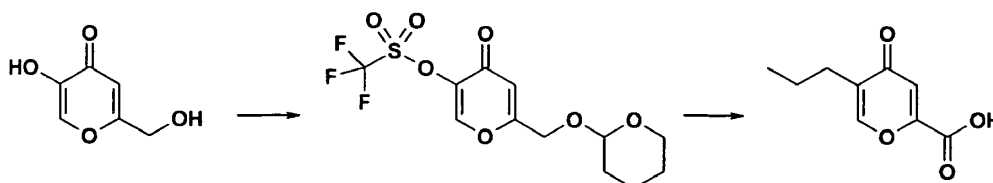
Síntesis de ácido 5-(4-metil-benciloxi)-4-oxo-6-propil-4H-piran-2-carboxílico (Ejemplo 21):



5 Se disolvieron 5,00 g de 5-hidroxi-2-hidroximetil-piran-4-ona (ácido kójico) en 50 mL de DMF, se añadieron 3,22 mL de bromuro de alilo y 9,73 g de carbonato potásico, y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. En un evaporador rotatorio se redujo la disolución de reacción a 20 mL y se añadieron 250 mL de acetato de etilo y 30 mL de agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró en un evaporador rotatorio. Se tomó el producto bruto en 40 mL de tolueno y se calentó a reflujo durante 16 horas. Tras enfriar se formó un precipitado incoloro, que fue separado por filtración y se lavó con 20 mL de tolueno frío. Se disolvió el sólido obtenido en 25 mL de metanol, se añadieron 350 mg de paladio sobre carbón (al 10%) y se agitó en un autoclave bajo atmósfera de hidrógeno (1,5 bares) durante 24 horas. Se separó por filtración el paladio sobre carbón, y se concentró la disolución de reacción en un evaporador rotatorio. Se obtuvieron 5,04 g de 2-propil-3-hidroxi-6-hidroximetil-piran-4-ona en forma de un sólido incoloro. LCMS: $m = 185$ ($M+H^+$). Se hizo reaccionar 2-propil-3-hidroxi-6-hidroximetil-piran-4-ona de manera análoga a la síntesis del compuesto del Ejemplo 2 para dar ácido 5-(4-metil-benciloxi)-4-oxo-6-propil-4H-piran-2-carboxílico. LCMS: $m = 303,13$ ($M+H^+$).

El compuesto del Ejemplo 22 fue sintetizado de manera análoga a esta metódica general de trabajo, partiendo de ácido kójico.

20 Síntesis de ácido 5-propil-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico (Ejemplo 48):

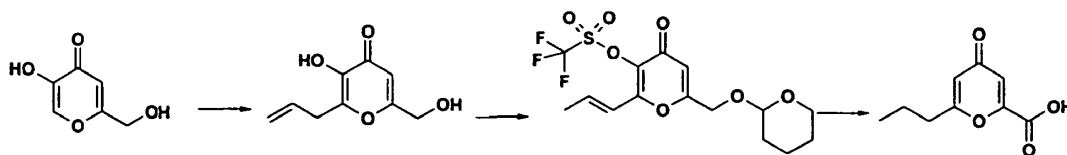


25 Se suspendieron 16,7 g de 5-hidroxi-2-hidroximetil-piran-4-ona (ácido kójico) en 200 mL de diclorometano y se añadieron 15,8 mL de 3,4-dihidro-2H-pirano y 160 mg de ácido toluensulfónico. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente y se extrajo 2 veces con 100 mL de disolución acuosa 2 molar de NaOH cada vez. Se ajustó la disolución acuosa a pH=7 con disolución acuosa saturada de NaH_2PO_4 , y se extrajo con 200 mL de diclorometano. Se secó sobre sulfato magnésico la fase orgánica y se concentró en un evaporador rotatorio. Se disolvió en 200 mL de diclorometano el producto obtenido, se enfrió a $0^\circ C$, y se añadieron 14 mL de piridina y 17,6 mL de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico. Después de 16 horas se lavó la mezcla de reacción con 200 mL de disolución acuosa saturada de NH_4Cl , se secó sobre sulfato magnésico, y se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: acetato de etilo/heptano). Se obtuvieron 20,1 g de éster 4-oxo-6-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-4H-piran-3-ílico de ácido trifluorometanosulfónico en forma de un sólido incoloro.

35 Se disolvieron 1,5 g de éster 4-oxo-6-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-4H-piran-3-ílico de ácido trifluorometanosulfónico en 40 mL de tolueno, se añadieron 47 mg de acetato de paladio(II), 260 mg de BINAP, 2,73 g de carbonato de cesio y 442 mg de ácido n-propilborónico. Se agitó la mezcla de reacción a $100^\circ C$ durante 6 horas. Se separaron por filtración los sólidos, y se concentró la mezcla de reacción en un evaporador rotatorio. Se purificó mediante cromatografía flash el producto bruto (eluyente: acetato de etilo/heptano) y a continuación se disolvió en 20 mL de acetonitrilo y se añadieron 2,7 mL de una disolución de 25 g de CrO_3 y 25 mL de H_2SO_4 en 100 mL de agua. Después de 1 hora se añadieron a la disolución de reacción 100 mL de metil-terc.-butiléter. A continuación se extrajo la disolución de reacción 2 veces, con 30 mL de una disolución 1 molar de HCl cada vez. Se secó sobre sulfato magnésico la fase orgánica y se concentró en un evaporador rotatorio. A continuación se purificó el producto bruto mediante HPLC (Agilent-Prep.-C18, eluyente MeCN / H_2O / TFA). Se obtuvieron 194 mg (1,07 mmol) de ácido 5-propil-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico en forma de un sólido incoloro. LCMS: $m = 183,09$ ($M+H^+$).

Los compuestos de los Ejemplos 42-43 y los Ejemplos 46-47 fueron sintetizados de manera análoga a esta metódica general de trabajo, partiendo de ácido kójico.

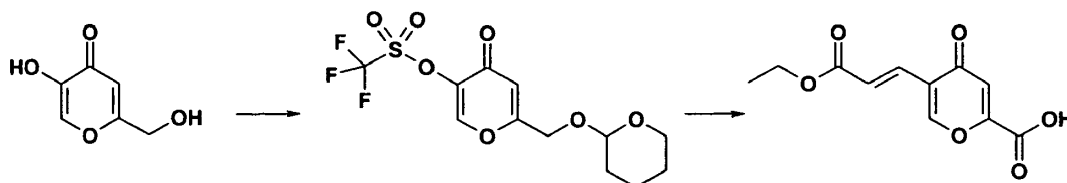
45 El Compuesto 38 fue sintetizado de manera análoga a esta metódica general de trabajo, partiendo de 2-alil-3-hidroxi-6-hidroximetil-piran-4-ona.

Síntesis de ácido 6-propil-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico (Ejemplo 37):

Se disolvieron 25,0 g de 2-alil-3-hidroxi-6-hidroximetil-piran-4-ona en 500 mL de diclorometano y se añadieron 18,4 mL de 3,4-dihidro-2H-pirano y 182 mg de ácido toluensulfónico. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente y se extrajo 2 veces con 100 mL de disolución acuosa 2 molar de NaOH cada vez. Se ajustó la disolución acuosa a pH=7 con disolución acuosa saturada de NaH₂PO₄, y se extrajo con 400 mL de diclorometano. Se secó sobre sulfato magnésico la fase orgánica y se concentró en un evaporador rotatorio. Se suspendió en 222 mL de diclorometano el producto obtenido, se enfrió a 0°C, y se añadieron 12,8 mL de piridina y 22,2 mL de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico. Después de 2 horas se lavó la mezcla de reacción con 200 mL de disolución acuosa saturada de NH₄Cl, se secó sobre sulfato magnésico, y se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: acetato de etilo/heptano). Se obtuvieron 15,8 g de éster 4-oxo-2-((E)-propenil-6-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-4H-piran-3-ílico de ácido trifluorometanosulfónico en forma de un sólido incoloro.

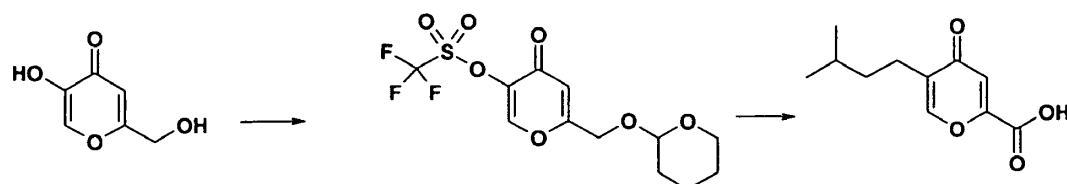
Se disolvieron 7,00 g de éster 4-oxo-2-((E)-propenil-6-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-4H-piran-3-ílico de ácido trifluorometanosulfónico en 40,8 mL de DMF y se añadieron 75,8 mg de acetato de paladio(II), 154 mg de tri-(o-tolil)-fosfina, 7,07 mL de trietilamina y 0,64 mL de ácido fórmico. Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 1 hora.

Se separaron por filtración los sólidos y se concentró la mezcla de reacción en un evaporador rotatorio. Se purificó mediante cromatografía flash el producto bruto (eluyente: acetato de etilo/heptano) y a continuación se disolvió en 46,7 mL de acetonitrilo, y se añadieron 2,0 ml de una disolución de 25 g de CrO₃ y 25 mL de H₂SO₄ en 100 mL de agua. Después de 1 hora se añadieron a la disolución de reacción 100 mL de metil-terc.-butiléter. A continuación se extrajo la disolución de reacción 3 veces con 30 mL de una disolución 1 molar de HCl cada vez. Se secó sobre sulfato magnésico la fase orgánica y se concentró en un evaporador rotatorio. A continuación se purificó el producto bruto mediante HPLC (Agilent-Prep.-C18, eluyente MeCN / H₂O / TFA). Se obtuvieron 7 mg de ácido 6-propil-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico en forma de un sólido incoloro. LCMS: m = 183,11 (M+H)⁺.

Síntesis de ácido 5-((E)-2-etoxicarbonil-vinil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico (Ejemplo 40):

Se disolvieron 3,00 g de éster 4-oxo-6-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-4H-piran-3-ílico de ácido trifluorometanosulfónico en 200 mL de THF, se añadieron 1,09 g de acrilato de etilo, 37,6 mg de acetato de paladio(II), 3,46 mL de trietilamina, y 102 mg de tri-(o-tolil)-fosfina. Se agitó la disolución a 80°C durante 6 horas. Se eliminaron por filtración los precipitados formados. Se concentró en un evaporador rotatorio la fase orgánica, y se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: acetato de etilo/heptano). Se obtuvieron 507 mg de 5-((E)-2-etoxicarbonil-vinil)-2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-piran-4-ona, que se disolvieron en 15 mL de acetonitrilo, y se añadieron 1,80 ml de una disolución de 25 g de CrO₃ y 25 mL de H₂SO₄ en 100 mL de agua. Después de 1 hora se añadieron a la disolución de reacción 60 mL de metil-terc.-butiléter. A continuación se extrajo la disolución de reacción 2 veces con 100 mL de una disolución 1 molar de HCl cada vez. Se secó sobre sulfato magnésico la fase orgánica y se concentró en un evaporador rotatorio. A continuación se purificó el producto bruto mediante HPLC (Agilent-Prep.-C18, eluyente MeCN / H₂O / TFA). Se obtuvieron 110 mg de ácido 5-((E)-2-etoxicarbonil-vinil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico. LCMS: m = 239,09 (M+H)⁺.

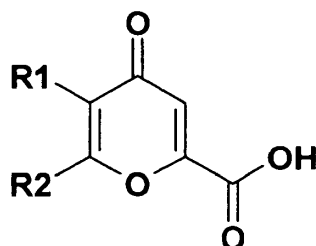
Los compuestos de los Ejemplos 39, 41, 44 y 45 fueron sintetizados de manera análoga a esta metódica general de trabajo, partiendo de ácido kójico.

Síntesis de ácido 5-(3-metil-butil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico (Ejemplo 49):

- Se disolvieron 2,28 g de éster 4-oxo-6-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-4H-piran-3-ílico de ácido trifluorometanosulfónico en 35 mL de THF, y a 0°C se añadieron 25,46 mL de una disolución 0,5 molar de bromuro de 3-metilbutilcinc en THF, 71,44 mg de acetato de paladio(II), 4,15 g de carbonato de cesio, y 396 mg de BINAP. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1 hora, y a continuación a reflujo durante 5 horas. Se eliminaron por filtración los precipitados formados. Se concentró la fase orgánica en un evaporador rotatorio. Se tomó el residuo en 200 mL de acetato de etilo, se lavó con 100 mL, se secó sobre sulfato magnésico, se concentró en un evaporador rotatorio, y se purificó mediante cromatografía flash (eluyente: acetato de etilo/heptano). Se obtuvieron 210 mg de 5-(3-metil-butil)-2-(tetrahidropiran-2-iloximetil)-piran-4-ona, que se disolvieron en 20 mL de acetonitrilo, y se añadieron 0,75 ml de una disolución de 25 g de CrO₃ y 25 mL de H₂SO₄ en 100 mL de agua. Después de 1,5 horas se añadieron a la disolución de reacción 100 mL de metil-terc.-butiléter. A continuación se extrajo la disolución de reacción 4 veces con 50 mL de una disolución 1 molar de HCl cada vez. Se secó sobre sulfato magnésico la fase orgánica y se concentró en un evaporador rotatorio. A continuación se purificó el producto bruto mediante HPLC (Agilent-Prep.-C18, eluyente MeCN / H₂O / TFA). Se obtuvieron 35 mg (0,166 mmol) de ácido 5-(3-metil-butil)-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico en forma de una cera incolora. LCMS: m = 252,20 (M+H+MeCN)⁺.
- Los compuestos de los Ejemplos 49-52 fueron sintetizados de manera análoga a esta metódica general de trabajo, partiendo de ácido kójico.

REIVINDICACIONES

1. Uso de los compuestos de la fórmula I,



I

en donde

- 5 R1 significa H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, alquilo (C₁-C₂₀), cicloalquilo (C₃-C₂₀), alqueno (C₂-C₂₀), alquino (C₂-C₂₀), arilo, heterociclo, pudiendo estar reemplazados por -O- en los radicales alquilo (C₁-C₂₀), alqueno (C₂-C₂₀) uno o varios grupos -CH₂- ó -CH- individuales y pudiendo estar los radicales alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo y heterociclo sustituidos una o varias veces con
- 10 F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, =O, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, cicloalquilo, alquilo (C₁-C₁₀), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilo (C₁-C₆), O-CO-arilo (C₁-C₆), O-CO-heterociclo (C₁-C₆);
- 15 PO₃H₂, P(O)(O-alquilo)₂, alqueno (C₁-C₆)-P(O)(O-alquilo)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(O-alquilo)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclo, SO-alquilo (C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-arilo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-heterociclo, SO₂-N((CH₂)_n-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-heterociclo)₂, pudiendo ser n = 0 - 6 y pudiendo estar el radical arilo o radical heterocíclico sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂;
- 20 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, NH-acilo (C₁-C₇), NH-CO-alquilo (C₁-C₆), NH-COO-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclo, NH-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-heterociclo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-heterociclo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-heterociclo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-heterociclo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(arilo)₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(heterociclo)₂, N(arilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-COO-arilo, N(heterociclo)-COO-arilo, N(arilo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-NH-arilo, N(heterociclo)-CO-NH-arilo, N(arilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(heterociclo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(arilo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(heterociclo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(arilo)-CO-N(arilo)₂, N(heterociclo)-CO-N(arilo)₂, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclo, pudiendo ser n = 0 - 6, pudiendo estar el radical arilo o heterociclo sustituido de una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;
- 25
- 30
- 35
- 40 R2 significa H, F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, alquilo (C₁-C₂₀), cicloalquilo (C₃-C₂₀), alqueno (C₂-C₂₀), alquino (C₂-C₂₀), arilo, heterociclo, pudiendo estar reemplazados por -O- en los radicales alquilo (C₁-C₂₀), alqueno (C₂-C₂₀) uno o varios grupos -CH₂- ó -CH- individuales y pudiendo estar los radicales alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo y heterociclo sustituidos una o varias veces con
- 45 F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, =O, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, cicloalquilo, alquilo (C₁-C₁₀), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilo (C₁-C₆), O-CO-arilo (C₁-C₆), O-CO-heterociclo (C₁-C₆);
- PO₃H₂, P(O)(O-alquilo)₂, alqueno (C₁-C₆)-P(O)(O-alquilo)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(O-alquilo)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆), S-(CH₂)_n-arilo,

S-(CH₂)_n-heterociclilo, SO-alquilo (C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-arilo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-N((CH₂)_n-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-(heterociclilo))₂ pudiendo ser n = 0 - 6 y pudiendo estar el radical arilo o radical heterocíclico sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂;

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, NH-acilo (C₁-C₇), NH-CO-alquilo (C₁-C₆), NH-COO-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclilo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclilo, NH-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(arilo)₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(heterociclilo)₂, N(arilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-arilo, N(heterociclilo)-CO-arilo, N(arilo)-COO-arilo, N(heterociclilo)-COO-arilo, N(arilo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-NH-arilo, N(heterociclilo)-CO-N(arilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-arilo, N(heterociclilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-arilo, N(arilo)-CO-N(arilo)₂, N(heterociclilo)-CO-N(arilo)₂, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclilo, pudiendo ser n = 0 - 6, pudiendo estar el radical arilo o heterociclilo sustituido de una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

o bien R1 y R2 forman juntos un anillo de arilo, cicloalquilo o heterociclilo con 3 a 8 eslabones, pudiendo estar el anillo de arilo, cicloalquilo o heterociclilo sustituido con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂ y pudiendo estar el anillo de arilo, cicloalquilo o heterociclilo condensado con otro anillo de arilo, cicloalquilo o heterociclilo;

así como sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento del síndrome metabólico.

2. Uso de los compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, caracterizado porque en ellos

R1 significa H, OH, COOH, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), arilo, pudiendo estar reemplazados por -O- en los radicales alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈) uno o varios grupos -CH₂- ó -CH- individuales y pudiendo estar los radicales alquilo, alqueno y arilo sustituidos una o varias veces con

F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, =O, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, cicloalquilo, alquilo (C₁-C₁₀), alqueno (C₂-C₆), alqueno (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilo (C₁-C₆), O-CO-arilo (C₁-C₆), O-CO-heterociclilo (C₁-C₆);

PO₃H₂, P(O)(O-alquilo)₂, alqueno (C₁-C₆)-P(O)(O-alquilo)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(O-alquilo)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclilo, SO-alquilo (C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-arilo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-N((CH₂)_n-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-(heterociclilo))₂, pudiendo ser n = 0 - 6 y pudiendo estar el radical arilo o radical heterocíclico sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂;

C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, NH-acilo (C₁-C₇), NH-CO-alquilo (C₁-C₆), NH-COO-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclilo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclilo, NH-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(arilo)₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(heterociclilo)₂, N(arilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-arilo, N(heterociclilo)-CO-arilo, N(arilo)-COO-arilo, N(heterociclilo)-COO-arilo, N(arilo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-NH-arilo, N(heterociclilo)-CO-NH-arilo, N(arilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(heterociclilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(arilo)-CO-

5 -N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(heterociclilo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(arilo)-CO-N(arilo)₂, N(heterociclilo)-CO-N(arilo)₂, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclilo, pudiendo ser n = 0 - 6, pudiendo estar el radical arilo o heterociclilo sustituido de una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

R2 significa H, OH, COOH, alquilo (C₁-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), alqueno (C₂-C₈), pudiendo estar reemplazados por -O- en los radicales alquilo (C₁-C₈) o alqueno (C₂-C₈) uno o varios grupos -CH₂- ó -CH- individuales y pudiendo estar los radicales alquilo, cicloalquilo y alqueno sustituidos una o varias veces con

10 F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, =O, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂, CONH-alquilo (C₁-C₆), CON[alquilo (C₁-C₆)]₂, cicloalquilo, alquilo (C₁-C₁₀), alqueno (C₂-C₆), alqueno (C₂-C₆), O-alquilo (C₁-C₆), O-CO-alquilo (C₁-C₆), O-CO-arilo (C₁-C₆), O-CO-heterociclilo (C₁-C₆);

15 PO₃H₂, P(O)(O-alquilo)₂, alqueno (C₁-C₆)-P(O)(O-alquilo)₂, O-P(O)(OH)₂, O-P(O)(O-alquilo)₂, SO₃H, SO₂-NH₂, SO₂NH-alquilo (C₁-C₆), SO₂N[alquilo (C₁-C₆)]₂, S-alquilo (C₁-C₆), S-(CH₂)_n-arilo, S-(CH₂)_n-heterociclilo, SO-alquilo (C₁-C₆), SO-(CH₂)_n-arilo, SO-(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-alquilo (C₁-C₆), SO₂-(CH₂)_n-arilo, SO₂-(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-NH(CH₂)_n-arilo, SO₂-NH(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-arilo, SO₂-N(alquilo (C₁-C₆))(CH₂)_n-heterociclilo, SO₂-N((CH₂)_{2n}-arilo)₂, SO₂-N((CH₂)_n-heterociclilo)₂ pudiendo ser n = 0 - 6 y pudiendo estar el radical arilo o radical heterocíclico sustituido hasta dos veces con F, Cl, Br, OH, CF₃, SF₅, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂;

20 C(NH)(NH₂), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, NH-acilo (C₁-C₇), NH-CO-alquilo (C₁-C₆), NH-COO-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-arilo, NH-CO-heterociclilo, NH-COO-arilo, NH-COO-heterociclilo, NH-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), NH-CO-NH-arilo, NH-CO-NH-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-COO-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-arilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-NH-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(alquilo (C₁-C₆))-heterociclilo, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(arilo)₂, N[alquilo (C₁-C₆)]-CO-N(heterociclilo)₂, N(arilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-CO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-COO-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-arilo, N(heterociclilo)-CO-arilo, N(arilo)-COO-arilo, N(heterociclilo)-COO-arilo, N(arilo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(heterociclilo)-CO-NH-alquilo (C₁-C₆), N(arilo)-CO-NH-arilo, N(heterociclilo)-CO-NH-arilo, N(arilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(heterociclilo)-CO-N(alquilo (C₁-C₆))₂, N(arilo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(heterociclilo)-CO-N[alquilo (C₁-C₆)]-arilo, N(arilo)-CO-N(arilo)₂, N(heterociclilo)-CO-N(arilo)₂, arilo, O-(CH₂)_n-arilo, O-(CH₂)_n-heterociclilo, pudiendo ser n = 0 - 6, pudiendo estar el radical arilo o heterociclilo sustituido de una a tres veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

40 o bien R1 y R2 forman juntos un anillo de arilo, cicloalquilo o heterociclilo con 3 a 8 eslabones, pudiendo estar el anillo de arilo, cicloalquilo o heterociclilo sustituido con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

así como sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento del síndrome metabólico.

3. Uso de los compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, caracterizado porque en ellos

45 R1 significa H, OH, COOH, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), arilo, pudiendo estar reemplazados por -O- en los radicales alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈) uno o varios grupos -CH₂- ó -CH- individuales y pudiendo estar los radicales alquilo, alqueno y arilo sustituidos una o varias veces con

50 =O, arilo, pudiendo estar el radical arilo sustituido de una a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

R2 significa H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈);

así como sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento del síndrome metabólico.

4. Uso de los compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, caracterizado porque en ellos

55 R1 significa H, OH, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₄), pudiendo estar reemplazados por -O- en los radicales

alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₄) uno o varios grupos -CH₂- ó -CH- individuales y pudiendo estar los radicales alquilo y alqueno sustituidos una o varias veces con

=O, arilo, pudiendo estar el radical arilo sustituido de una a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

5

R2 significa H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₄);

así como sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento del síndrome metabólico.

10

5. Uso de los compuestos de la fórmula I, según una de las reivindicaciones 1 a 4, así como sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para la reducción de lípidos en el plasma.

6. Uso de los compuestos de la fórmula I, según una de las reivindicaciones 1 a 4, así como sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para la reducción de los ácidos grasos libres (FFA) en el plasma.

15

7. Uso de los compuestos de la fórmula I, según una de las reivindicaciones 1 a 4, así como sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para la reducción de glicerol en el plasma.

8. Uso de los compuestos de la fórmula I, según una de las reivindicaciones 1 a 4, así como sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para la reducción de los triglicéridos en el plasma.

9. Uso de los compuestos de la fórmula I, según una de las reivindicaciones 1 a 4, así como sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para la profilaxis de diabetes de tipo 2.

20

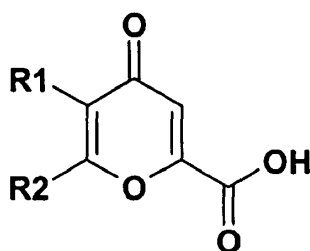
10. Uso de los compuestos de la fórmula I, según una de las reivindicaciones 1 a 4, así como sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento de la dislipidemia diabética.

11. Uso de los compuestos de la fórmula I, según una de las reivindicaciones 1 a 4, así como sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento de la obesidad.

25

12. Uso de los compuestos de la fórmula I, según una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R1 y R2 son iguales a hidrógeno.

13. Compuestos de la fórmula I,



I

en donde

30

R1 significa alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₄), pudiendo estar los radicales alquilo y alqueno sustituidos una o varias veces con F;

R2 significa H;

así como sus sales fisiológicamente aceptables.

14. Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 13, caracterizado porque en ellos

R1 significa alquilo (C₂-C₈), pudiendo estar el radical alquilo sustituido una o varias veces con F;

35

R2 significa H;

así como sus sales fisiológicamente aceptables.

15. Uso de los compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, caracterizado porque en ellos

R1 significa H, OH, COOH, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), arilo, pudiendo estar reemplazados por -O- en los radicales alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈) uno o varios grupos -CH₂- ó -CH- individuales y pudiendo estar los radicales alquilo, alqueno y arilo sustituidos una o varias veces con

5 F, =O, arilo, pudiendo estar el radical arilo sustituido de una a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

R2 significa H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈);

así como sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento del síndrome metabólico.

10 16. Uso de los compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, caracterizado porque en ellos

R1 significa H, OH, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₄), pudiendo estar reemplazados por -O- en los radicales alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₄) uno o varios grupos -CH₂- ó -CH- individuales y pudiendo estar los radicales alquilo y alqueno sustituidos una o varias veces con

15 F, =O, arilo, pudiendo estar el radical arilo sustituido de una a 3 veces con F, Cl, Br, I, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), NH₂, NH-alquilo (C₁-C₆), N(alquilo (C₁-C₆))₂, SF₅, SO₂-CH₃, COOH, COO-alquilo (C₁-C₆), CONH₂;

R2 significa H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₄);

así como sus sales fisiológicamente aceptables para preparar un medicamento para el tratamiento del síndrome metabólico.