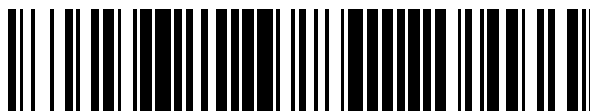


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 097**

51 Int. Cl.:

C07D 409/12	(2006.01) C07D 333/00	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) C07D 213/00	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01) C07D 405/12	(2006.01)
C07D 213/82	(2006.01) C07D 303/00	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01) C07D 231/00	(2006.01)
C07D 407/12	(2006.01)	
C07D 409/14	(2006.01)	
C07D 417/12	(2006.01)	
A61K 31/44	(2006.01)	
C07D 409/12	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2001 E 01952125 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 1303509**

54 Título: **Agonistas adrenérgicos 3**

30 Prioridad:

13.07.2000 US 217965 P
19.10.2000 US 241614 P
23.05.2001 US 292988 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.03.2013

73 Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS, IN 46285, US

72 Inventor/es:

EVERS, BRITTA;
JESUDASON, CYNTHIA, DARSHINI;
KARANJAWALA, RUSHAD, ERUCH;
REMICK, DAVID, MICHAEL;
RUEHTER, GERD;
SALL, DANIEL, JON;
SCHOTTEN, THEO;
SIEGEL, MILES, GOODMAN;
STENZEL, WOLFGANG;
STUCKY, RUSSELL, DEAN y
WERNER, JOHN, ARNOLD

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 398 097 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agonistas adrenérgicos β_3

La presente invención pertenece al campo de la medicina, particularmente en el tratamiento de diabetes Tipo II y obesidad. Más específicamente, la presente invención se refiere a agonistas del receptor adrenérgico β_3 útiles en el

5

El tratamiento actualmente preferido para diabetes Tipo II, no dependiente de insulina, así como para obesidad es dieta y ejercicio, con vista a la reducción de peso y una sensibilidad mejorada a la insulina. La conformidad del paciente, sin embargo, normalmente es mala. El problema está combinado con el hecho de que actualmente no hay medicaciones aprobadas que traten adecuadamente la diabetes Tipo II o la obesidad.

10

Una oportunidad terapéutica que se ha reconocido recientemente implica la relación entre estimulación del receptor adrenérgico y efectos anti-hiperglucémicos. Los compuestos que actúan como agonistas del receptor β_3 han demostrado que presentan un notable efecto sobre la lipólisis, termogénesis y niveles de glucosa en suero en modelos animales de diabetes Tipo II (no dependiente de insulina).

15

El receptor β_3 , que se encuentra en varios tipos de tejido humano incluyendo tejido graso humano, tiene aproximadamente una homología del 50% respecto a los subtipos de receptor β_1 y β_2 , aún considerablemente menos abundantes. La estimulación de los receptores β_1 y β_2 puede provocar efectos negativos tales como taquicardia, arritmia, o temblores. Un agonista que es selectivo para el receptor β_3 sobre los receptores β_1 y β_2 es, por lo tanto, más deseable para tratar diabetes Tipo II u obesidad respecto a un agonista no selectivo.

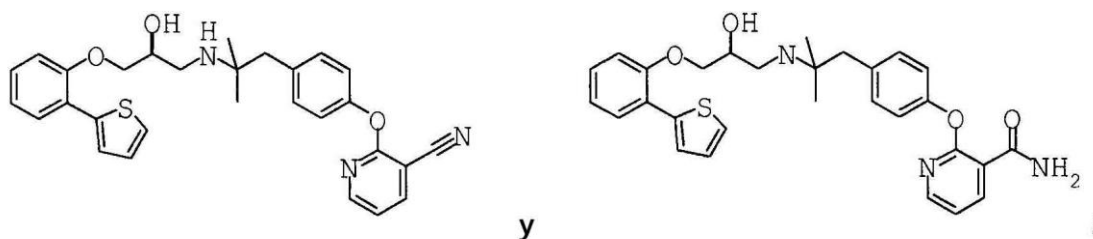
20

Sin embargo, estudios recientes han sugerido la presencia de un receptor beta atípico asociado con taquicardia auricular en ratas (Br. J. de Pharmacol., 118:2085-2098, 1996). En otras palabras, los compuestos que no son agonistas de los receptores β_1 y β_2 aún pueden modular la taquicardia a través de activación de un β_4 aún por descubrir o a través de alguna otra ruta desconocida.

25

En los últimos años ha aparecido un gran número de publicaciones, lo que supone un éxito en el descubrimiento de agentes que estimulan el receptor β_3 . A pesar de estos recientes desarrollos, sigue habiendo una necesidad de desarrollar un agonista selectivo del receptor β_3 que tiene una actividad agonista mínima contra los receptores β_1 y β_2 .

La presente invención se refiere a un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



o una sal farmacéutica del mismo.

30

La presente invención también se refiere a nuevas formulaciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la presente invención. En otra realización, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar adaptadas para su uso en el tratamiento de diabetes Tipo II y obesidad.

35

Además, la presente invención se refiere a un compuesto para su uso en el tratamiento de diabetes Tipo II y obesidad. La presente invención está relacionada adicionalmente con el uso de un compuesto para la preparación de un medicamento para tratar diabetes Tipo II y obesidad.

Para los fines de la presente invención, como se desvela y reivindica en el presente documento, los siguientes términos se definen a continuación.

40

El término "disolvente adecuado" se refiere a cualquier disolvente, o mezcla de disolventes, inerte para la reacción en curso que solubiliza suficientemente los reactivos para dar un medio dentro del cual efectuar la reacción deseada.

El término "paciente" incluye animales humanos y no humanos tales como animales de compañía (perros y gatos y similares) y ganado. El ganado son animales criados para la producción de alimentos. Los rumiantes o animales

"masticadores" tales como vacas, toros, novillas, novillos, ovejas, búfalos, bisontes, cabras y antílopes son ejemplos de ganado. Otros ejemplos de ganado incluyen cerdos y aves (aves de corral) tales como pollos, patos, pavos y ocas. Otros ejemplos más de ganado incluyen peces, mariscos y crustáceos criados en piscifactoría. Se incluyen también animales exóticos usados en la producción de alimentos tales como caimanes, búfalo acuático y ratites (por ejemplo, emúes, ñandúes o avestruces). El paciente de tratamiento preferido es un ser humano.

Los términos "tratando" y "tratar", como se usan en el presente documento, incluyen sus significados generalmente aceptados, es decir, prevenir, prohibir, contener, aliviar, mejorar, ralentizar, detener o invertir el progreso o la gravedad de una afección patológica, o una secuela de la misma, descrita en el presente documento.

Los términos "prevenir", "prevención de", "profilaxis", "profiláctico" y "prevenir" se usan en el presente documento de forma intercambiable y se refieren a reducir la probabilidad de que el destinatario de un compuesto de la presente invención contraiga o desarrolle cualquiera de las afecciones patológicas, o secuelas de las mismas, descritas en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que es capaz de tratar afecciones, o los efectos perjudiciales de las mismas, descritas en el presente documento o que es capaz de hacer de agonista del receptor β_3 .

La expresión "agonista selectivo del receptor β_3 " significa un compuesto que muestra un agonismo preferente del receptor β_3 sobre el agonismo del receptor β_1 o β_2 . Por lo tanto, los compuestos selectivos de β_3 se comportan como agonistas para el receptor de β_3 a concentraciones menores que las requeridas para un agonismo similar en los receptores β_1 y β_2 . Un compuesto selectivo de β_3 también incluye compuestos que se comportan como agonistas para el receptor de β_3 y como antagonistas para los receptores β_1 y β_2 .

El término "farmacéutico" cuando se usa en el presente documento como un adjetivo significa sustancialmente no perjudicial para el paciente destinatario.

El término "formulación", como en formulación farmacéutica, pretende abarcar un producto que comprende el ingrediente o ingredientes activos, y el ingrediente o ingredientes inertes que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos cualquiera o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las formulaciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéutico.

La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros animales no humanos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un vehículo farmacéutico adecuado.

Debido a que ciertos compuestos de la invención contienen un resto ácido (por ejemplo, carboxi), los compuestos pueden existir como una sal de adición de base farmacéutica de los mismos. Tales sales incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas tales como hidróxidos de amonio y de metales alcalinos y alcalinotérreos, carbonatos, bicarbonatos, y similares, así como sales derivadas de las aminas orgánicas básicas tales como aminas alifáticas y aromáticas, diaminas alifáticas, hidroxí alcalinas, y similares.

Debido a que ciertos compuestos de la invención contienen un resto básico (por ejemplo, amino), los compuestos pueden existir también como una sal de adición de ácido farmacéutico. Tales sales incluyen las sales salicilato, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, mono-hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, 2-butin-1,4 dioato, 3-hexin-2,5-dioato, benzoato, clorobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenil-butirato, citrato, lactato, hipurato, p-hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y sales similares. Las sales de adición de ácido preferidas incluyen las sales hemi-fumarato, benzoato, salicilato, R-mandelato, clorhidrato y glicolato.

Se reconoce que existen diversas formas estereoisoméricas de un compuesto. Los compuestos pueden prepararse en forma de racematos y pueden usarse convenientemente como tales. Por lo tanto, los racematos, enantiómeros individuales, diastereómeros, o mezclas de los mismos forman parte de la presente invención. A menos que se especifique de otra manera, cuando un compuesto se describe o menciona en la presente memoria descriptiva, todos los racematos, enantiómeros individuales, diastereómeros, o mezclas de los mismos están incluidos en dicha referencia o descripción.

Se reconoce también que pueden existir diversas formas tautoméricas de un compuesto, y que todas las formas

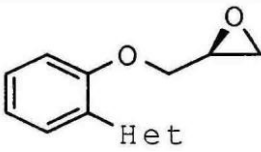
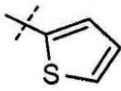
tautoméricas son parte de la presente invención. A menos que se especifique de otra manera, cuando un compuesto se describe o menciona en la presente memoria descriptiva, todas las formas tautoméricas, o mezclas de las mismas, están incluidas en dicha referencia o descripción.

5 Ciertos compuestos de la invención son particularmente interesantes y son preferidos. El siguiente listado expone varios grupos de compuestos preferidos. Se entenderá que cada listado puede combinarse con otros listados para crear grupos adicional de compuestos preferidos.

- 10 a) el compuesto de la presente invención es una sal de adición de ácido;
 b) el compuesto de la presente invención es la sal clorhidrato;
 c) el compuesto de la presente invención es la sal glicolato;
 d) el compuesto de la presente invención es la sal hemi-fumarato.

Los compuestos pueden prepararse como se describe en los siguientes Ejemplos.

Tabla 1


Het =
 3

Epóxido 1 (Referencia)

- 15 Una mezcla de 2-(1-metilpirazol-5-il)fenol (4,65 mmol, 810 mg), (2S)-glicidil 3-nitrobenzenosulfonato (5,58 mmol, 1,45 g), carbonato potásico (5,58 mmol, 771 mg) y acetona (40 ml) se someten a reflujo durante 16 horas, se enfría a temperatura ambiente y los sólidos se retiran por filtración. El filtrado se concentra y el producto en bruto se purifica sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40%/hexano) dando 956 mg del epóxido del título.

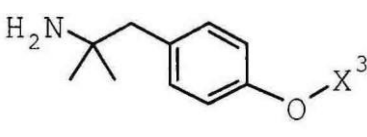
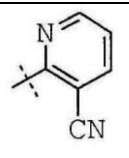
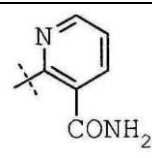
Epóxido 3

- 20 2-(Tien-2-il)fenol (J. Heterocycl. Chem., 22(6):1667-9, 1985) se hace reaccionar con (2S)-glicidil 3-nitrobenzenosulfonato sustancialmente como se ha descrito para el Epóxido 1 produciendo el epóxido del título.

Aminas 4 y 5

Estas aminas se representan en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

	
X^3	X^3
 4	 5

Amina 4

5 Se combinan 4-(2-amino-2-metilpropil)fenol (50,8 g, 225 mmol), 2-cloro-3-cianopiridina (30,8 g, 222 mmol), carbonato potásico (77,7 g, 562 mmol, en polvo), N,N-dimetilacetamida (609 ml), e isooctano (122 ml) y se calientan a reflujo. El agua formada durante la reacción se retira azeotrópicamente mediante un purgador de Dean-Stark. Después de aproximadamente 1-2 horas la reacción se completa. La suspensión se enfría a 30°C y se filtra. La torta de filtrado se lava con N,N-dimetilacetamida (250 ml) y las fracciones orgánicas combinadas se concentran por evaporación rotatoria a 80°C. El aceite de color verde oscuro resultante se disuelve en diclorometano (580 ml), y se lava con agua (160 ml). Las fases se separan y la fase orgánica se lava con agua (250 ml). Se añade agua (1 l) a la fase orgánica y el pH se ajusta a 1 con ácido clorhídrico acuoso 12 N (aproximadamente 25 ml). Las fases se separan y la fase acuosa ácida se lava con diclorometano (250 ml). Se añade diclorometano (1 l) a la fase acuosa ácida y el pH se ajusta a 12-13 con hidróxido sódico acuoso 5 N. Las fases se separan y la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico. Después de la filtración la solución se concentra dando 53 g de la amina del título (88%).

15 Amina 5

La Amina 5 se prepara por procedimientos sustancialmente similares a los descritos para la Amina 4.

EjemplosProcedimiento Representativo 2: Aminación de Epóxido

20 Se carga un vial con una solución de una sola amina (0,2 M en etanol o t-butanol, 90 micromolar) y una solución de un solo epóxido (0,2 M en dimetilsulfóxido, 80 micromolar). El vial se cierra herméticamente y se calienta a 80°C durante 24-48 horas. La solución se enfría a temperatura ambiente, se diluye con metanol, y se hace pasar sobre una columna de intercambio de cationes, eluyendo el material básico con amoníaco metanólico 1 N.

Procedimiento Representativo 3: Aminación de Epóxido

25 Una mezcla agitada de un epóxido (1 equivalente) y una amina (1-2 equivalentes) en etanol, metanol, n-butanol o t-butanol se calienta a 70-80°C durante 2-72 horas. El disolvente se evapora a sequedad dando un aceite bruto que se diluye opcionalmente con metanol o etanol y se hace pasar sobre una columna de intercambio de cationes (eluyendo el producto como base libre con amoníaco metanólico 1 N) antes de una purificación adicional.

30 Los productos finales preparadas por el Procedimiento Representativo 2 o 3 pueden purificarse adicionalmente por cromatografía ultrarrápida o radial. Las condiciones cromatográficas típicas incluyen: a) usar una mezcla variable de cloroformo/metanol/hidróxido de amonio 25:5:1 y cloroformo/metanol 9:1; b) una mezcla variable de CH₂Cl₂/gradiente etanólico de NH₃ 90:10:1; c) diclorometano/metanol al 6-12%, amoníaco 0,15-0,35 M en gradiente de diclorometano; d) cloruro de metileno con un gradiente gradual de metanol al 2-8%; e) cloroformo/amoníaco 2,0 M en metanol, elución en gradiente del 0-10% al 6-20% o f) amoníaco 2 M isocrático al 6-8% en metanol:diclorometano al 92-94%.

35 Como alternativa, los productos finales pueden purificarse sobre gel de sílice unido a C18 usando cromatografía líquida guiada por masa o en fase inversa guiada por UV (acetonitrilo/agua con ácido clorhídrico al 0,01% o ácido

trifluoroacético al 0,1%). Cuando la purificación de un compuesto de la presente invención da como resultado la producción de una base libre, la base libre preparada de esta manera puede salificarse, por ejemplo, por disolución de la base libre en CH_2Cl_2 o éter dietílico, añadiendo HCl etanólico 1 M o una solución de HCl en éter dietílico, y evaporando los volátiles, o como se describe con más detalle a continuación.

5 Por ejemplo, una sal clorhidrato puede prepararse disolviendo la base libre en diclorometano, éter dietílico, o una mezcla de acetato de etilo y metanol y añadiendo HCl etanólico 1 M, una solución de HCl en éter dietílico, o cloruro de amonio 0,5 M. La mezcla resultante se deja en agitación durante un corto tiempo, por ejemplo, durante cinco minutos, antes de evaporar los volátiles y opcionalmente se tritura en éter dietílico para dar la sal clorhidrato.

10 Las sales oxalato pueden prepararse disolviendo la base libre en una pequeña cantidad de acetato de etilo, añadiendo opcionalmente metanol para solubilidad. La solución resultante se trata con 1 equivalente de una solución 0,5 M de ácido oxálico en acetato de etilo. La mezcla de reacción se concentra al vacío o se centrifuga, se separa, y los sólidos se secan, para dar la sal oxalato.

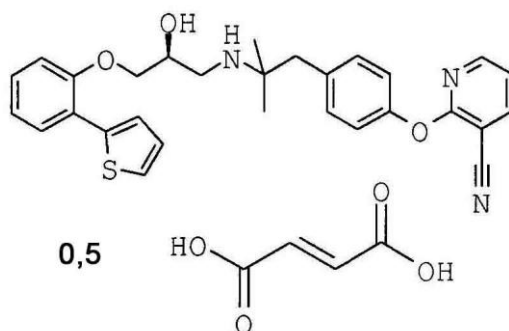
15 Para preparar una sal succinato, la base libre puede disolverse en una pequeña cantidad de acetato de etilo o metanol y después tratarse con 1 equivalente de ácido succínico en metanol. La suspensión resultante se disuelve en la cantidad mínima de metanol y después se concentra al vacío para dar la sal succinato.

20 La tabla dada a continuación expone combinaciones representativas de Aminas y Epóxidos que se hacen reaccionar como se ha descrito anteriormente en el Procedimiento Representativo 2 o 3. La preparación del producto deseado se confirma por un análisis espectral de masa (AEM). Los datos de $E_{\text{max}} \pm \text{Error Típico de la Media (ETM)}$, analizados en la sección de "Demostración de la Función" más adelante, se incluyen también para dichos compuestos cuando están disponibles. Los valores de E_{max} representan el promedio de al menos 3 ensayos, excepto que se indique otra cosa.

Tabla 9

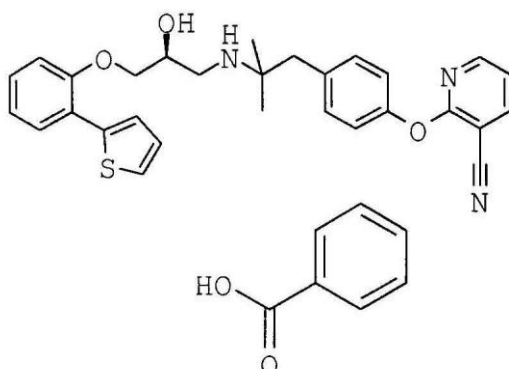
Ejemplo	Epóxido	Amina	MSA	Forma Aislada	$E_{\text{max}} (\%) \pm \text{ETM}$
1	3	4	500,3	Base Libre	$78,9 \pm 2,5$
2	3	4	499,9	Clorhidrato	$74,1 \pm 3,3$
3	3	5	518,3	Base Libre	$83,7 \pm 3,0$
4	3	5	517,9	Clorhidrato	$80,7 \pm 4,4$

Ejemplo 5

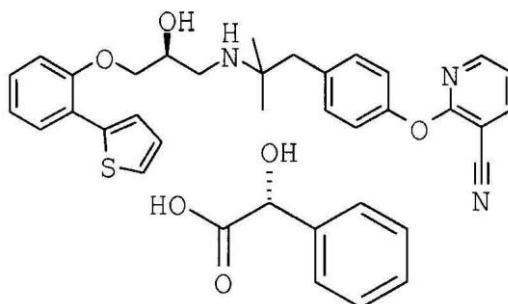


25 El compuesto del Ejemplo 1 (250 mg) y 0,5 equivalentes molares (29 mg) de ácido fumárico se suspenden en 5 ml de etanol desnaturalizado con tolueno y la mezcla se calienta suavemente para efectuar la disolución. Después de aproximadamente cinco minutos, la solución empieza a precipitar. La temperatura de la suspensión de cristales se mantiene a la temperatura de cristalización ($56\text{-}57^\circ\text{C}$) durante aproximadamente una hora. La fuente de calor se desconecta después y la suspensión se deja enfriar con agitación durante una noche. Se añade etanol desnaturalizado con tolueno (2 ml) y los sólidos se aíslan por filtración al vacío. La torta de filtrado se lava con etanol desnaturalizado con tolueno (5 ml) y se seca al aire para dar 230 mg del compuesto del título. p.f. = $147\text{-}149^\circ\text{C}$ (medido por calorimetría de exploración diferencial (CED) con una velocidad de exploración de $10^\circ\text{C}/\text{minuto}$).

30

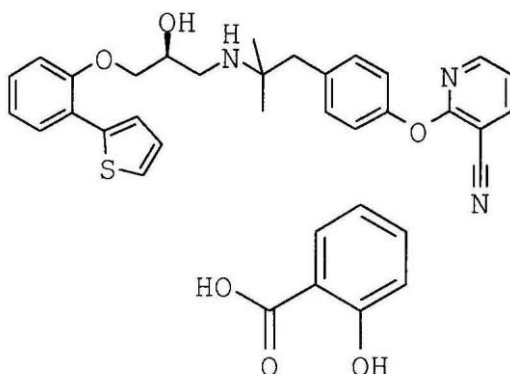
Ejemplo 6

5 El compuesto del Ejemplo 1 (57,7 mg) se disuelve en 2,5 ml de etanol absoluto y la solución se agita a temperatura ambiente. A la solución agitada se le añade ácido benzoico (1 equivalente, 14,1 mg) disuelto en 200 microlitros de metanol. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3,5 a 4 horas. La precipitación ocurre en aproximadamente 30-60 minutos. El precipitado se aísla por filtración al vacío y la torta de filtrado se recoge y se seca al aire durante una noche. p.f. = 148-150°C (medido por CED con una velocidad de exploración de 5°C/minuto).

Ejemplo 7

10 El compuesto del Ejemplo 1 (200 mg) se disuelve en 1 ml de acetona y la solución se agita a temperatura ambiente. A la solución agitada se le añade ácido R-mandélico (1 equivalente, 61 mg) en acetona (1 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente y el precipitado se aísla por filtración al vacío. La torta de filtrado se recoge y se seca al aire durante una noche. p.f. = 138-140 °C (medido por CED con una velocidad de exploración de 5°C/minuto).

15

Ejemplo 8

El compuesto del Ejemplo 1 (106 mg) se disuelve en 1 ml de acetato de etilo y la solución se agita a temperatura ambiente. A la solución agitada se le añade ácido salicílico (1 equivalente, 29 mg) en 150 microlitros de metanol. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente y después se calienta hasta 50°C. Se añade hexano a la mezcla como un antisolvente a temperatura elevada hasta el punto de vaporización (aproximadamente 1 ml de acetato de etilo:1 ml de hexano). Se deja que la suspensión se enfríe lentamente a temperatura ambiente. El precipitado se aísla por filtración al vacío y la torta de filtrado se recoge y se seca al aire durante una noche. p.f. = 124°C (pico max) (medido por CED con una velocidad de exploración de 5°C/minuto).

Demostración de la Función

Los genes que codifican el receptor adrenérgico β_1 humano (Frielle et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 84:7920-7924, 1987), el receptor adrenérgico β_2 humano (Kobika et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 84:46-50, 1987, Emorine et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 84:6995-6999, 1987) y el receptor adrenérgico β_3 humano (Granneman et al., Molecular Pharmacology, 44(2):264-70, 1993) se subclonan individualmente en un vector de expresión phd (Grinnell et al., Bio/Technology, 5:1189-1192, 1987) y se transfectan en la línea celular DXB-11 de ovario de hamster chino (CHO) por la metodología de precipitación de fosfato de calcio. Las células transfectadas de forma estable se cultivan hasta una confluencia del 95% en Medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM), suero bovino fetal al 5% y prolina al 0,01%. El medio se retira y las células se lavan con solución salina tamponada con fosfato (pH 7,4) (sin magnesio y calcio). Las células se elevan después usando una solución de disociación celular libre de enzimas (Specialty Media Lavallette, New Jersey) y se sedimentan por centrifugación.

Las células de cada una de las líneas celulares anteriores se resuspenden y se añaden (20.000/pocillo) a una placa de 96 pocillos. Las células se incuban a 37°C con compuestos representativos de la invención durante 20 minutos en un tampón (solución salina equilibrada de Hank, HEPES 10 mM, BSA al 0,1%, ácido L-ascórbico 1 mM, dimetilsulfóxido al 0,2%, 3-isobutil-1-metilxantina 1 mM, pH 7,4). Después de detener la incubación con tampón de inactivación (Acetato de Na 50 mM, Triton X-100 al 0,25%, pH 5,8), el nivel de AMP-c se cuantifica mediante un ensayo de proximidad por centelleo (SPA) usando una modificación del kit de AMP-c disponible en el mercado (Amersham, Arlington Heights, IL) con anticuerpo anti-cAMP de conejo (ICN Biomedicals, Aurora, Ohio) para el kit.

Las curvas sigmoideas de dosis-respuesta, mediante las cuales el ensayo de AMP-c acoplado al receptor celular completo se ajusta a una ecuación lógica de cuatro parámetros usando regresión no lineal: $y=(a-d)/(1+(Dosis/c)^b)+d$, en la que a y d son respuestas a la dosis cero y máxima, b es el factor de pendiente y c es la CE_{50} como se ha descrito previamente (DeLean et al., Am. J. Physiol., 235, E97-E102, 1978). La CE_{50} se evalúa como la concentración que produce un 50% de la respuesta máxima para cada agonista.

El isoproterenol es aceptado en la técnica como un agonista β_3 no selectivo y se usa ampliamente como un comparador para evaluar la actividad de los compuestos. Véase Trends in Pharm. Sci., 15:3, 1994. El % de actividad intrínseca (E_{max}) de los compuestos representativos de la invención se evalúa respecto a isoproterenol mediante la respuesta máxima del compuesto dividido por la respuesta máxima de isoproterenol x 100.

35 Taquicardia Auricular en Ratas *In Vitro*

Se sacrifican ratas macho (250-350 g) (Harlan Sprague Dawley, Indianapolis, Indiana, EE.UU.) por dislocación cervical. Los corazones se retiran y las aurículas izquierda y derecha se diseccionan y se montan con hilo en baños de tejido que contienen 10 ml de solución de Krebs modificada. La tensión de reposo inicial es 1,5-2,0 g al comienzo del experimento (Naunyn-Schmied Arch. Pharmacol., 320:145, 1982). Se permite que los tejidos se equilibren aproximadamente 30 minutos con oxigenación vigorosa antes de la exposición a un compuesto de la invención.

Para evaluar la capacidad de los compuestos de ensayo para aumentar la frecuencia cardiaca, se añaden compuestos representativos de la presente invención de forma acumulativa una vez que la frecuencia auricular ha alcanzado un estado estacionario a partir de la adición previa. La adición de compuesto continúa hasta que no ocurre un aumento adicional en la frecuencia auricular o hasta que se alcanza una concentración de 10^{-4} M. El aumento en los latidos por minuto (lpm) se mide para cada concentración del compuesto de ensayo mediante un sistema BioPac (Br. J. de Pharmacol., 126:1018-1024, 1999).

Utilidades

Como agonista de β_3 , un compuesto de la presente invención es útil para tratar afecciones en animales humanos y no humanos en las que se ha demostrado que el receptor de β_3 desempeña un papel. Las enfermedades, trastornos o afecciones para las que son útiles los compuestos de la presente invención para tratamiento o prevención incluyen, aunque sin limitación, (1) diabetes mellitus, (2) hiperglucemia, (3) obesidad, (4) hiperlipidemia, (5) hipertrigliceridemia, (6) hipercolesterolemia, (7) aterosclerosis de de las arterias coronaria, cerebrovascular y periférica, (8) trastornos gastrointestinales incluyendo úlcera péptica, esofagitis, gastritis y duodenitis, (incluyendo la inducida por H. pilori), ulceraciones intestinales (incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa,

5 enfermedad de Crohn y proctitis) y ulceraciones gastrointestinales, (9) inflamación neurogénica de las vías respiratorias, incluyendo tos, asma, (10) depresión, (11) enfermedades prostáticas tales como hiperplasia prostática benigna, (12) síndrome del intestino irritable y otros trastornos que necesitan una reducción de la motilidad intestinal, (13) retinopatía diabética, (14) disfunción neuropática de la vejiga, (15) presión intraocular elevada y glaucoma y (16) síndrome diarreico no específico.

En el tratamiento de animales no humanos, y que no son de compañía, los compuestos de la presente invención son útiles para aumentar la ganancia de peso y/o mejorar la eficacia de utilización de los alimentos y/o de aumentar la masa corporal magra y/o disminuir la tasa de mortalidad infantil y de aumentar la tasa de supervivencia post-natal.

10 Formulación

El compuesto de la presente invención se formula preferentemente en una forma de dosificación unitaria antes de su administración. Por lo tanto, otra realización más de la presente invención es una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéutico.

15 Las presentes formulaciones farmacéuticas se preparan por procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles. Al preparar las formulaciones de la presente invención, el ingrediente activo normalmente se mezclará con un vehículo, o se diluirá mediante un vehículo, o se incluirá dentro de un vehículo que puede estar en forma de una cápsula, sello, sobrecillo u otro recipiente. Cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como un soporte, excipiente o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, 20 pastillas, sellos, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosol (en forma de un sólido o en un medio líquido), cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

25 Algunos ejemplos de vehículos, excipientes y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe acuoso, metil celulosa, metil y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir, adicionalmente, agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes o agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse como para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retrasada del ingrediente activo después de su administración al paciente.

30 Ejemplos de Formulación

Formulación 1

Comprimidos

Ingrediente	Cantidad (mg/comprimido)
Ingrediente Activo	5 - 500
Celulosa microcristalina	200 - 650
Dióxido de silicio, pirógeno	10 - 650
Estearato ácido	5 - 15

Los componentes se combinan y se comprimen para formar comprimidos.

35 Formulación 2

Suspensiones

Ingrediente	Cantidad (mg/5 ml)
Ingrediente Activo	5 - 500 mg
Carboximetil celulosa sódica	50 mg
Jarabe	1,25 mg

(continuación)

Solución de ácido benzoico	0,10 ml
Aroma	q.v.
Color	q.v.
Agua purificada hasta	5 ml

5 El medicamento se hace pasar a través de un tamiz de malla U.S. del N° 45 y se mezcla con la carboximetil celulosa sódica y el jarabe para formar una pasta sin grumos. La solución de ácido benzoico, aroma, y color se diluyen con algo del agua y se añaden, con agitación. Después se añade suficiente agua para producir el volumen requerido.

Formulación 3

Solución Intravenosa

Ingrediente	Cantidad
Ingrediente Activo	25 mg
Solución salina isotónica	1.000 ml

10 La solución de los ingredientes anteriores se administra por vía intravenosa a un paciente a una velocidad de aproximadamente 1 ml por minuto.

Dosis

15 La dosis específica administrada se determina por las circunstancias particulares que rodean cada situación. Estas circunstancias incluyen, la vía de administración, el historial médico previo del destinatario, la afección patológica o el síntoma que se está tratando, la gravedad de la afección/síntoma que se está tratando, y la edad y sexo del destinatario. Sin embargo, se entenderá que la dosificación terapéutica administrada la determinará el médico a la luz de las circunstancias pertinentes.

20 En general, una dosis diaria eficaz mínima de un compuesto de fórmula I es de aproximadamente 5, 10, 15, o 20 mg. Típicamente, una dosis eficaz máxima es de aproximadamente 500, 100, 60, 50, o 40 mg. Más típicamente, la dosis varía entre 15 mg y 60 mg. La dosis exacta puede determinarse, de acuerdo con la práctica convencional en la técnica médica de "valoración de dosis" del destinatario; es decir, administrar inicialmente una dosis baja del compuesto, y aumentar gradualmente la dosis hasta que se observa el efecto terapéutico deseado.

Vía de Administración

25 Los compuestos pueden administrarse por una diversidad de vías incluyendo las vías oral, rectal, transdérmica, subcutáneas, tópica, intravenosa, intramuscular o intranasal.

Terapia de Combinación

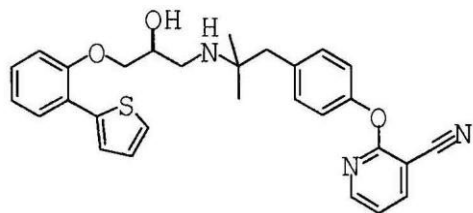
30 Un compuesto de la presente invención puede usarse junto con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevencción/supresión o mejora de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos de la presente invención. Tales otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad usada comúnmente para ello, simultánea o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa simultáneamente con uno o más fármacos distintos, se prefiere una forma de dosificación farmacéutica unitaria que contiene tales otros fármacos además del compuesto. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que también contienen uno o más ingredientes activos distintos, además de un compuesto de la presente invención. Los ejemplos de otros
35 ingredientes activos que pueden combinarse con un compuesto de la presente invención, administrados por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, aunque sin limitación:

(a) sensibilizadores de insulina incluyendo (i) agonistas de PPAR γ tales como las glitazonas (por ejemplo, troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, BRL49653 y similares), y compuestos desvelados en los documentos WO97/27857, 97/28115, 97/28137 y 97/27847; (ii) biguanidas tales como metformina y fenformina;

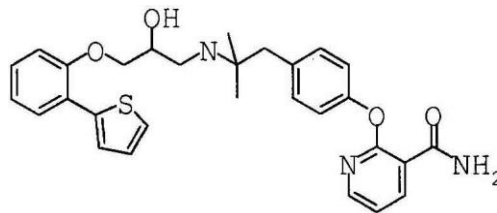
- (b) insulina o miméticos de insulina;
- (c) sulfonilureas tales como tolbutamida y glipizida;
- (d) inhibidores de alfa-glucosidasa (tales como acarbosa);
- (e) agentes reductores del colesterol tales como
 - 5 i. inhibidores de HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, y otras estatinas),
 - ii. secuestrantes (colestiramina, colestipol y un derivado de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado),
 - iii. alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo,
 - 10 iv. receptor del proliferador-activador de agonistas tales como derivados del ácido fenofibrico (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrao),
 - v. inhibidores de la absorción de colesterol por ejemplo beta-sitosterol e inhibidores de (acil CoA:colesterol aciltransferasa) por ejemplo melinamida,
 - vi. probucol,
 - 15 vii. vitamina E, y
 - viii. tiromiméticos;
- (f) agonistas de PPAR δ tales como aquellos desvelados en el documento WO97/28149;
- (g) compuestos antiobesidad tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, y otros agonistas del receptor adrenérgico β_3 ;
- 20 (h) agente modificadores del comportamiento alimentario tales como antagonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, el neuropéptido Y5) tales como aquellos desvelados en los documentos WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822 y WO 97/20823;
- (i) agonistas de PPAR α tales como los descritos en el documento WO 97/36579 de Glaxo;
- (j) antagonistas de PPAR γ tales como los descritos en el documento WO97/10813; y
- 25 (k) inhibidores de la recaptación de serotonina tales como fluoxetina y sertralina.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:



y

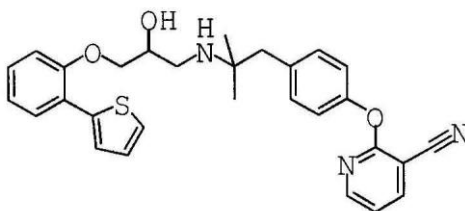


;

o

una sal farmacéutica del mismo.

5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:



;

o una sal farmacéutica del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 que es la sal clorhidrato.

4. El compuesto de la reivindicación 2 que es la sal hemi-fumarato, benzoato, salicilato o R-mandelato.

10 5. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y un vehículo farmacéutico.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en el tratamiento de diabetes Tipo II u obesidad.

15 7. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de obesidad.

8. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de Diabetes Tipo II.

20 9. Un procedimiento de tratamiento no terapéutico de animales para aumentar la ganancia de peso y/o mejorar la eficacia de utilización de los alimentos y/o aumentar la masa corporal magra que comprende la administración de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 a un animal que no sea de compañía.