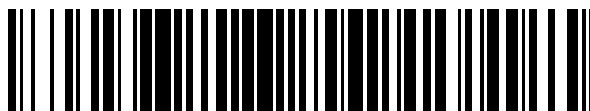


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 203**

51 Int. Cl.:
C07D 263/58 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07724733 .6**
96 Fecha de presentación: **30.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2024347**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.02.2009**

54 Título: **Ácidos carboxílicos sustituidos con fenilamino-benzoxazol, método para su producción y uso de los mismos como medicamentos**

30 Prioridad:
11.05.2006 DE 102006021878

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.11.2012

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

72 Inventor/es:
DEFOSSA, ELISABETH;
FOLLMANN, MARKUS;
KLABUNDE, THOMAS;
DROSOU, VIKTORIA;
HESSLER, GERHARD;
STENGELIN, SIEGFRIED;
HASCHKE, GUIDO;
HERLING, ANDREAS y
BARTOSCHEK, STEFAN

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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

ES 2 391 203 T3

DESCRIPCIÓN

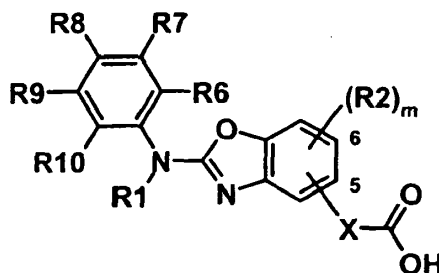
Ácidos carboxílicos sustituidos con fenilamino-benzoxazol, método para su producción y uso de los mismos como medicamentos.

5 La invención se refiere a ácidos carboxílicos sustituidos con fenilamino-benzoxazol, así como a sus sales fisiológicamente tolerables.

En el estado actual de la técnica ya se describieron compuestos estructuralmente parecidos (véanse documentos WO 94/08962, WO91/19702, WO98/40381, WO2005/070920).

10 La invención tenía por objeto poner a disposición compuestos que desarrollaran un efecto terapéutico aprovechable. El objeto consistía especialmente en encontrar nuevos compuestos que fueran adecuados para el tratamiento de la hiperglucemia y la diabetes.

Por tanto, la invención se refiere a compuestos de la fórmula I,



I

en la cual

R1 significa H;

15 R6, R7, R8, R9, R10, independientemente unos de otros, significan H, F, Cl, Br, CF₃, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, SCH₃, SCF₃, fenilo, alquilo(C₁-C₆), O-alquilo(C₁-C₆) ó NR₃R₄, en donde alquilo y fenilo pueden estar sustituidos una o varias veces con R2, y en donde respectivamente dos de los radicales R6, R7, R8, R9, R10 en posición vecina en el anillo de fenilo pueden formar conjuntamente un radical -CH=CH-CH=CH-;

m 0, 1, 2 ó 3;

20 X -(CH₂)₂-;

R2 F, Cl, Br, CN, OCH₃, OCF₃, CH₃, CF₃, alquilo(C₁-C₆) u O-alquilo(C₁-C₆), en donde el alquilo puede estar sustituido una o varias veces con OH, F, Cl, Br ó CN;

R3, R4 independientemente unos de otros, H o alquilo(C₁-C₆), y

en donde está excluido el compuesto ácido 3-(2-o-tolilamino-benzoxazol-6-il)-propanoico;

25 así como sus sales fisiológicamente tolerables.

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

Los radicales alquilo, alqueno, alquino, alqueno, alqueno y alquino en los radicales X, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9 y R10 pueden ser tanto de cadena lineal como ramificados.

30 La invención se refiere a compuestos de la fórmula I, en forma de sus sales, racematos, mezclas racémicas y enantiómeros puros, así como a sus diastereoisómeros y sus mezclas. Las sales farmacéuticamente tolerables son en particular apropiadas para aplicaciones médicas en virtud de su gran solubilidad en agua, en comparación con los compuestos de partida o los compuestos de base. Estas sales deben presentar un anión o catión farmacéuticamente aceptable. Las sales por adición de ácidos farmacéuticamente tolerables apropiadas de los compuestos según la
35 invención son sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, ácido nítrico, ácido sulfónico y ácido sulfúrico, así como de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido etansulfónico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glicólico, ácido isotiónico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido málico, ácido metansulfónico, ácido succínico, ácido p-toluensulfónico y ácido tartárico. Para fines medicinales se utiliza, de
40 manera particularmente preferida, la sal de cloro. Sales con carácter básico apropiadas, farmacéuticamente tolerables, son sales de amonio, sales de metal alcalino (tales como sales de sodio y de potasio) y sales de metal

alcalinotérrico (tales como sales de magnesio y de calcio) sales de cinc, sales de trometamol-(2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol), sales de dietanolamina, de lisina, de arginina, de colina, de meglumina o de etilendiamina.

5 Las sales con un anión o catión que no sea farmacéuticamente tolerable pertenecen igualmente al marco de la invención como productos intermediarios útiles para la preparación o purificación de las sales farmacéuticamente tolerables y/o para su utilización en aplicaciones no terapéuticas, por ejemplo en aplicaciones in vitro.

Los compuestos según la invención también pueden existir en diversas formas polimorfas, por ejemplo como formas amorfas y polimorfas cristalinas. Todas las formas polimorfas de los compuestos según la invención pertenecen al marco de la invención y son un aspecto más de la invención.

10 A continuación, todas las referencias a "compuestos de acuerdo con la fórmula (I)" se refieren a compuestos de la fórmula (I) tal como se describió previamente, así como a sus sales y solvatos, tal como se describieron aquí.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales fisiológicamente tolerables representan medicamentos ideales para el tratamiento de elevadas concentraciones lipídicas en sangre, del síndrome metabólico, diabetes, resistencia a la insulina, de la desregulación de LDL, HLD y VLDL ó de enfermedades circulatorias cardíacas y alteraciones del metabolismo lipídico, especialmente de la hiperlipidemia.

15 Los compuestos de la fórmula (I) también se pueden administrar en combinación con otros principios activos.

20 La cantidad de un compuesto según la fórmula (I), necesaria para conseguir el efecto biológico deseado, depende de una serie de factores, por ejemplo del compuesto específico elegido, de la utilización pretendida, del modo de administración, y del estado clínico del paciente. La dosis diaria se sitúa generalmente en el intervalo de 0,1 mg a 100 mg (típicamente de 0,1 mg a 50 mg) por día y por kilogramo de peso corporal, por ejemplo 0,1-10 mg/kg/día. Los comprimidos o cápsulas pueden contener, a modo de ejemplo, de 0,01 a 100 mg, típicamente de 0,02 a 50 mg. Para la prevención o la terapia de los estados antes mencionados, se pueden utilizar los compuestos según la fórmula (I) como compuestos en sí, pero preferentemente están presentes con un excipiente tolerable en forma de una composición farmacéutica. Naturalmente, el excipiente debe ser tolerable, en el sentido de que sea compatible con los otros componentes de la composición y no sea nocivo para la salud del paciente. El excipiente puede ser un sólido o un líquido, o bien ambas cosas, y se formula junto con el compuesto preferentemente como dosis unitaria, por ejemplo como comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso de principio activo. También pueden estar presentes otras sustancias farmacéuticamente activas, incluyendo otros compuestos según la fórmula (I). Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden preparar según uno de los métodos farmacéuticos conocidos, los cuales esencialmente consisten en que los componentes se mezclan con excipientes y/o coadyuvantes farmacológicamente tolerables.

30 Las composiciones farmacéuticas según la invención son aquellas que son apropiadas para la administración oral y peroral (por ejemplo, sublingual), aunque la forma de administración más apropiada depende en cada caso individual del tipo y la gravedad del estado por tratar y del tipo de compuesto utilizado según la fórmula (I). También pertenecen al marco de la invención las formulaciones en forma de grageas y las formulaciones en forma de grageas de efecto retardado. Se prefieren las formulaciones resistentes a los ácidos y a los jugos gástricos. Los revestimientos 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 de metacrilato de metilo.

40 Los compuestos farmacéuticos apropiados para la administración oral se pueden presentar en unidades separadas tales como, por ejemplo, cápsulas, cápsulas de oblea, comprimidos para chupar o comprimidos que contienen una cantidad determinada del compuesto de acuerdo con la fórmula (I); como polvos o granulados; como disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Estas composiciones, tal como se acaba de mencionar, pueden ser preparadas según cualquier método farmacéutico apropiado que comprenda un paso en el que se ponen en contacto el principio activo y el excipiente (que puede estar compuesto por uno o varios componentes adicionales). Por lo general, las composiciones se preparan mediante mezcladura uniforme y homogénea del principio activo con un excipiente líquido y/o sólido finamente dividido, después de lo cual, en caso de que sea necesario, se conforma el producto. Así, por ejemplo, se puede preparar un comprimido prensando o moldeando un polvo o granulado del compuesto, eventualmente con uno o más ingredientes adicionales. Se pueden preparar los comprimidos prensando en una máquina adecuada el compuesto, que se presenta en forma suelta, por ejemplo como un polvo o granulado, eventualmente mezclado con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte y/o uno o varios agentes tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos conformados se pueden preparar por moldeo del compuesto en polvo, humectado con un diluyente líquido inerte, en una máquina apropiada.

55 Las composiciones farmacéuticas que son apropiadas para una administración peroral (sublingual) comprende comprimidos para chupar que contienen un compuesto según la fórmula (I) con un saborizante, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica.

Combinaciones con otros medicamentos

Los compuestos según la invención pueden ser administrados solos o en combinación con uno o varios ulteriores principios farmacológicamente activos que, por ejemplo, tienen efectos favorables sobre los trastornos metabólicos o las afecciones asociadas frecuentemente con ellos. Ejemplos de tales medicamentos son:

1. medicamentos hipoglucemiantes, antidiabéticos,
 - 5 2. principios activos para el tratamiento de dislipidemias,
 3. medicamentos antiateroscleróticos,
 4. agentes antiobesidad,
 5. principios activos antiinflamatorios,
 6. principios activos para el tratamiento de tumores malignos,
 - 10 7. principios activos antitrombóticos,
 8. principios activos para el tratamiento de hipertensión arterial,
 9. principios activos para el tratamiento de insuficiencia cardíaca, y
 10. principios activos para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones asociadas con diabetes o provocadas por diabetes.
- 15 Se pueden combinar con los compuestos de la fórmula I según la invención, en especial para mejorar el efecto sinérgico. La administración de la combinación de principios activos se puede efectuar por administración separada de los principios activos al paciente o en forma de productos combinados, en donde están presentes varios principios activos en una preparación farmacéutica.
- 20 Como otros principios activos para los preparados de combinación son especialmente adecuados: Todos los antidiabéticos mencionados en la Roten Liste 2006, capítulo 12; todos los agentes de adelgazamiento/reguladores del apetito mencionados en la Roten Liste 2006, capítulo 1; todos los reductores de lípidos mencionados en la Roten Liste 2006, capítulo 58. Se pueden combinar con los compuestos de la fórmula I según la invención en especial para mejorar el efecto sinérgico. La administración de la combinación de principios activos puede efectuarse por administración separada de los principios activos al paciente o en forma de preparados combinados, en donde están presentes varios principios activos en una preparación farmacéutica. La mayoría de los principios activos que se exponen a continuación se han divulgado en el USP Dictionary of USAN and International Drug Names, Farmacopea de EE.UU., Rockville 2001.
- 25 Los antidiabéticos comprenden insulina y derivados de insulina tales como, por ejemplo, Lantus® (vease www.lantus.com) o HMR 1964 o los que se describen en el documento WO2005005477 (Novo Nordisk), insulinas de efecto rápido (véase US 6,221,633), insulinas inhalables tales como, por ejemplo, Exubera® o insulinas orales tales como, por ejemplo, IN-105 (Nobex) u Oral-lyn™ (Generex Biotechnology), derivados de GLP-1 tales como, por ejemplo, exenatidas, liraglutidas o los que se dieron a conocer en el documento WO 98/08871 o WO2005027978 de Novo Nordisk A/S, en WO 01/04156 de Zealand o en WO 00/34331 de Beaufour-Ipsen, acetato de pramlintida (Symlin; Amylin Pharmaceuticals), así como principios activos hipoglucemiantes efectivos oralmente.
- 30 Los principios activos hipoglucemiantes eficaces oralmente comprenden preferentemente sulfonilureas,
- 35 biguanidinas,
- meglitinidas,
- oxadiazolidindionas,
- tiazolidindionas,
- 40 inhibidores de glucosidasa,
- inhibidores de la glucógeno fosforilasa,
- antagonistas del glucagón,
- activadores de la glucoquinasa,
- inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa,
- 45 moduladores del transportador de glucosa-4 (GLUT4),

- inhibidores de la glutamina fructosa 6-fosfato amidotransferasa (GFAT),
agonistas de GLP-1
abridores del canal de potasio tales como, por ejemplo, los que se publicaron en los documentos WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S,
- 5 inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV),
sensibilizadores de la insulina,
inhibidores de las enzimas hepáticas que participan en la estimulación de la glucogénesis y/o en la glucogénesis,
moduladores de la absorción de glucosa, del transporte de la glucosa y de la retroabsorción de la glucosa,
sustancias inhibitoras de 11 β -HSD1,
- 10 inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa1 B (PTP 1B),
moduladores del transportador 1 ó 2 de la glucosa (SGLT1, SGLT2) dependiente del sodio
compuestos que modifican el metabolismo de las grasas tales como los principios activos antihiperlipidémicos y antilipidémicos,
compuestos que reducen la ingesta de alimentos,
- 15 compuestos que aumentan la termogénesis,
moduladores de PPAR y moduladores de RXR, y
principios activos que actúan sobre el canal de potasio dependiente del ATP de las células beta.
- 20 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la HMGCoA-reductasa, como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina o L-659699.
- 25 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la resorción del colesterol, tal como ezetimiba, tiquesida, pamaquesida, FM-VP4 (sitostanol/campesterol ascorbilfosfato; Forbes Medi-Tech, WO2005042692), MD-0727 (Microbia Inc., WO2005021497) o con compuestos como se describen en los documentos WO2002066464 (Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.), WO2005062824 (Merck & Co.) o WO2005061451 y WO2005061452 (AstraZeneca AB).
- 35 En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR gamma tal como, por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona, JTT-501, GI 262570, R-483 o CS-011 (Rivoglitazona).
- 30 En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista de PPAR alfa tal como, por ejemplo, GW9578, GW-590735, K-111, LY-674, KRP-101 o DRF-10945.
- En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un agonista mixto de PPAR alfa/gamma tal como, por ejemplo, muraglitazar, tesaglitazar, naveglitazar, LY-510929, ONO-5129, E-3030, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847 o como se describe en PCT/US 00/11833, PCT/US 00/11490, DE10142734.4 ó en J.P. Berger et al., TRENDS en Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005 .
- 35 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administran en combinación con un PPAR delta agonista tal como, por ejemplo, GW-501516.
- En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con metaglidasen o con MBX-2044 u otros PPAR gamma agonistas/antagonistas parciales.
- 40 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un fibrato, tal como, por ejemplo, fenofibrato, clofibrato o bezafibrato.
- En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor MTP tal como, por ejemplo, implitapida, BMS-201038, R-103757 o como los que se describen en el documento WO2005085226.
- 45 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor CETP tal como, por ejemplo, torcetrapib o JTT-705.

En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de absorción de ácido gálico (véanse por ejemplo los documentos US 6,245,744, US 6,221,897 ó WO00/61568), tales como, por ejemplo, HMR 1741 o como los que se describen en los documentos DE 10 2005 033099.1 y DE 10 2005 033100.9.

- 5 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un adsorbente polimérico del ácido gálico, tal como, por ejemplo, colestiramina o colesevelam.

En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inductor del LDL-receptor (véase documento US 6,342,512) tal como, por ejemplo, HMR1171, HMR 1586 o como los que se describen en el documento WO2005097738.

- 10 En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con Omacor® (ácidos grasos omega-3; ésteres etílicos altamente concentrados del ácido eicosapentaenoico y del ácido docosahexaenoico).

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de ACAT tal como, por ejemplo, avasimiba.

- 15 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antioxidante tal como, por ejemplo, OPC-14117, probucol, tocoferol, ácido ascórbico, β-caroteno o selenio.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una vitamina B6 o vitamina B12.

- 20 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un modulador de la lipoprotein-lipasa tal como, por ejemplo, ibrolipina (NO-1886).

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

- 25 En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la escualo sintetasa tal como, por ejemplo, BMS-188494, o como los que se describen en el documento WO2005077907.

En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antagonista de lipoproteína tal como, por ejemplo, gemcabene (CI-1027).

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un receptor HM74A agonista tal como, por ejemplo, ácido nicotínico.

- 30 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de lipasas tal como, por ejemplo, orlistat o cetilistat (ATL-962).

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con insulina.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una sulfonilurea, tal como, p. ej., tolbutamida, glibenclamida, glipizida o glimepirida.

- 35 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una biguanida tal como, por ejemplo, metformina.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una meglitinida tal como, por ejemplo, repaglinida o nateglinida.

- 40 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con una tiazolidindiona, tales como, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o 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-quinazolinilmetoxi]fenil]metil]-2,4-tiazolidindiona.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de α-glucosidasa tal como, por ejemplo, miglitol o acarbosa.

- 45 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un principio activo que actúa sobre el canal de potasio de las células beta, dependiente de ATP, tal como, por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con más de uno de los compuestos mencionados precedentemente, 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.

5 En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la glucógeno fosforilasa tal como, por ejemplo, PSN-357 o FR-258900 o como las descritas en los documentos WO2003084922, WO2004007455, WO2005073229-31 o WO2005067932.

En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con antagonistas del receptor de glucagón tales como, por ejemplo, A-770077, NNC-25-2504 o como los que se describen en los documentos WO2004100875 o WO2005065680.

10 En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con activadores de la glucoquinasa tales como, por ejemplo, RO-4389620, LY-2121260 (WO2004063179), PSN-105, PSN-110, GKA-50 o como los que se describen, por ejemplo, por Prosidion en los documentos WO2004072031, WO2004072066, WO 05103021 o WO 06016178, por Roche en WO 00058293, WO 00183465, WO 00183478, WO 00185706, WO 00185707, WO 01044216, GB 02385328, WO 02008209, WO 02014312, WO 0246173, WO 0248106, DE 10259786, WO 03095438, US 04067939 o WO 04052869, por Novo Nordisk en EP 1532980, WO 03055482, WO 04002481, WO 05049019, WO 05066145 o WO 05123132, por Merck/Banyu en WO 03080585, WO03097824, WO 04081001, WO 05063738 o WO 05090332, por Eli Lilly en WO 04063194, o por Astra Zeneca en WO 01020327, WO 03000262, WO 03000267, WO 03015774, WO 04045614, WO 04046139, WO 05044801, WO 05054200, WO 05054233, WO 05056530, WO 05080359, WO 05080360 o WO 05121110.

20 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de la glucogénesis tal como, por ejemplo, FR-225654.

En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la fructosa 1,6-bisfosfatasa (FBPasa) tal como, por ejemplo, CS-917.

25 En una forma de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I se administran en combinación con moduladores del transportador-4 de la glucosa (GLUT4) tal como, por ejemplo, KST-48 (D.-O. Lee et al.: *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 54 (12), 835 (2004)).

En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la glutamina fructosa 6-fosfato amidotransferasa (GFAT) tal como se describen, por ejemplo, en el documento WO20041015.

30 En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-IV (DPP-IV), tal como, por ejemplo, vildagliptina (LAF-237), sitagliptina (MK-0431), saxagliptina ((BMS-477118), GSK-823093, PSN-9301, SYR-322, SYR-619, TA-6666, TS-021, GRC-8200, GW-825964X o como los que se describen en los documentos WO2003074500, WO2003106456, WO200450658, WO2005058901, WO2005012312, WO2005/012308, PCT/EP2005/007821, PCT/EP2005/008005, PCT/EP2005/008002, PCT/EP2005/008004, PCT/EP2005/008283, DE 10 2005 012874.2 o DE 10 2005 012873.4.

35 En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1 (11 β -HSD1), tal como, por ejemplo BVT-2733 o como los que se describen en los documentos WO200190090-94, WO200343999, WO2004112782, WO200344000, WO200344009, WO2004112779, WO2004113310, WO2004103980, WO2004112784, WO2003065983, WO2003104207, WO2003104208, WO2004106294, WO2004011410, WO2004033427, WO2004041264, WO2004037251, WO2004056744, WO2004065351, WO2004089367, WO2004089380, WO2004089470-71, WO2004089896, WO2005016877 o WO2005097759.

45 En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa1B (PTP1B) tal como se describen, por ejemplo en los documentos WO200119830-31, WO200117516, WO2004506446, WO2005012295, PCT/EP2005/005311, PCT/EP2005/005321, PCT/EP2005/007151, PCT/EP2005/ ó DE 10 2004 060542.4.

50 En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores del transportador 1 o 2 de glucosa (SGLT1, SGLT2) dependiente del sodio, tales como, por ejemplo KGA-2727, T-1095, SGL-0010, AVE 2268 y SAR 7226 o como los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO2004007517, WO200452903, WO200452902, PCT/EP2005/005959, WO2005085237, JP2004359630 o por A. L. Handlon en *Expert Opin. Ther. Patents* (2005) 15(11), 1531-1540.

En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la lipasa sensible a hormonas (HSL) tal como se describe, por ejemplo en el documento WO2005073199.

En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con sustancias inhibitoras de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) tal como las que describen, por ejemplo en WO199946262, WO2003072197, WO2003072197 o WO2005044814.

5 En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) tales como los que se describen, por ejemplo, en el documento WO2004074288.

10 En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la glucógeno sintasa 3 beta-quinasa (GSK-3 beta), tal como se describe, por ejemplo en los documentos US2005222220, WO2005085230, PCT/EP2005/005346, WO2003078403, WO2004022544, WO2003106410, WO2005058908, US2005038023, WO2005009997, US2005026984, WO2005000836, WO2004106343, EP1460075, WO2004014910, WO2003076442, WO2005087727 o WO2004046117.

En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de la proteína quinasa C beta (PKC beta) tal como, por ejemplo, ruboxistaurina.

15 En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con un antagonista del receptor de endotelina-A tal como, por ejemplo, avosentan (SPP-301).

En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con inhibidores de la I-kappaB quinasa" (inhibidores de IKK) como los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO2001000610, WO2001030774, WO2004022553 o WO2005097129.

20 En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con moduladores del receptor de glucocorticoides tales como se describen, por ejemplo, en el documento WO2005090336.

En otra forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra 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);

25 antagonistas de NPY tales como, por ejemplo, hidrocloreuro de la {4-[(4-amino-quinazolin-2-ilamino)-metil]-ciclohexilmetil}-amida del ácido naftalin-1-sulfónico (CGP 71683A);

péptido YY 3-36 (PYY3-36) o compuestos análogos tales como, por ejemplo CJC-1682 (PYY3-36 conjugado con albúmina de suero humano a través de Cys34), CJC-1643 (derivado de PYY3-36, el cual se conjuga in vivo a albúmina sérica) o los que se describen, por ejemplo, en el documento WO2005080424;

30 antagonistas del receptor 1 de cannabinoides, tales como, por ejemplo, rimonabant, SR147778 o como los que se describen, por ejemplo, en los documentos EP 0656354, WO 00/15609, WO 02/076949, WO2005080345, WO2005080328, WO2005080343, WO2005075450, WO2005080357, WO200170700, WO2003026647-48, WO200302776, WO2003040107, WO2003007887, WO2003027069, US6,509,367, WO200132663, WO2003086288, WO2003087037, WO2004048317, WO2004058145, WO2003084930, WO2003084943, WO2004058744, WO2004013120, WO2004029204, WO2004035566, WO2004058249, WO2004058255, WO2004058727, WO2004069838, US20040214837, US20040214855, US20040214856, WO2004096209, WO2004096763, WO2004096794, WO2005000809, WO2004099157, US20040266845, WO2004110453, WO2004108728, WO2004000817, WO2005000820, US20050009870, WO200500974, WO2004111033-34, WO200411038-39, WO2005016286, WO2005007111, WO2005007628, US20050054679, WO2005027837, WO2005028456, WO2005063761-62, WO2005061509 o WO2005077897;

35 agonistas de MC4 (por ejemplo, [2-(3a-bencil-2-metil-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-il)-1-(4-cloro-fenil)-2-oxo-etil]-amida del ácido 1-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-carboxílico; (WO 01/91752)) o LB53280, LB53279, LB53278 o THIQ, MB243, RY764, CHIR-785, PT-141 o los que se describen, por ejemplo, en WO2005060985, WO2005009950, WO2004087159, WO2004078717, WO2004078716, WO2004024720, US20050124652, WO2005051391, WO2004112793, WO20050222014, US20050176728, US20050164914, US20050124636, US20050130988, US20040167201, WO2004005324, WO2004037797, WO2005042516, WO2005040109, WO2005030797, US20040224901, WO200501921, WO200509184, WO2005000339, EP1460069, WO2005047253, WO2005047251, EP1538159, WO2004072076 o WO2004072077;

50 antagonistas del receptor de orexina (por ejemplo hidrocloreuro de 1-(2-metil-benzoxazol-6-il)-3-[1,5]naftiridin-4-il-urea (SB-334867-A) o los que se describen, por ejemplo, en los documentos WO200196302, WO200185693, WO2004085403 o WO20050758);

agonistas del receptor de histamina H3 (por ejemplo, sal del ácido oxálico de 3-ciclohexil-1-(4,4-dimetil-1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-il)-propan-1-ona (WO 00/63208) o los que se describen en los documentos WO200064884, WO2005082893);

- antagonistas CRF (por ejemplo [2-metil-9-(2,4,6-trimetil-fenil)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-il]-dipropil-amina (WO 00/66585));
- antagonistas de CRF BP (z.B. urocortin);
- agonistas de urocortina;
- 5 β 3-agonistas (como por ejemplo 1-(4-cloro-3-metanosulfonilmetil-fenil)-2-[2-(2,3-dimetil-1H-indol-6-iloxi)-etilamino]-etanol hidrocioruro (WO 01/83451));
- agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos);
- antagonistas del receptor de MCH (hormona concentrada de melanina) (tales como, por ejemplo NBI-845, A-761, A-665798, A-798, ATC-0175, T-226296, T-71, GW-803430 o los compuestos que se describen en los documentos
- 10 WO2003/15769, WO2005085200, WO2005019240, WO2004011438, WO2004012648, WO2003015769, WO2004072025, WO2005070898, WO2005070925, WO2004039780, WO2003033476, WO2002006245, WO2002002744, WO2003004027 o FR2868780);
- agonistas de CCK-A (tales como, por ejemplo, sal trifluoroacetato del ácido {2-[4-(4-cloro-2,5-dimetoxi-fenil)-5-(2-ciclohexil-etil)-tiazol-2-ilcarbamoil]-5,7-dimetil-indol-1-il}-acético (WO 99/15525), SR-146131 (WO 0244150) o SSR-125180);
- 15 inhibidores de la reabsorción de serotonina (por ejemplo dexfenfluramina);
- compuestos mixtos serotoninérgicos y noradrenérgicos (por ejemplo WO 00/71549);
- agonistas del receptor 5-HT, por ejemplo sal oxalato de 1-(3-etil-benzofuran-7-il)-piperazina (WO 01/09111);
- agonistas del receptor 5-HT_{2C} (tales como, por ejemplo, APD-356, BVT-933 o como los que se describen en los
- 20 documentos WO200077010, WO20077001-02, WO2005019180, WO2003064423, WO200242304 o WO2005082859);
- antagonistas del receptor de 5-HT₆ tales como se describen, por ejemplo, en WO2005058858;
- agonistas del receptor de bombesina (BRS-3 agonistas);
- antagonistas del receptor de galanina;
- 25 hormona del crecimiento (por ejemplo hormona de crecimiento humana o AOD-9604);
- compuestos que liberan hormona de crecimiento éster terc-butílico del ácido (6-benciloxi-1-(2-diisopropilamino-etilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (WO 01/85695);
- antagonistas del receptor del secretagogo de la hormona del crecimiento (antagonistas de ghrelina) tales como, por ejemplo, A-778193 o los que se describen en el documento WO2005030734;
- 30 agonistas de TRH (véase por ejemplo documento EP 0 462 884);
- moduladores 2 ó 3 desacoplantes de proteína;
- agonistas de leptina (véase por ejemplo Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881),
- 35 agonistas de DA (bromocriptina o doprexina);
- inhibidores de lipasa/amilasa (tales como se describen en el documento WO 00/40569);
- inhibidores de la diacilglicerol O-aciltransferasas (DGATs) como se describen, por ejemplo, en los documentos US2004/0224997, WO2004094618, WO200058491, WO2005044250, WO2005072740, JP2005206492 o WO2005013907;
- 40 inhibidores de la sintasa de ácido graso (FAS) tal como, por ejemplo, C75 o los que se describen en WO2004005277.
- oxintomodulina;
- oleoil-estrona

o agonistas del receptor de hormona tiroidea (thyroid hormone receptor agonists) tales como, por ejemplo: KB-2115 o los descritos en los documentos WO20058279, WO200172692, WO200194293, WO2003084915, WO2004018421 o WO2005092316.

5 En una forma de realización de la invención, el otro principio 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.

En una forma de realización de la invención el principio activo ulterior es dexamfetamina o amfetamina.

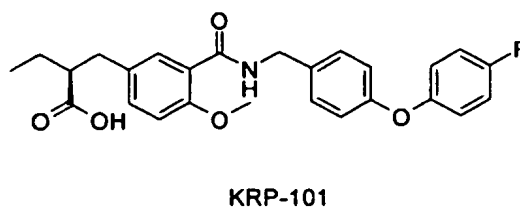
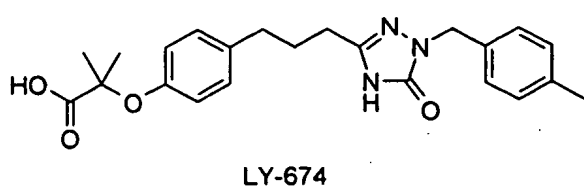
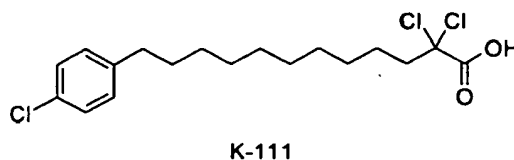
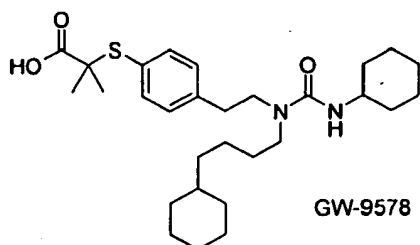
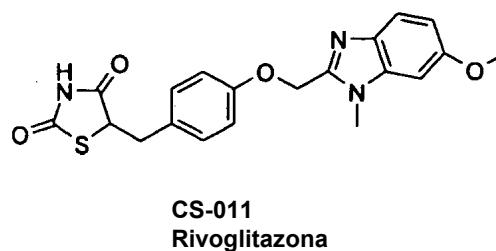
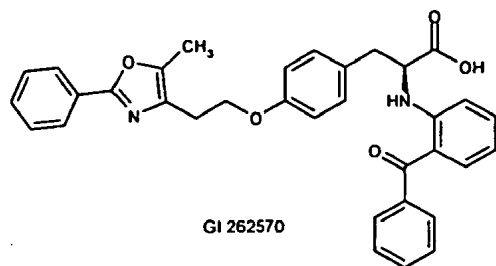
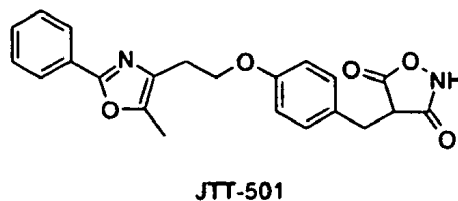
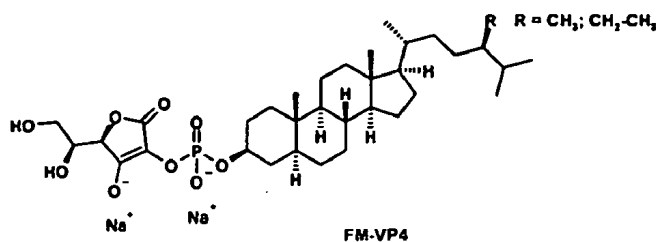
En una forma de realización de la invención el principio activo ulterior es fenfluramina o dexfenfluramina.

En todavía otra forma de realización de la invención, el ulterior principio activo es sibutramina.

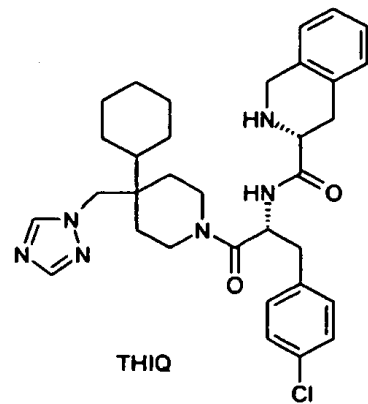
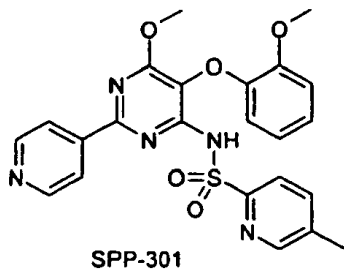
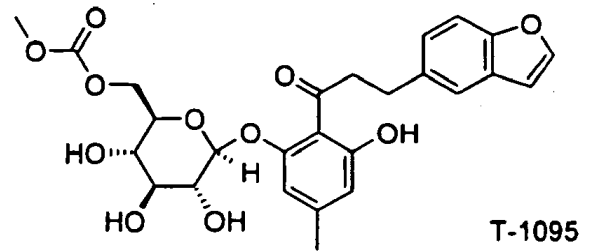
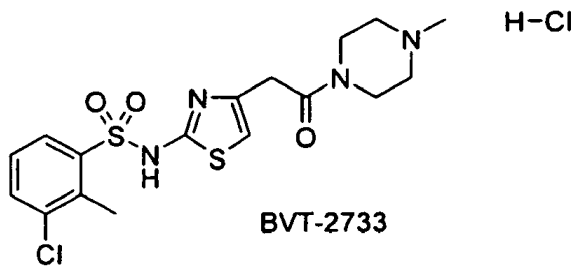
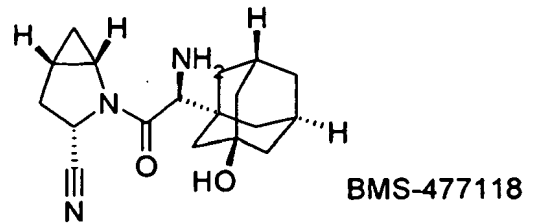
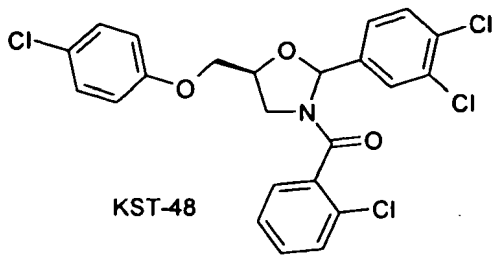
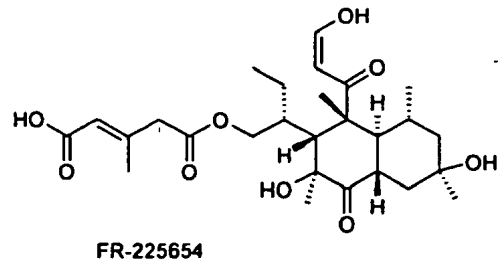
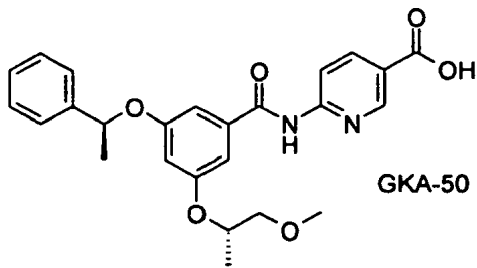
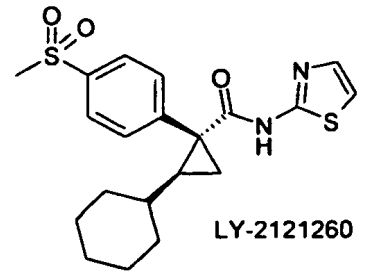
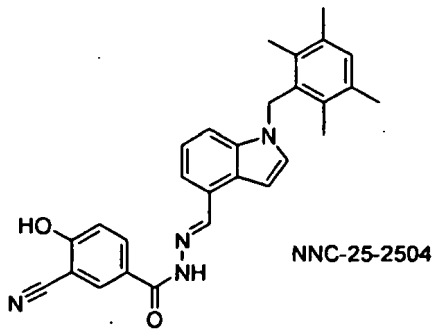
10 En una forma de realización de la invención el principio activo ulterior es mazindol o fentermina.

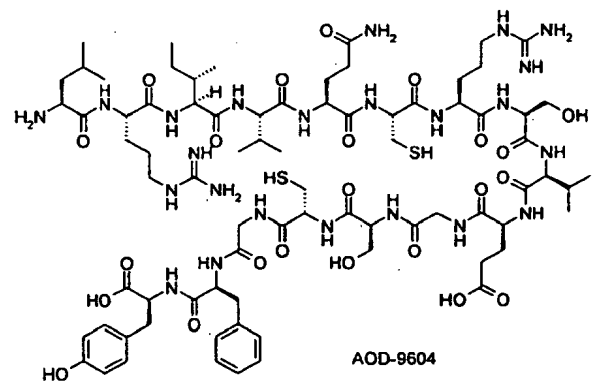
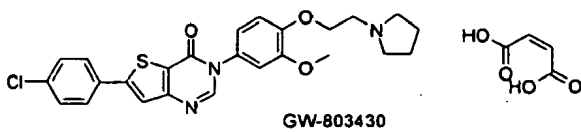
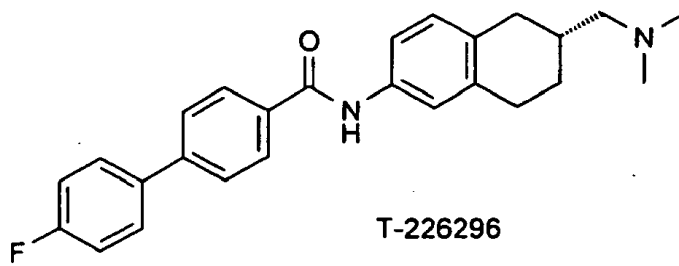
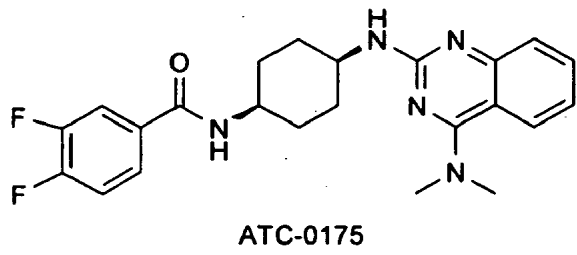
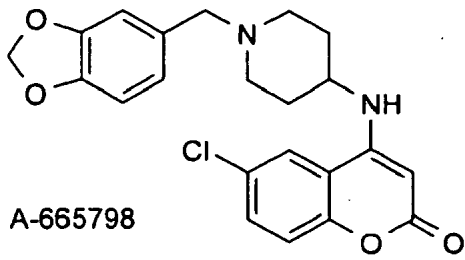
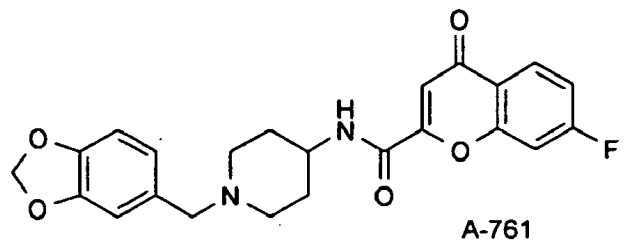
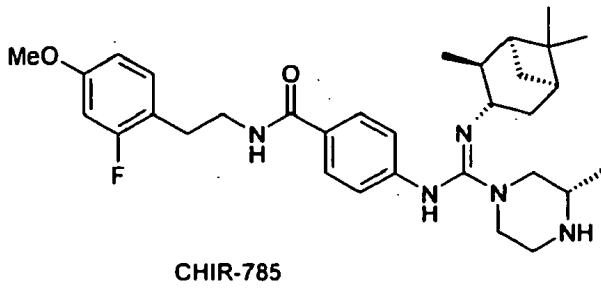
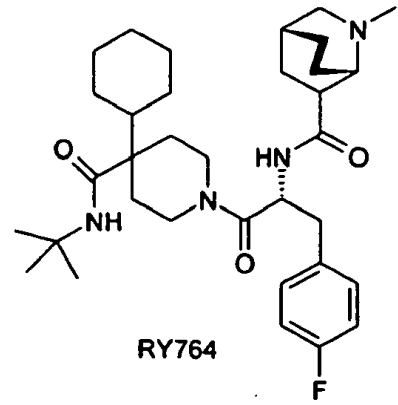
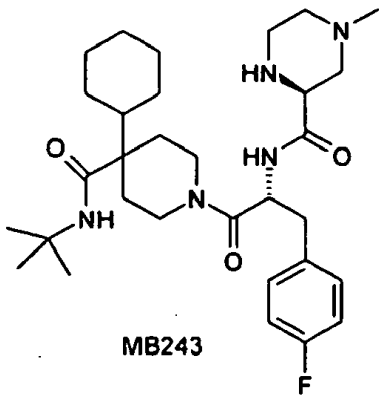
En una forma de realización de la invención el compuesto de la fórmula I se administra en combinación con sustancias de carga, preferentemente sustancias de carga insolubles (véanse, por ejemplo, Carob / Caromax® Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6). Caromax es un producto que contiene Carob de la sociedad Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main). La combinación con Caromax® puede tener lugar en un preparado o por administración separada de compuestos de la fórmula I y Caromax®. En este caso, Caromax® también se puede administrar en forma de comestibles tales como, por ejemplo, en bollería o barras de cereales.

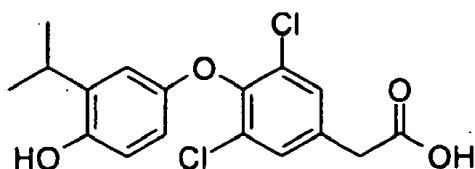
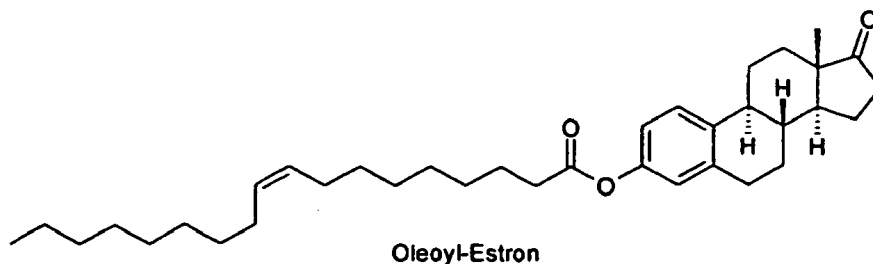
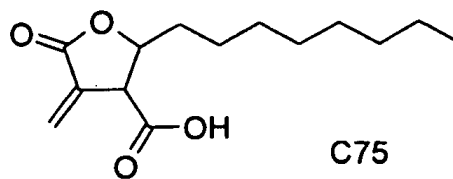
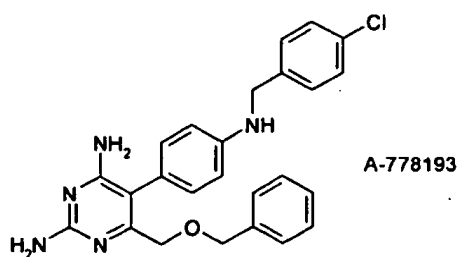
20 Se entiende que cada combinación apropiada de los compuestos según la invención con uno o varios de los compuestos precedentemente mencionados y, de manera optativa, una o varias otras sustancias farmacológicamente activas se considera dentro del área de protección de la presente invención.



25



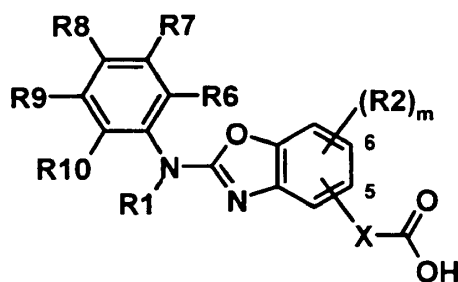




5 Además, son objeto de la invención tanto las mezclas estereoisoméricas de la fórmula I, como también los estereoisómeros puros de la fórmula I, así como las mezclas diastereoisómeras de la fórmula I, como también los diastereoisómeros puros. La separación de las mezclas se realiza por vía cromatográfica.

Los ejemplos que se ofrecen a continuación sirven para ilustrar la invención, pero sin limitarla.

Tabla 1:



Ej.	R1 es	R6	R7	R8	R9	R10	X	m	Enlace
1	H	H	H	F	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
2	H	H	CF ₃	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
3	H	H	H	CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
4	H	H	CF ₃	H	CF ₃	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
5	H	H	H	NEt ₂	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
6	H	CN	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
7	H	H	H	SO ₂ NH ₂	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
8	H	H	H	OCHF ₂	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5

ES 2 391 203 T3

Ej.	R1 es	R6	R7	R8	R9	R10	X	m	Enlace
9	H	pH	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
10	H	H	H	SO ₂ -N-Pip	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
11	H	H	H	SO ₂ -N-Pip	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
12	H	CF ₃	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
13	H	F	H	F	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
14	H	F	H	F	H	F	-(CH ₂) ₂ -	0	5
15	H	F	H	H	H	F	-(CH ₂) ₂ -	0	5
16	H	H	CF ₃	H	H	Cl	-(CH ₂) ₂ -	0	5
17	H	H	CN	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
18	H	H	Cl	H	H	OMe	-(CH ₂) ₂ -	0	5
19	H	H	OMe	OMe	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
20	H	H	OMe	OMe	OMe	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
21	H	H	pH	H	H	OMe	-(CH ₂) ₂ -	0	5
22	H	H	H	OCH ₂ Ph	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
23	H	H	CO ₂ H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
24	H	H	H	CO ₂ H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
25	H	H	H	OCF ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
26	H	H	OCH ₂ Ph	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
27	H	H	H	OPh	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
28	H	OCF ₃	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
29	H	CF ₃	H	Cl	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
30	H	H	H	SCF ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
31	H	H	SCF ₃	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
32	H	H	CF ₃	H	H	F	-(CH ₂) ₂ -	0	5
33	H	OCHF ₂	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
34	H	Me	H	H	H	Me	-(CH ₂) ₂ -	0	5
35	H	Br	H	Me	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
36	H	H	Br	H	H	Br	-(CH ₂) ₂ -	0	5
37	H	F	F	F	F	F	-(CH ₂) ₂ -	0	5
38	H	H	H	Br	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
39	H	H	H	N(Et)-(CH ₂) ₂ - OH	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
40	H	H	H	(CH ₂) ₂ -OH	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
41	H	H	H	NMe ₂	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
42	H	H	H	SO ₃ H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5

ES 2 391 203 T3

Ej.	R1 es	R6	R7	R8	R9	R10	X	m	Enlace
43	H	F	F	H	F	F	-(CH ₂) ₂ -	0	5
44	H	H	F	H	H	F	-(CH ₂) ₂ -	0	5
45	H	Cl	Cl	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
46	H	Cl	Cl	Cl	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
47	H	H	Cl	Cl	H	Cl	-(CH ₂) ₂ -	0	5
48	H	Cl	H	Cl	H	Cl	-(CH ₂) ₂ -	0	5
49	H	H	Cl	H	H	Cl	-(CH ₂) ₂ -	0	5
50	H	H	OMe	H	H	OMe	-(CH ₂) ₂ -	0	5
51	H	SMe	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
52	H	Me	Me	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
53	H	H	Me	Me	H	Me	-(CH ₂) ₂ -	0	5
54	H	Et	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
55	H	Me	H	H	H	Et	-(CH ₂) ₂ -	0	5
56	H	Et	H	H	H	Et	-(CH ₂) ₂ -	0	5
57	H	H	Cl	H	Cl	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
58	H	H	CO ₂ Me	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
59	H	H	Me	H	Me	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
60	H	OMe	H	H	Me	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
61	H	-CH=CH-CH=CH-		H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
62	H	-CH=CH-CH=CH-		NMe ₂	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
63	H	H	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
64	H	F	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
65	H	Cl	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
66	H	Me	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
67	H	H	F	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
68	H	H	Cl	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
69	H	H	Me	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
70	H	H	H	Cl	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
71	H	H	H	Me	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
72	H	OMe	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
73	H	H	H	OMe	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
74	H	i-Pr	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
75	H	Me	H	Me	H	Me	-(CH ₂) ₂ -	0	5
76	H	Me	Cl	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
77	H	H	Cl	Me	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5

ES 2 391 203 T3

Ej.	R1 es	R6	R7	R8	R9	R10	X	m	Enlace
78	H	H	H	CO ₂ Et	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
79	H	H	H	t-Bu	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
80	H	H	H	i-Pr	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
81	H	H	Me	Me	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
82	H	Cl	H	Cl	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
83	H	H	Cl	Cl	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
84	H	Br	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
85	H	H	Br	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
86	H	H	Cl	Br	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
87	H	H	Ac	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
88	H	Me	H	Br	H	Me	-(CH ₂) ₂ -	0	5
89	H	H	F	Me	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
90	H	H	F	F	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
91	H	Cl	H	CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
92	H	H	CH ₂ OH	H	H	H	-(CH) ₂ -	0	5
93	H	H	CH(OH)- CH ₃	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
94	H	Cl	H	F	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
95	H	F	H	Cl	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
96	H	H	Me	Cl	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
97	H	Br	H	Br	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
98	H	H	F	F	H	F	-(CH ₂) ₂ -	0	5
99	H	F	F	H	F	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
100	H	Me	F	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
101	H	Br	H	CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
102	H	F	Cl	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
103	H	H	Me	F	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
104	H	H	OMe	Cl	H	OMe	-(CH ₂) ₂ -	0	5
105	H	H	-(CH ₂) ₃ -		H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
106	H	Me	H	OMe	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
107	H	H	Cl	OMe	H	OMe	-(CH ₂) ₂ -	0	5
108	H	H	Cl	F	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
109	H	H	-O-CH ₂ -O-		H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
110	H	H	Et	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
111	H	H	H	CN	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5

ES 2 391 203 T3

Ej.	R1 es	R6	R7	R8	R9	R10	X	m	Enlace
112	H	Me	H	Cl	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
113	H	H	CF ₃	Cl	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
114	H	H	H	OEt	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
115	H	H	H	CO ₂ Me	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
116	H	H	H	Ac	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
117	H	H	H	Et	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
118	H	H	H	n-Bu	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
119	H	H	H	SMe	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
120	H	OEt	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
121	H	Me	H	H	Me	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
122	H	H	Cl	H	H	Me	-(CH ₂) ₂ -	0	5
123	H	Me	H	F	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
124	H	H	-O-(CH ₂) ₂ -O		H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
125	H	H	F	H	H	Br	-(CH ₂) ₂ -	0	5
126	H	Br	H	F	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
127	H	H	significa -OH	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
128	H	Cl	H	Cl	H	Me	-(CH ₂) ₂ -	0	5
129	H	Br	H	i-Pr	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
130	H	H	Cl	H	H	F	-(CH ₂) ₂ -	0	5
131	H	H	F	H	F	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
132	H	F	F	F	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
133	H	H	Cl	significa -OH	Cl	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
134	H	F	H	Br	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
135	H	H	CF ₃	F	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
136	H	H	CF ₃	Me	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
137	H	H	Me	significa -OH	Me	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
138	H	Cl	Cl	H	Cl	Cl	-(CH ₂) ₂ -	0	5
139	H	OCHF ₂	H	Me	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
140	H	OCHF ₂	H	H	Me	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
141	H	F	H	Me	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
142	H	F	H	H	Me	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
143	H	CO ₂ H	H	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5
144	H	Cl	Cl	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	6
145	H	CF ₃	H	Cl	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	6

Ej.	R1 es	R6	R7	R8	R9	R10	X	m	Enlace
146	H	Cl	H	CF ₃	H	H	-(CH ₂) ₂ -	0	5

La eficacia de los compuestos se ensayó de la siguiente manera:

Ensayo FLIPR in-vitro con células recombinantes, que expresan el GPCR GPR40

5 Ensayos para el examen funcional se llevaron a cabo mediante la técnica FLIPR ("Fluorescence Imaging Plate Reader", Molecular Devices Corp.). Para ello, se determinaron modificaciones inducidas agonísticamente de la concentración intracelular de Ca²⁺ en células HEK293 recombinantes que expresaban el GPCR GPR40.

10 Para los exámenes se sembraron células en placas para microtitulación de 96 pocillos (60000 células/pocillo) y se dejaron crecer durante una noche. El medio se separó y las células se incubaron en solución tampón, que contenía el colorante fluorescente Fluo-4. Después de esta carga con colorante, las células se lavaron, se añadió sustancia de ensayo y se midieron las modificaciones en la concentración de Ca²⁺ intracelular en el aparato FLIPR. Los resultados se representaron en forma de modificación porcentual en relación al control (0 %: no se sumó ninguna sustancia de ensayo; 100 %: se sumó 10 µM del agonista de referencia ácido linoleico).

15 Tabla 2: Actividad biológica

Ej.	% de activación @ 100 µM
29	92
36	97
45	111
48	111
82	90
91	100
97	96
101	96
129	89
138	100
144	87
145	79

A partir de la tabla se puede deducir que los compuestos de la fórmula I activan el receptor GPR40 y, por ello, son bien adecuados para el tratamiento de la hiperglucemia y la diabetes. Por los compuestos de la fórmula I se incrementa la secreción de insulina (véase Itoh et al., Nature 2003, 422, 173-176).

Los compuestos de la fórmula I pueden presentar también un efecto correspondiente sobre el receptor GPR120.

20 Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar haciendo reaccionar, por ejemplo, adecuadas sustancias de partida de la fórmula II (las síntesis son suficientemente conocidas en la bibliografía) con isotiocianatos de la fórmula III para dar compuestos de la fórmula IV.

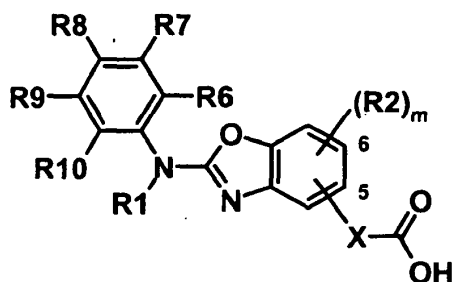
concentra y se purifica mediante HPLC preparativa (Waters C₁₈, X-Terra, 10 µm, 30x100 mm, acetonitrilo/(agua + 0,1 % TFA), 10 % de acetonitrilo al 90 % en 4 minutos).

El análisis de los compuestos tuvo lugar mediante LC/MS. El correspondiente pico molar (M+H) se pudo detectar en todos los ejemplos por LC/MS.

5

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I,



I

en la cual

- 5 R1 significa H;
- R6, R7, R8, R9, R10, independientemente entre sí, significan H, F, Cl, Br, CF₃, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, SCH₃, SCF₃, fenilo, alquilo(C₁-C₆), O-alquilo(C₁-C₆) ó NR₃R₄, en donde alquilo y fenilo pueden estar sustituidos una o varias veces con R₂, y en donde respectivamente dos de los radicales R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀ en posición vecina en el anillo de fenilo pueden formar conjuntamente un radical -CH=CH-CH=CH-;
- 10 m significa 0, 1, 2 ó 3;
- X significa -(CH₂)₂-;
- R2 significa F, Cl, Br, CN, OCH₃, OCF₃, CH₃, CF₃, alquilo(C₁-C₆) u O-alquilo(C₁-C₆), en donde el alquilo puede estar sustituido una o varias veces con OH, F, Cl, Br ó CN;
- R3 y R4 independientemente uno de otro, significan H o alquilo(C₁-C₆), y
- 15 en donde está excluido el compuesto ácido 3-(2-o-tolilamino-benzoxazol-6-il)-propanoico; y sus sales fisiológicamente tolerables.
2. Compuestos según la reivindicación 1, para su administración como medicamento.
3. Medicamento que contiene uno o varios de los compuestos según la reivindicación 1.
4. Medicamento que contiene uno o varios de los compuestos según la reivindicación 1 y al menos un principio activo adicional.
- 20 5. Medicamento según la reivindicación 4, caracterizado porque como principio activo adicional contiene uno o varios antidiabéticos, principios activos hipoglucemiantes, inhibidores de la reductasa de HMGCoA, inhibidores de la reabsorción de colesterol, agonistas de PPAR gamma, agonistas de PPAR alfa, agonistas de PPAR alfa/gamma, agonistas de PPAR delta, fibratos, inhibidores de MTP, inhibidores de la reabsorción del ácido gálico, inhibidores de MTP, inhibidores de CETP, adsorbentes polímeros de ácido gálico, inductores del receptor de LDL, inhibidores de ACAT, antioxidantes, inhibidores de la lipoprotein-lipasa, inhibidores de ATP-citrato-liasa, inhibidores de la escualen-sintetasa, antagonistas de lipoproteína (a), agonistas del receptor de HM74A, inhibidores de la lipasa, insulinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazolidindionas, inhibidores de la α-glucosidasa, principios activos que actúan sobre el canal de calcio dependiente de ATP de las células beta, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, antagonistas del receptor de glucagón, activadores de la glucoquinasa, inhibidores de la glucogénesis, inhibidores de la fructosa-1,6-bifosfatasa, moduladores del transportador 4 de glucosa, inhibidores de la glutamina fructosa 6-fosfato amidotransferasa, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-IV, inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa-1, inhibidores de la proteína tireosina fosfatasa IB, moduladores del transportador de glucosa 1 o 2 dependiente del sodio, inhibidores de la lipasa sensible a hormonas, inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa, inhibidores de la fosfoenolpiruvatocarboxiquinasa, inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa-3 beta, inhibidores de la proteína quinasa C beta, antagonistas del receptor de endotelina-A, inhibidores de la I kappaB quinasa, moduladores del receptor de glucocorticoides, agonistas de CART, agonistas de NPY, agonistas de MC4, agonistas de orexina, agonistas de H3, agonistas de TNF, agonistas de CRF, BP-antagonistas de CRF, agonistas de urocortina, β3-agonistas, antagonistas del receptor CB1, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos),
- 30 35 40 agonistas de CCK, inhibidores de reabsorción de serotonina, compuestos mixtos serotoninérgicos y noradrenérgicos, agonistas 5HT, agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormonas de crecimiento, compuestos que liberan hormonas de crecimiento, agonistas de TRH, moduladores 2 o 3 que liberan hormona de

crecimiento, agonistas de leptina, agonistas DA, inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR, moduladores de RXR o TR- β -agonistas o anfetaminas.

6. Utilización de los compuestos según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para la reducción de los niveles de azúcar en sangre.
- 5 7. Utilización de los compuestos según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes.
8. Utilización de los compuestos según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para incrementar la secreción de insulina.
- 10 9. . Procedimiento para la preparación de un medicamento que contiene uno o varios de los compuestos según la reivindicación 1, caracterizado porque el principio activo se mezcla con un excipiente farmacéuticamente apropiado y esta mezcla se lleva a una forma apropiada para su administración.