

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 118**

51 Int. Cl.:

A61K 31/18 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2009 E 09803036 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2013 EP 2311447**

54 Título: **Agente terapéutico o profiláctico para la diabetes, la obesidad, la dislipidemia o el síndrome metabólico que comprende un derivado de bencilamina o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo**

30 Prioridad:

31.07.2008 JP 2008198047

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

05.04.2013

73 Titular/es:

**TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome Chuo-ku
Tokyo 103-8666, JP**

72 Inventor/es:

**HASEBE, KO;
YOSHIKAWA, SATORU;
KOZONO, HIDEKI y
OKAZAKI, SEIJI**

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

ES 2 400 118 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

Agente terapéutico o profiláctico para la diabetes, la obesidad, la dislipidemia o el síndrome metabólico que comprende un derivado de bencilamina o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un agente terapéutico o profiláctico para la diabetes, la obesidad, la dislipidemia o el síndrome metabólico, que comprende un derivado de bencilamina representado por la fórmula (I), o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en las reivindicaciones.

Técnica antecedente

La diabetes es una enfermedad crónica causada por un disbolismo que conduce a un estado hiperglicémico crónico por una acción insuficiente de la insulina. La diabetes se agrupa en diabetes de tipo 1, caracterizada por una secreción insuficiente de insulina, y diabetes de tipo 2, caracterizada por una baja secreción de insulina y una baja sensibilidad (resistencia a la insulina). En particular, se dice que la diabetes de tipo 2, que representa del 90 al 95% de diabetes diagnosticadas, está estrechamente relacionada con las enfermedades relacionadas con el estilo de vida que preocupan a los hombres de hoy en día, tales como la obesidad, la hipertensión, la hiperlipemia y el síndrome metabólico.

Los fármacos para la diabetes conocidos incluyen sulfonilureas, derivados de fenilalanina, inhibidores de la α -glucosidasa, biguanidas, derivados de tiazolidina, y similares, pero el uso de estos fármacos es limitado, debido a están acompañados de reacciones adversas, tales como hipoglicemia severa, trastornos del tracto gastrointestinal, trastorno de la función hepática o acidosis láctica. Además, se sabe que las sulfonilureas y los derivados de tiazolina aceleran el aumento del peso corporal (Bibliografía no Correspondiente a Patente 1).

La obesidad, que es el estado en el que la energía se almacena de forma anormal en el tejido adiposo por comer en exceso y falta de ejercicio, puede causar diabetes de tipo 2 y también hipertensión, enfermedades cardiovasculares y otras.

Los fármacos anti-obesidad incluyen Mazindol, Orlistat, Rimonabant y similares. Mazindol tiene acciones farmacológicas primarias de supresión central de la alimentación y aceleración de la producción de calor en los órganos periféricos, pero a menudo se acompaña de reacciones adversas centrales, tales como náuseas, dolor de cabeza y mareos y, por lo tanto, es necesario un estricto control para su uso. Orlistat inhibe la absorción de grasas y, por lo tanto, conduce a la disminución del peso corporal mediante la inhibición de lipasas, pero también inhibe la absorción de vitaminas lipófilas y, por lo tanto, debe complementarse con vitaminas, según sea necesario. Rimonabant suprime el apetito y conduce a la disminución del peso corporal por la interacción con el receptor cannabinoide 1, pero tiene un problema de reacciones adversas centrales, tales como mareos, náuseas y dolor de cabeza. Estos fármacos anti-obesidad no sólo tienen la acción de reducir el peso corporal, sino también diversas desventajas y reacciones adversas y, por esa razón, existe la necesidad de desarrollar un fármaco anti-obesidad que sea más eficaz y tenga una eficiencia de uso superior (Bibliografías no Correspondientes a Patentes 2 a 4).

La dislipidemia es una enfermedad que se acompaña de niveles de triglicéridos y colesterol en sangre anormales. La dislipidemia da como resultado arteriosclerosis, que conduce adicionalmente a un aumento de los riesgos de enfermedad coronaria, tales como angina de pecho e infarto de miocardio. Los fármacos anti-dislipidemia son fármacos que sirven para reducir los niveles de triglicéridos en sangre y de colesterol LDL, que son importantes para la prevención de enfermedades coronarias (Bibliografía no Correspondiente a Patente 5).

Los fármacos anti-dislipidemia incluyen estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa), tales como pravastatina y atrovastatina; absorbentes del ácido biliar, tales como colestiramina y colestimida; fibratos, tales como clofibrato y bezafibrato; y similares. En ocasiones las estatinas provocan reacciones adversas, tales como síntomas del órgano digestivo y rabdomiólisis. Los absorbentes de ácidos biliares tienen reacciones adversas tales como estreñimiento y distensión abdominal y, en ocasiones, inhiben la absorción de los fármacos que se usan en combinación. Los fibratos deben usarse cuidadosamente con atención a las reacciones adversas, tales como rabdomiólisis y trastorno de la función hepática. Todos estos fármacos anti-dislipidemia tienen la acción de disminuir los triglicéridos en suero o el nivel de colesterol, pero, de hecho, también tienen diversas desventajas y reacciones adversas (Bibliografía no Correspondiente a Patente 2).

El síndrome metabólico es un síndrome en combinación de algunos de obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, hipo-HDL-colesterolemia, hiperglicemia e hipertensión, y se considera que es un síndrome con mayor riesgo de enfermedades arterioescleróticas, ya que estos síntomas en combinación conducen a aumentar el riesgo de enfermedades arterioescleróticas.

En cuanto al estándar de diagnóstico del síndrome metabólico, por ejemplo, el National Cholesterol Education Program (en lo sucesivo en este documento, NCEP) de 2001 define, como el síndrome metabólico, un síndrome que tiene valores superiores a los estándares al menos en tres factores de riesgo entre los factores de riesgo 1 a 5 mostrados en la Tabla 1. La International Diabetes Federation (en lo sucesivo en este documento, IDF) y el Examination Committee of Criteria for Obesity Disease de Japón (comisión mixta de ocho sociedades académicas que incluyen la Japan Atherosclerosis Society, la Japan Diabetes Society, y otras) definen, como el síndrome metabólico, un síndrome que muestra obesidad abdominal como un elemento esencial y adicionalmente múltiples elementos seleccionados entre hipertrigliceridemia, hipo-HDL-colesterolemia, hipertensión e hiperglicemia. Ya que los factores de riesgo se tratan solamente de forma individual en el tratamiento químico del síndrome metabólico, existe la necesidad de un fármaco que sea eficaz frente a múltiples factores de riesgo como un fármaco individual (Bibliografías no Correspondientes a Patentes 6 y 7).

[Tabla 1]

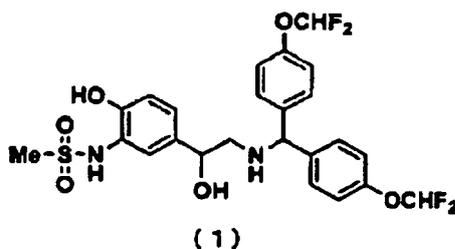
Estándar para el diagnóstico del síndrome metabólico (Estándar NCEP)		
Factor de riesgo		Estándar
1. Circunferencia abdominal	hombre	>102 cm
	mujer	>88 cm
2. Triglicéridos		≥150 mg/dl
3. Colesterol HDL	hombre	<40 mg/dl
	mujer	<50 mg
4. Presión arterial		
	Presión sanguínea sistólica	≥130 mmHg
	y/o	
	Presión sanguínea diastólica	≥85 mmHg
5. Azúcar en sangre en ayunas		>110 mg/dl

Con las circunstancias anteriores, los agonistas del adrenoreceptor β_3 se proponen como un nuevo candidato a fármaco para la diabetes de tipo 2 y la obesidad (Bibliografías no Correspondientes a Patentes 8 y 9). Se sugiere que los adrenoreceptores β_3 , están presentes en la grasa de las células de roedores y humanos, tienen una función importante en la regulación de la descomposición de las grasas y la producción de calor (Bibliografías no Correspondientes a Patentes 10 y 11). El deterioro funcional del adrenoreceptor β da como resultado, por ejemplo, la acumulación de grasa corporal y, por lo tanto, se sugiere su relación con el desarrollo de obesidad (Bibliografía no Correspondiente a Patente 12). Sin embargo, hasta ahora el desarrollo de un agonista del adrenoreceptor β_3 como un fármaco para la diabetes ha sido infructuoso, debido a las reacciones adversas sobre el sistema cardiovascular.

El Documento de Patente 1 describe un agonista del adrenoreceptor β_3 (derivado de amina). Sin embargo, no se desvelan datos farmacológicos que muestren la eficacia del mismo contra la diabetes y la obesidad.

La Bibliografía no Correspondiente a Patente 8 describe el siguiente derivado de bencilamina (1) como un agonista del adrenoreceptor β_3 . Sin embargo, los datos disponibles con relación a la eficacia del mismo contra la diabetes y la obesidad se limitan únicamente a la acción de la descomposición de los ácidos grasos libres.

[Fórmula 1]



No se desarrolla ningún fármaco a partir del derivado de bencilamina (1) anterior y derivados de bencilamina análogos, que son agonistas del adrenoreceptor β_3 , ya que se producen reacciones adversas sobre el sistema cardiovascular (prolongación del intervalo QT y aumento del ritmo cardiaco) (Bibliografías no Correspondientes a Patentes 8 y 13).

Como alternativa, el Documento de Patente 2 describe una amplia gama de compuestos que incluyen parte de los derivados de bencilamina (1) anteriores. Sin embargo, actualmente se desconoce la utilidad de estos compuestos para la diabetes, la obesidad, la dislipidemia o el síndrome metabólico.

5

Bibliografía de la técnica anterior

Documentos de patente

- 10 Documento de Patente 1: JP-A N° 7-206806
Documento de Patente 2: USP N° 3341584
Documento de Patente 3: WO 2008/093767

Bibliografías no correspondientes a patentes

15

Bibliografía no Correspondiente a Patente 1: Japan Diabetes Society Ed., "Diabetes Treatment Guide 2008-2009", 2008

Bibliografía no Correspondiente a Patente 2: Japan Pharmaceutical Information Center Ed., "Medical Drugs 2008", 2007

20

Bibliografía no Correspondiente a Patente 3: Takahashi y col., "Igakuno Ayumi", 2005, 213, 6, pág. 549

Bibliografía no Correspondiente a Patente 4: Saiki y col., "Igakuno Ayumi", 2005, 213, 6, pág. 643

Bibliografía no Correspondiente a Patente 5: Kinoshita, "Saishin Igaku", 2008, 63, 2, pág. 7

Bibliografía no Correspondiente a Patente 6: Hirata y col., "Saishin Igaku", 2006, 61, 3 (Número Especial), pág. 579

25

Bibliografía no Correspondiente a Patente 7: Okada y col., "Saishin Igaku", 2008, 63, 2, pág. 262

Bibliografía no Correspondiente a Patente 8: Washburn y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, pág. 3035

Bibliografía no Correspondiente a Patente 9: Harada y col., Chem. Pharm. Bull., 2005, 53, pág. 184

Bibliografía no Correspondiente a Patente 10: Howe y col., Drug Future, 1993, 18, pág. 529

30

Bibliografía no Correspondiente a Patente 11: Arch y col., J. Med. Res. Rev., 1993, 13, pág. 663

Bibliografía no Correspondiente a Patente 12: Revelli y col., J. Clin. Invest., 1997, 100, pág. 1098

Bibliografía no Correspondiente a Patente 13: Gavai y col., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, pág. 3041

Resumen de la invención

35

Problemas a resolver por la invención

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un agente terapéutico o profiláctico para la diabetes, la obesidad, la dislipidemia o el síndrome metabólico, que pueda mostrar una eficacia significativa a una dosis inferior y no produzca un aumento del ritmo cardiaco o una prolongación del intervalo QT que sea un efecto secundario adverso sobre el sistema cardiovascular.

40

Medios para resolver los problemas

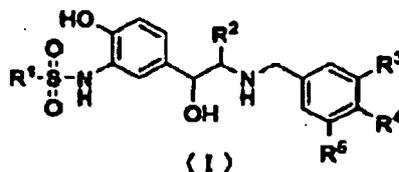
- 45 Después de extensos estudios para conseguir el objeto, los inventores han descubierto que en los estudios *in vivo* usando ratones del modelo de diabetes de tipo 2 (ratones KK/Ay) y diabetes del modelo de diabetes-obesidad (Ratones con obesidad inducida por dieta: en lo sucesivo en este documento, denominados como ratones DIO), un nuevo derivado de bencilamina con una selectividad superior con respecto al adrenoceptor β_3 tiene una eficacia favorable para la diabetes, la obesidad, la dislipidemia o el síndrome metabólico, pero no tiene las reacciones adversas sobre el sistema cardiovascular (prolongación del intervalo QT y aumento del ritmo cardiaco), que es un grave problema relacionado con la terapia química de las enfermedades crónicas, y elaboraron la presente invención.

50

- Por lo tanto, la presente invención proporciona un agente terapéutico o profiláctico para la diabetes, la obesidad, la dislipidemia o el síndrome metabólico, que comprende un derivado de bencilamina representado por la Fórmula General (I)

55

[Fórmula 2]



en la que, R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; R² representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; cada uno de R³ y R⁵ representa independientemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En el agente terapéutico o profiláctico anterior, R¹ es preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo o terc-butilo; R² es preferiblemente metilo, etilo, propilo o isopropilo; cada uno de R³ y R⁵ es independientemente preferiblemente metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o cloro; y R⁴ es preferiblemente un átomo de hidrógeno, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

Más preferiblemente en el agente terapéutico o profiláctico anterior, R² es metilo; cada uno de R³ y R⁵ es independientemente metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o cloro; y R⁴ es un átomo de hidrógeno, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi, y más preferiblemente, R¹ y R² son metilo; cada uno de R³ y R⁵ es independientemente metilo, trifluorometilo, metoxi o cloro; y R⁴ es un átomo de hidrógeno o metoxi.

Aún más preferiblemente en el agente terapéutico o profiláctico anterior, R¹ y R² son metilo; R³ y R⁵ son simultáneamente metilo, trifluorometilo, metoxi o cloro; y R⁴ es un átomo de hidrógeno.

Además, la presente invención proporciona el uso de un derivado de bencilamina representado por la Fórmula General (I) anterior, o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo, en la producción de un producto farmacéutico para el tratamiento o prevención de la diabetes, la obesidad, la dislipidemia o el síndrome metabólico.

Efectos ventajosos de la invención

El agente terapéutico o profiláctico de acuerdo con la presente invención muestra un efecto terapéutico o preventivo diferente para la diabetes, la obesidad, la dislipidemia o el síndrome metabólico sin reacciones adversas para el sistema cardiovascular, tales como el aumento del ritmo cardiaco y una prolongación del intervalo QT.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 una gráfica que muestra la influencia del compuesto del Ejemplo 1 sobre la acción reductora de azúcar en sangre después de la administración de insulina. La abscisa muestra el tiempo (minutos) después de la administración de la insulina, mientras que la ordenada muestra el nivel de azúcar en sangre del ratón. ###p<0,001 frente a ratones normales (grupo administrado con vehículo), *p<0,05 y **p<0,01 frente a ratones DIO (grupo administrado con vehículo) (prueba paramétrica de Williams, respectivamente ensayado en cada punto).

La figura 2 es una gráfica que muestra la influencia del compuesto del Ejemplo 1 sobre el ritmo cardiaco de una rata consciente. La abscisa muestra el tiempo (minutos) después de la administración del fármaco, mientras que la ordenada muestra el ritmo cardiaco de la rata.

Descripción de las realizaciones

Las expresiones que se usan a continuación en la presente descripción se definen como se indica a continuación, a menos que se indique otra cosa.

La expresión grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado monovalente lineal o ramificado que consiste en átomos de carbono e hidrógeno.

La expresión grupo "alcoxi" se refiere a un grupo -OR, en el que R es el alquilo como se define en este documento.

La expresión átomo de "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión grupo "haloalquilo" se refiere a un alquilo como se define en este documento cuyos átomos de hidrógeno se reemplazan por uno o más átomos de halógeno que se definen en este documento en una posición

arbitraria.

El término "diabetes" se refiere a una enfermedad diagnosticada como diabetes de acuerdo con el estándar de diagnóstico, por ejemplo, de la OMS (Organización Mundial de la Salud), la Japan Diabetes Society, la American Diabetes Association o la European Association for the Study of Diabetes, e incluye diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2 y diabetes gestacional. La diabetes de tipo 2 se caracteriza por su resistencia a la acción de la insulina, es decir, "resistencia a la insulina".

La "resistencia a la insulina" se refiere a una enfermedad diagnosticada como resistencia a la insulina, en base a la resistencia al índice de insulina (azúcar en sangre en ayunas (mg/dl) x insulina en ayunas (μ U/ml) \div 405) o a los resultados obtenidos por el examen del método de clampeo de la glucosa, o similares, e incluye adicionalmente el síndrome X. Además de la diabetes de tipo 2, las enfermedades con "resistencia a la insulina" incluyen hígado graso, particularmente EHGNA (enfermedad del hígado graso no alcohólico), EHNA (esteatohepatitis no alcohólica), enfermedades cardíacas coronarias (ECC), enfermedades arterioscleróticas, hiperglicemia, lipidosis, tolerancia alterada a la glucosa, hipertensión, hiperlipemia, complicaciones de la diabetes, diabetes gestacional y síndrome del ovario poliquístico.

El término "dislipidemia" se refiere a una enfermedad diagnosticada como dislipidemia de acuerdo con el estándar de diagnóstico, por ejemplo, de la OMS o la Japan Atherosclerosis Society, e incluye hiperlipemia, hipercolesterolemia, hiper-LDL-colesterolemia, hipo-HDL-colesterolemia e hipertrigliceridemia.

El término "obesidad" se refiere a una enfermedad diagnosticada como obesidad de acuerdo con el estándar de diagnóstico, por ejemplo, de la OMS o la Japan Society for the Study of Obesity e incluye "sobrepeso".

La expresión "síndrome metabólico" se refiere una enfermedad diagnosticada como síndrome metabólico de acuerdo con el estándar de diagnóstico, por ejemplo, de la OMS, el NCEP, la IDF o el Committee for Diagnostic Standard of Metabolic Syndrome in Japan Atherosclerosis Society.

La expresión "agente terapéutico o profiláctico" incluye un agente usado para el tratamiento o prevención, y también un agente usado tanto para el tratamiento como la prevención de forma simultánea.

El agente terapéutico o profiláctico para la diabetes, la obesidad, la dislipidemia o el síndrome metabólico de la presente invención se caracteriza porque contiene un derivado de bencilamina representado por la Fórmula General (I):

[Fórmula 3]



en la que, R^1 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; R^2 representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; cada uno de R^3 y R^5 representa independientemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En los derivados de bencilamina representados por la Fórmula General (I), los ejemplos de los grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono de R^1 , R^2 , R^3 y R^5 incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo y hexilo.

Los ejemplos de los grupos haloalquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono de R^3 y R^5 incluyen, fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, diclorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y 2,2,2-tricloroetilo.

Los ejemplos de los grupos alcoxi que tienen de 1 a 6 átomos de carbono de R^3 , R^4 y R^5 incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y terc-butoxi.

Los ejemplos de los átomos de halógeno de R^3 y R^5 incluyen cloro, bromo y yodo.

A continuación se muestran ejemplos favorables típicos de R^1 a R^5 . Sin embargo, estos grupos son únicamente ejemplos típicos.

R¹ es preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo o terc-butilo, más preferiblemente metilo o isopropilo, y aún más preferiblemente metilo.

R² es preferiblemente metilo, etilo, propilo o isopropilo, más preferiblemente, metilo, etilo o propilo, y aún más preferiblemente metilo.

Cada uno de R³ y R⁵ es independientemente, preferiblemente metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o cloro, más preferiblemente metilo, trifluorometilo, metoxi o cloro, y R³ y R⁵ son aún más preferiblemente simultáneamente metilo, trifluorometilo, metoxi o cloro.

10

R⁴ es preferiblemente un átomo de hidrógeno, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi, más preferiblemente un átomo de hidrógeno, metoxi o etoxi, y aún más preferiblemente un átomo de hidrógeno o metoxi.

15 El derivado de bencilamina representado por la Fórmula General (I) tiene dos átomos de carbono asimétricos, de manera que los isómeros ópticos y diastereómeros que se basan en los mismos existan. La presente invención también incluye estos isómeros individuales o un racemato o una mezcla diastereomérica de los mismos.

Los ejemplos de las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables del derivado de bencilamina representado por la Fórmula General (I) incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como sal del ácido clorhídrico, sal del ácido sulfúrico, sal del ácido nítrico, sal del ácido bromhídrico, sal del ácido yodhídrico y sal del ácido fosfórico; sales de ácidos carboxílicos orgánicos, tales como sal del ácido acético, sal del ácido láctico, sal del ácido cítrico, sal del ácido oxálico, sal del ácido glutárico, sal del ácido málico, sal del ácido tartárico, sal del ácido fumárico, sal del ácido mandélico, sal del ácido maleico, sal del ácido benzoico y sal del ácido ftálico; sales de ácidos sulfónicos orgánicos, tales como sal del ácido metanosulfónico, sal del ácido etanosulfónico, sal del ácido bencenosulfónico, sal del ácido p-toluenosulfónico y sal del ácido canforsulfónico. Las más favorables entre ellas son sal del ácido clorhídrico, sal del ácido bromhídrico, sal del ácido fosfórico, sal del ácido tartárico y sal del ácido metanosulfónico; y son aún más favorables sal del ácido clorhídrico, sal del ácido tartárico y sal del ácido metanosulfónico.

30 Los ejemplos preferibles típicos de los derivados de bencilamina representados por la Fórmula General (I) se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

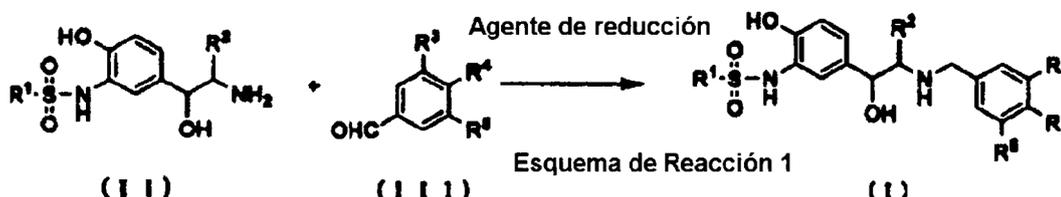
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Me	Me	Me	H	Me
Me	Me	Me	H	CF ₃
Me	Me	Me	H	OMe
Me	Me	Me	H	Cl
Me	Me	Me	OMe	Me
Me	Me	Me	OMe	CF ₃
Me	Me	Me	OMe	OMe
Me	Me	Me	OMe	Cl
Me	Me	CF ₃	H	CF ₃
Me	Me	CF ₃	H	OMe
Me	Me	CF ₃	H	Cl
Me	Me	CF ₃	OMe	CF ₃
Me	Me	CF ₃	OMe	OMe
Me	Me	CF ₃	OMe	Cl
Me	Me	OMe	H	OMe
Me	Me	OMe	H	Cl
Me	Me	OMe	OMe	OMe
Me	Me	OMe	OMe	Cl
Me	Me	Cl	H	Cl
Me	Me	Cl	OMe	Cl

35 Los derivados de bencilamina de la presente invención, representados por la Fórmula General (I) pueden producirse mediante un procedimiento adecuado a las características de los mismos, tales como una estructura básica y los tipos de los grupos de sustituyentes. Los materiales de partida y reactivos usados para la producción de estos compuestos generalmente están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse mediante un procedimiento conocido por los expertos en la técnica, de acuerdo con un procedimiento descrito en la bibliografía de referencia, tal como Peter y col., "Organic Reaction", Wiley & Sons o Fieser, "Fieser and Fieser's Reagent for Organic synthesis", Wiley & Sons y similares.

40

Un ejemplo típico del procedimiento de producción de los derivados de bencilamina de la presente invención, representados por la Fórmula General (I) es el que se muestra en el Esquema 1.

[Fórmula 4]



[en la que, R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son los mismos que los que se han definido anteriormente].

Concretamente, el derivado de bencilamina representado por la Fórmula General (I) puede obtenerse usando un procedimiento conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante alquilación reductora de un derivado de amina representado por la Fórmula General (II) con un derivado de benzaldehído representado por la Fórmula General (III).

Los disolventes que pueden usarse incluyen disolventes apróticos polares, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida y dimetilsulfóxido (DMSO); disolventes de éter, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), dimetoxietano (DME) y dioxano; disolventes de hidrocarburos, tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol y propanol; o los disolventes mixtos de los mismos. Normalmente, el uso de un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol, en particular metanol, da resultados favorables. El derivado de benzaldehído (III) puede usarse en una cantidad de 0,5 a 20 equivalentes con respecto al derivado de amina (II), pero la proporción usada normalmente es de 0,5 a 10 equivalentes, preferiblemente de 0,5 a 3 equivalentes.

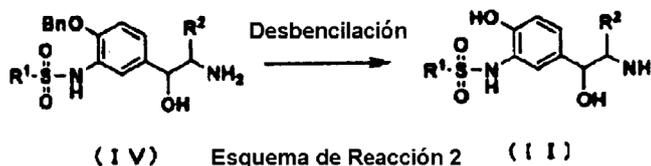
Los agentes reductores que pueden usarse incluyen borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, complejo de borano-piridina y similares, y, en particular, se usan de forma favorable cianoborohidruro sódico y un complejo de borano-piridina. El agente reductor puede usarse en una cantidad de 0,5 a 50 equivalentes con respecto al derivado de amina (II), pero la proporción usada es normalmente de 1 a 20 equivalentes, preferiblemente de 1 a 10 equivalentes.

Una temperatura de la reacción de normalmente -40 a 150 °C, preferiblemente de -30 a 80 °C, da resultados satisfactorios. El tiempo de reacción selecciona apropiadamente de acuerdo con las condiciones, tales como la temperatura de la reacción, pero normalmente un tiempo de reacción de 30 minutos a 10 horas da resultados satisfactorios. La concentración del derivado de amina (II) en la mezcla de reacción no se limita particularmente, pero es normalmente, preferiblemente de 0,001 a 1 mol/l.

Es posible convertir el derivado de bencilamina (I) obtenido de esta manera en su sal de adición de ácidos añadiendo un ácido a la solución del mismo en un disolvente adecuado. Los disolventes que pueden usarse incluyen disolventes halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano; disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol y propanol; disolventes de éter, tales como dioxano y éter dietílico, o los disolventes mixtos de los mismos. Normalmente, el uso de un disolvente alcohólico o de éter, en particular metanol, propanol o dioxano, da resultados favorables. La cantidad del ácido añadido no se limita particularmente, pero la proporción está dentro del intervalo de 1 a 30 equivalentes con respecto al derivado de bencilamina (I), y normalmente, una proporción de 1 a 10 equivalentes, preferiblemente de 1 a 5 equivalentes, da resultados satisfactorios.

El derivado de amina representado por la Fórmula General (II), que se usa como el material de partida en el Esquema 1, puede obtenerse, por ejemplo, por desbencilación que es un procedimiento conocido por los expertos en la técnica de la amina representada por la Fórmula General (IV), que puede sintetizarse por el procedimiento descrito en el documento WO 2005/040093, como se muestra en el Esquema 2. La desbencilación se realiza generalmente por hidrogenólisis en presencia de un catalizador metálico.

[Fórmula 5]



[en la que, R^1 y R^2 son los mismos que los que se han definido anteriormente, y Bn representa un grupo bencilo].

El uso de un disolvente alcohólico, tal como metanol, etanol o propanol como el disolvente de reacción da resultados favorables. Como alternativa, puede usarse un disolvente de éter, tal como tetrahidrofurano (THF), dimetoxietano (DME) o dioxano tal cual, pero el uso de una mezcla con un disolvente alcohólico, tal como metanol o etanol da resultados favorables. Los catalizadores usados comúnmente en la reacción de hidrogenación, tales como óxido de platino, hidróxido de paladio y paladio-carbono, pueden usarse como el catalizador metálico anterior, pero se usan favorablemente hidróxido de paladio y paladio-carbono. El catalizador de metal puede usarse en una cantidad de 0,001 a 50 equivalentes con respecto a la amina (IV), pero la proporción usada es normalmente de 0,05 a 20 equivalentes, preferiblemente de 0,1 a 5 equivalentes. La reacción puede realizarse a una temperatura de la reacción de -30 a 80 °C, preferiblemente de 10 a 50 °C, y a una presión de hidrógeno de 1 a 100 atmósferas, preferiblemente de 1 a 30 atmósferas, pero normalmente, la combinación de la temperatura ambiente y una presión normal da resultados favorables. El tiempo de reacción se selecciona de forma apropiada de acuerdo con la condición de la reacción, pero normalmente, un tiempo de reacción de 30 minutos a 48 horas da resultados favorables. La concentración del sustrato (IV) en la mezcla de reacción no se limita particularmente, pero normalmente es preferiblemente de 0,001 a 1 mol/l.

La eficacia del tratamiento para la diabetes, la obesidad, la dislipidemia o el síndrome metabólico con el derivado de bencilamina representado por la Fórmula General (I) o la sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable puede determinarse usando animales normales y del modelo de enfermedad, tales como ratones, ratas, perros y monos (por ejemplo, los animales del modelo de diabetes/obesidad descritos en Takeuchi y col., "Folia Pharmacologica Japonica", 2006, 128, pág. 37-41 y ratones del modelo de diabetes/obesidad descritos en Winzell M.S. y col., Diabetes, 2004, 53, pág. S215-S219). El hecho de que la preocupación sobre las reacciones adversas al sistema cardiovascular causadas posiblemente por el derivado de bencilamina representado por la Fórmula General (I), la sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable, es muy limitado puede confirmarse, por ejemplo, por el procedimiento descrito en Salgado y col., Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2007, 292, pág. 593-600, mediante el examen de las funciones de los órganos cardiovasculares de animales pequeños en el estado despiertos, aunque el procedimiento de ensayo no se limita a los mismos.

La eficacia en el tratamiento de la diabetes con el derivado de bencilamina representado por la Fórmula General (I), o la sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable, puede determinarse, por ejemplo, en base a los síntomas clínicos (por ejemplo, azúcar en sangre o concentración de glucosa en plasma), los resultados de las pruebas relacionadas con la diabetes (por ejemplo, hemoglobina glicada en sangre A1c: HbA1C) o azúcar en sangre en prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) después de dos horas. Específicamente, en comparación con individuos a los que el derivado de bencilamina representado por la Fórmula General (I) o la sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable no se les administra, los individuos que tienen el compuesto administrado probablemente tienen acciones ventajosas, tales como descenso o mejora del azúcar en sangre o la concentración de glucosa en plasma, descenso de HbA1C glicada en sangre y descenso del azúcar en sangre en OGTT después de dos horas. El azúcar en sangre y la concentración de glucosa en plasma pueden determinarse usando un analizador de azúcar en sangre simple, que determina el azúcar en sangre, usando una reacción de glucosa oxidasa, en base al principio de detección de la absorbancia en el procedimiento colorimétrico o la determinación electroquímica cuantitativa (método de detector de glucosa).

La eficacia del derivado de bencilamina representado por la Fórmula General (I) o la sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable en el tratamiento de las enfermedades con "resistencia a la insulina" puede determinarse usando, como indicador, la tasa de utilización de la glucosa o la tasa de inyección de la glucosa de los individuos cuando se inyecta insulina en la prueba de clampeo de glucosa. La prueba de tolerancia a la insulina (ITT) se usa generalmente como un procedimiento sencillo y conveniente para la evaluación del estado de la resistencia a la insulina de los individuos, y específicamente, se evalúa la sensibilidad a la insulina usando el cambio del azúcar en sangre con carga de insulina como indicador (Tanaka y col., Proc. Natl. Acad. Sci, 2003, 100, pág. 15924-15929). Por lo tanto, en comparación con individuos a los que no se les administra el derivado de bencilamina representado por la Fórmula General (I) o la sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable, aquellos con el compuesto administrado se alivian posiblemente del estado cuando la acción reductora de azúcar en sangre por insulina se deteriora. De esta manera, es posible hacer que la acción reductora de azúcar en sangre inherente a la insulina se exprese lo suficiente.

La eficacia del derivado de bencilamina representado por la Fórmula General (I), o la sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable, en el tratamiento de la dislipidemia puede evaluarse usando el nivel de triglicéridos en plasma de los individuos como un indicador. Por lo tanto, en comparación con individuos a los que no se les ha administrado el derivado de bencilamina representado por la Fórmula General (I), o la sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable, aquellos con el compuesto administrado tienen probablemente la ventaja de reducir los triglicéridos en sangre. Los triglicéridos pueden determinarse usando un kit de medición del procedimiento colorimétrico usando una reacción enzimática disponible en el mercado.

La eficacia del derivado de bencilamina representado por la Fórmula General (I), o la sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable en el tratamiento de la obesidad puede evaluarse usando el peso corporal, la circunferencia abdominal, el índice de masa corporal (IMC) o el nivel de grasa interna de los individuos como indicador. Por lo tanto, en comparación con individuos a los que no se les administró el derivado de bencilamina representado por la Fórmula General (I), o la sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable, aquellos con el compuesto administrado tienen probablemente menor peso corporal, circunferencia abdominal, índice de masa corporal (IMC) o menor nivel de grasa interna de los individuos.

Además, el fármaco que contiene el derivado de bencilamina representado por la Fórmula General (I), o la sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable, es eficaz no solo para el ser humano, sino también para mamíferos distintos de los seres humanos, tales como un ratón, una rata, un hámster, un conejo, un gato, un perro, una vaca, una oveja y un mono.

Cuando el derivado de bencilamina representado por la Fórmula General (I), o la sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable, se usa clínicamente como un agente terapéutico o profiláctico para la diabetes, la obesidad, la dislipidemia o el síndrome metabólico, el fármaco puede ser la base libre o la propia sal de adición de ácidos o una mezcla de los mismos con los aditivos adecuados, tales como diluyentes, estabilizantes, conservantes, tampones, agentes solubilizantes, emulsionantes, diluyentes y agentes isotónicos. Los ejemplos de las formas de administración incluyen preparaciones orales, tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y jarabes; las preparaciones parenterales, tales como inyecciones, supositorios y soluciones; y las preparaciones de administración local, tales como pomadas, cremas y parches.

El agente terapéutico o profiláctico para la diabetes, la obesidad, la dislipidemia o el síndrome metabólico de acuerdo con la invención contiene de forma deseable el ingrediente activo en una cantidad del 0,00001 al 90% en peso, más preferiblemente del 0,0001 al 70% en peso. La cantidad del mismo se selecciona apropiadamente de acuerdo con el síntoma, la edad, el peso corporal y el método de administración, pero el agente terapéutico o profiláctico puede administrarse a un adulto como el ingrediente activo en una cantidad de 0,1 µg a 1 g por día en el caso de inyección, de 1 µg a 10 g en el caso de una preparación oral, y de 1 µg a 10 g en el caso de un parche, y puede administrarse todo de una sola vez o varias veces al día en porciones.

El derivado de bencilamina representado por la Fórmula General (I), o la sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable, puede usarse junto con otros fármacos para la diabetes, fármacos para el tratamiento de enfermedades con "resistencia a la insulina", fármacos anti-obesidad, fármacos anti-dislipidemia, y fármacos para el síndrome metabólico (en lo sucesivo en este documento, denominados como fármacos de combinación). El tiempo de administración del derivado de bencilamina representado por la Fórmula General (I), o la sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable, y el fármaco de combinación no se limita particularmente, y estos fármacos puede administrarse a un paciente de forma simultánea o separada con una diferencia de tiempo. La cantidad del fármaco de combinación administrada puede seleccionarse apropiadamente de acuerdo con la aplicación usada clínicamente. La proporción de mezcla del derivado de bencilamina representado por la Fórmula General (I), o la sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable, con respecto al fármaco de combinación puede seleccionarse apropiadamente de acuerdo con el paciente al que se le va a administrar, la vía de administración, el síntoma, la combinación y otros.

Los ejemplos de los fármacos de combinación usados entonces incluyen preparaciones de insulina (preparaciones de insulina de actuación ultrarrápida, preparaciones de insulina de actuación rápida, preparaciones de insulina mixtas, preparaciones de insulina intermedias, preparaciones de insulina de actuación prolongada, una preparación de insulina soluble de actuación prolongada, una preparación de insulina transpulmonar, una preparación de insulina oral, etc.), fármacos que mejoran la resistencia a la insulina (pioglitazona, rosiglitazona, netoglitazon, farglitazar, rivoglitazona, balaglitazona, etc.), inhibidores de α -glucosidasa (acarbose, voglibosa, miglitol, emiglitato, etc.), biguanidas (metformina, buformina, etc.), sulfonil ureas (tolbutamida, acetohexamida, clorpropamida, tolazamida, gliclopiramida, glibuzol, glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, etc.), estimulaciones de la secreción de insulina de actuación rápida (nateglinida, repaglinida, mitiglinida, etc.), agonistas de GLP-1 (exenatida, liraglutida, etc.), agonistas de amilina (pramlintida, etc.), inhibidores de DPP-IV (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, alogliptina, denagliptina, etc.), agonistas del adrenoreceptor β 3 (Solabegron, KRP-204, YM-178, etc.), inhibidores de fructosa-1,6-bisfosfatasa (MB-6322, MB-07803, etc.), inhibidores de SGLT (transportador de la glucosa renal dependiente del sodio) (sergliflozina, AVE-2268, GSK-189075, TS-033, KGA-2727, SAR-7226, etc.), inhibidores de 11P-HSD1 (BVT-3498, AMG-221, INCB-13739, INCB-20817, etc.), inhibidores de PTP-1B (proteína tirosina fosfatasa-1B) (ISIS-113715, JTT-551, etc.), inhibidores de GSK3 β (glucógeno sintasa cinasa 3 β) (SAR-502250, etc.), antagonistas del glucagón (BAY-27-9955, NN-2501, etc.), inhibidores de glucógeno fosforilasa (Isofagomina, PSN-357, etc.), inhibidores de CPT1 (carnitina palmitoiltransferasa 1) (teglicar, etc.), antagonistas de glucocorticoides (mifepristona, KB-3305, etc.), inhibidores de HMG-CoA reductasa (pravastatina, simvastatina, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, etc.), resinas de intercambio aniónico (colestiramina, colestimida, etc.), fibrates (clofibrato, clinofibrato, bezafibrato, fenofibrato, etc.), fármacos basados en ácido nicotínico (nicotinato de tocoferol, CB1 (cannabinoide 1) antagonistas, rimonabant, surinabant, MK-0364, AVE-1625, etc.), inhibidores de

lipasa (orlistat, etc.) e inhibidores del apetito central (mazindol, fenfluramina, dexfenfluramina, sibutramina, fentermina, etc.).

Ejemplos

5

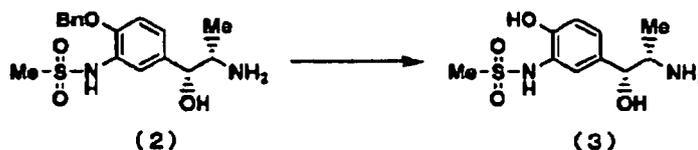
En lo sucesivo en este documento, la presente invención se describirá específicamente con referencia a los Ejemplos.

(Ejemplo Comparativo 1)

10

N-(5-((1R,2S)-2-Amino-1-hidroxiopropil)-2-hidroxifenil)metanosulfonamida (3)

[Fórmula 6]



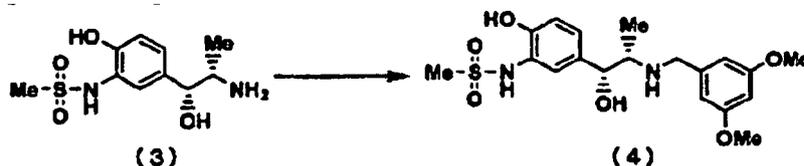
15 Se añadió paladio al 10%/carbono (60 mg) a una solución de metanol (6 ml) de un derivado de amina (2) (195 mg, 0,556 mmol) preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo Comparativo 1 del documento WO2005/040093, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se filtró, y después el filtrado se concentró para dar una amina deseada (3) en forma de un sólido de color pardo (153 mg). La amina deseada (3) se usó en la siguiente etapa sin purificación.

20 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 4,85 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

(Ejemplo 1)

25 N-(5-((1R,2S)-2-(3,5-Dimetoxibencilamino)-1-hidroxiopropil)-2-hidroxifenil)metanosulfonamida (4)

[Fórmula 7]



Se añadió un complejo de borano-piridina (445 μl , 4,18 mmol) a una solución de metanol (10 ml) de una amina (3) (363 mg, 1,39 mmol) y 3,5-dimetoxibenzaldehído (301 mg, 1,81 mmol), y la mezcla se agitó durante dos horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajo después de la adición del agua con un disolvente mixto (acetato de etilo:metanol = 10:1), y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó y se concentró, y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de la amina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol = 7:1), para dar una amina deseada (4) en forma de un sólido de color amarillo pálido (329 mg, rendimiento: 57%).

35 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,83 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,61 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 6H), 4,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,34 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H)

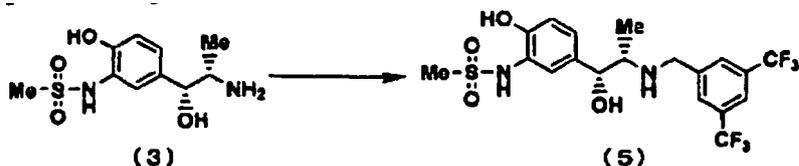
40 Se añadió una solución 4 N de cloruro ácido y dioxano (0,04 ml) a la solución de dioxano (1 ml) de la amina obtenida (4) (47 mg, 0,11 mmol), y la mezcla se liofilizó para dar la sal del ácido clorhídrico de la amina (4) en forma de un sólido de color blanco (27 mg, rendimiento: 55%).

45 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1,00 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,76 (s, 6H), 4,18 (m, 2H), 5,13 (a, 1H), 6,03 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,51 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,10 (a, 1H), 9,19 (a, 1H), 10,00 (s, 1H)

(Ejemplo 2)

N-(5-((1R,2S)-2-(3,5-Bis(trifluorometil)bencilamino)-1-hidroxiopropil)-2-hidroxifenil)metanosulfonamida (5)

[Fórmula 8]



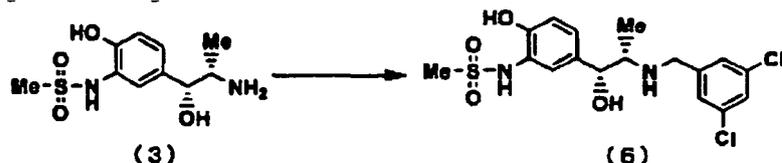
Se añadió un complejo de borano-piridina (130 μ l, 1,24 mmol) a una solución de metanol (4 ml) de una amina (3) (107 mg, 0,41 mmol), 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído (90 μ l, 0,54 mmol) a 40 °C y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajo después de la adición del agua con un disolvente mixto (acetato de etilo:metanol = 10:1), y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó y se concentró, y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de la amina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol = 7:1), para dar una amina deseada (5) en forma de un sólido de color blanco (132 mg, rendimiento: 66%).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 3,87 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,89 (s a, 2H)

(Ejemplo 3)

15 N-(5-((1R,2S)-2-(3,5-Diclorobencilamino)-1-hidroxiopropil)-2-hidroxifenil)metanosulfonamida (6)

[Fórmula 9]



20 Se añadió un complejo de borano-piridina (130 μ l, 1,21 mmol) a una solución de metanol (4 ml) de una amina (3) (105 mg, 0,40 mmol) y 3,5-diclorobenzaldehído (95 mg, 0,52 mmol) a 40 °C y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajo después de la adición del agua con un disolvente mixto (acetato de etilo:metanol = 10:1), y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó y se concentró, y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de la amina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol = 7:1), para dar una amina deseada (6) en forma de un sólido de color blanco (76 mg, rendimiento del 45%).

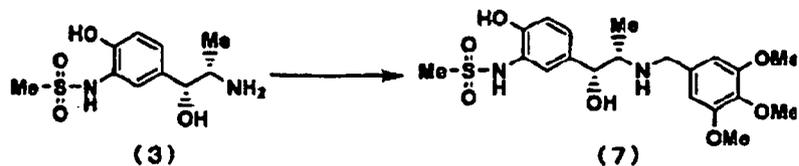
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,67 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H)

30

(Ejemplo 4)

N-(2-Hidroxi-5-((1R,2S)-1-hidroxi-2-(3,4,5-trimetoxibencilamino)propil)fenil)metanosulfonamida (7)

35 [Fórmula 10]



Se añadió un complejo de borano-piridina (135 μ l, 1,28 mmol) a una solución de metanol (4 ml) de una amina (3) (111 mg, 0,43 mmol) y 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (111 mg, 0,55 mmol) a 40 °C y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajo después de la adición del agua con un disolvente mixto (acetato de etilo:metanol = 10:1), y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó y se concentró, y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de la amina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol = 7:1), para dar una amina deseada (7) en forma de un sólido de color blanco (67 mg, rendimiento del 36%).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,61 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,73 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 6H), 4,46 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H)

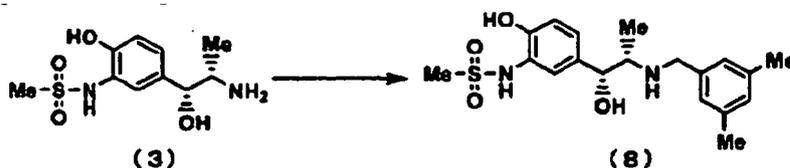
45

(Ejemplo 5)

N-5-((1R,2S)-2-(3,5-Dimetilbencilamino)-1-hidroxiopropil)-2-hidroxifenil)metanosulfonamida (8)

5

[Fórmula 11]



Se añadió un complejo de borano-piridina (160 μ l, 1,50 mmol) a una solución de metanol (5 ml) de una amina (3) (131 mg, 0,50 mmol) y 3,5-dimetilbenzaldehído (90 μ l, 0,65 mmol) a 40 $^{\circ}$ C y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajo después de la adición del agua con un disolvente mixto (acetato de etilo:metanol = 10:1), y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó y se concentró, y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de la amina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol = 7:1), para dar una amina deseada (8) en forma de un sólido de color blanco (62 mg, rendimiento del 33%).

10

1 H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,10 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,82 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 3,60 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,73 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,79 (s a, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (s a, 1H), 6,98 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H)

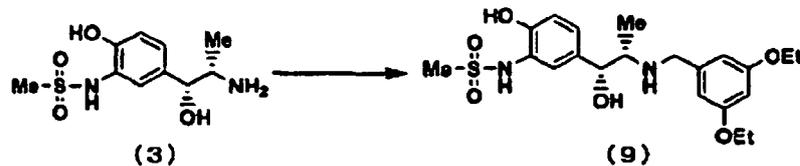
15

(Ejemplo 6)

20

N-5-((R,2S)-2-(3,5-Dietoxibencilamino)-1-hidroxiopropil)-2-hidroxifenil)metanosulfonamida (9)

[Fórmula 12]



25

Se añadió complejo de borano-piridina (155 μ l, 1,46 mmol) a una solución de metanol (3,3 ml) de una amina (3) (127 mg, 0,486 mmol) y 3,5-dietoxibenzaldehído (123 mg, 0,632 mmol) a 40 $^{\circ}$ C, y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajo después de la adición del agua con un disolvente mixto (acetato de etilo:metanol = 10:1), y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó y se concentró, y el producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna de la amina sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol = 7:1), para dar una amina deseada (9) en forma de un sólido de color amarillo (114 mg, rendimiento del 54%).

30

1 H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,39 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 2,88 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,63 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,99 (c, J = 7,1 Hz, 4H), 4,52 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,35 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 2,0, 8,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

35

(Ejemplo 7)

Evaluación de la actividad agonista para el adrenoceptor β humano

40

1. Procedimiento de ensayo

El ensayo se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía de Chaudhry and Granneman (J. Pharmacol Exp. Ther., 1994, 271, pág. 1253) o de Michel y col., (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 2004, 369, pág. 151). La actividad agonista del adrenoceptor β_3 humano se evaluó usando células SK-N-MC en presencia de un antagonista adrenoceptor-selectivo β_1 (CGP-20712A, 1 μ M). La actividad agonista de los adrenoceptores β_2 y β_1 humanos se evaluó usando células CHO-K1 en las que los receptores se expresan de forma estable. Se usó el kit de detección Alpha Screen cAMP (6760625, Perkin Elmer), que usa el cambio de la producción de cAMP como indicador, para la evaluación de la actividad agonista en todos los casos. Se cultivaron diversas células en matraces de cultivo, y las células se separaron y se recogieron mediante un tratamiento con EDTA/PBS en el día del ensayo, y se diluyeron con un tampón de estímulo (BSA al 0,1%, IBMX 500 μ M, HEPES 5 mM, HBSS, pH 7,4) hasta una concentración celular de 10.000 células/pocillo. Se añadió una solución convencional (cAMP) o una solución de compuesto del Ejemplo sobre una placa de 384 pocillos (Optiplat New, #6007290, Perkin

50

- Elmer) en una cantidad de 5 μ l para la concentración final (de 10^{-10} a 10^{-4} M) y después, se añadieron 5 μ l de perlasceptoras anti-cAMP o una solución mixta de perlas de células/aceptor anti-cAMP a la misma, y se dejó a la mezcla reaccionar a 37 °C en un lugar oscuro durante 30 minutos. Después de la reacción, se añadieron perlas donantes de cAMP biotinilado/estreptavidina preparadas en un tampón de lisis (BSA al 0,1%, Tween-20 al 0,3%, HEPES 5 mM, pH 7,4) en una cantidad de 15 μ l, y se dejó a la mezcla reaccionar a temperatura ambiente en un lugar oscuro durante 60 minutos, y las señales AlphaScreen (cps) de la mezcla se determinaron con Fusion α (Packard BioScience). En el análisis de los datos, la tasa de reacción del compuesto de cada Ejemplo se calculó en primer lugar, en base al 100% de la cantidad máxima de cAMP producida por isoproterenol, y el valor de pEC50 (logaritmo común negativo de la concentración de la reacción al 50% hacia isoproterenol) se calculó por regresión lineal.
- 10 Cuando la reacción del compuesto del Ejemplo no procedió a un grado del 50% en las concentraciones más altas, el resultado se expresó por n.d. (no detectado), y cuando la reacción del compuesto del Ejemplo no procedió a un grado del 50% en algunos de los ensayos, el promedio de los valores pEC50 que podía calcularse se usó como el valor de pEC50 del compuesto del Ejemplo.

15 2. Resultados

Todos los compuestos de los Ejemplos 1 a 5 se mostraron para activar el adrenoceptor β 3 humano (Tabla 3).

- Además, los compuestos de los Ejemplos 1 a 5 fueron todos superiores en selectividad con respecto al adrenoceptor β 3 y se consideró que tenían propiedades similares.

[Tabla 3]

Compuesto	β 3	β 2	β 1
Compuesto del Ejemplo 1	7,40	5,63	n.d.
Compuesto del Ejemplo 2	7,50	n.d.	n.d.
Compuesto del Ejemplo 3	7,66	5,97	n.d.
Compuesto del Ejemplo 4	7,48	n.d.	n.d.
Compuesto del Ejemplo 5	7,14	n.d.	n.d.
n.d.: no detectado a 10 μ M			

(Ejemplo 8)

25

Evaluación de la eficacia usando ratones del modelo de diabetes de tipo 2 (ratones KK/Ay)

1. Procedimiento de ensayo

- 30 Se adquirieron ratones macho KK/Ay de 5 semanas de edad (CLEA Japan, Inc.); se proporcionó un pienso para el crecimiento de CMF (Oriental Yeast) desde el día de la llegada; y se usaron ratones después de un crecimiento de 3 semanas o más. El compuesto del Ejemplo 1 se diluyó para dar 2 mg/ml, ya que se disuelve en una solución salina fisiológica, y la solución se administró por vía subcutánea en una cantidad de 5 ml/kg, by usando una jeringa desechable (Terumo) y una aguja de inyección de calibre 26G (Terumo). A los ratones se les administró una solución salina fisiológica en el grupo de vehículo. La solución se administró una vez al día desde el día de la primera administración (día 0) hasta el día 13, y la vena de la cola se cortó con un cuchillo (escalpelo desechable, FEATHER), y el azúcar en sangre se determinó con un analizador de azúcar en sangre simplificado (MediSense Precision Xceed, Abotto Japan). El tratamiento estadístico de los datos individuales obtenidos se realizó mediante un ensayo de dos grupos (prueba t no pareada).

40

2. Resultados

- El compuesto del Ejemplo 1 redujo el azúcar en sangre estadísticamente de forma significativa, en comparación con el grupo de disolvente (Tabla 4). El resultado indica que el compuesto del Ejemplo 1 es eficaz contra la diabetes de tipo 2.

45

[Tabla 4]

Compuesto	Azúcar en sangre (mg/ml)
Vehículo	456 \pm 21
Compuesto del Ejemplo 1, 10 mg/kg	336 \pm 33**

**p<0,01 frente a grupos de administración del vehículo (prueba t no pareada)

(Ejemplo 9)

Evaluación de la eficacia usando ratones del modelo de diabetes/obesidad (ratones DIO)

1. Procedimiento de ensayo

5

Se adquirieron ratones C57BL/6J que crecieron con pienso sólido que contenía un 60% de grasa (D12492, Research Diets) desde las 4 semanas de edad, (macho, Charles River Laboratories, Japón, 13 semanas de edad), y se usaron ratones de 16 semanas de edad que crecieron con D 12492 desde el día de la llegada. Se usaron ratones C57BL/6J de 16 semanas de edad que crecieron con alimento normal desde el día de la llegada en el grupo normal.

10 El compuesto del Ejemplo 1 se diluyó para dar 2 mg/ml o 0,6 mg/ml, ya que se disuelve en una solución salina fisiológica, y la solución se administró por vía subcutánea en una cantidad de 5 ml/kg, usando una jeringa desechable (Terumo) y una aguja de inyección de calibre 26G (Terumo). Se administró una solución salina fisiológica en el grupo de vehículo. La solución se administró una vez al día desde el día de la primera administración (día 0) hasta el día 26. El peso corporal se determinó el día 26; la vena de la cola se cortó con un
15 cuchillo (escalpelo desechable, FEATHER); y el azúcar en sangre se determinó con un analizador de azúcar en sangre simplificado (MediSense Precision Xceed, Abotto Japan).

La sangre se recogió (aproximadamente 70 µl) del mismo sitio usando un capilar tratado con heparina (Hematokrit Kapilaren, 75 µl, HIRSCMANN LABORGERATE), y la sangre recogida se centrifugó (12.000 rpm, 7 min, 4 °C) en
20 una centrífuga para hematocrito (KUBOTA3100, Kubota Corp.), y el plasma se almacenó, ya que se congeló en un tubo Eppendorf, hasta que se use para la medición de triglicéridos. La medición de triglicéridos se realizó usando Trigliceride E-Test Wako (Wako Pure Chemical Industries). Se añadieron 4 µl de la muestra a 250 µl del líquido colorante, después de la reacción a 37 °C durante 1 hora, y la absorbancia (595 nm) de la mezcla se determinó usando un lector de microplaca (Bio-Rad, Modelo 680). Por separado se realizó una prueba de intolerancia a
25 insulina (ITT) el día 27.

El ratón se dejó sin alimentar en una jaula de ayunas después de la administración del fármaco el día 26. La mañana del día de la ITT (día 27), el azúcar en sangre en ayunas se determinó mediante un procedimiento idéntico al que se usó para la medición del azúcar en sangre el día 26. El azúcar en sangre se midió una vez de nuevo la tarde del
30 mismo día; se administró por vía intraperitoneal una solución de insulina (0,3 unidades/5 ml/kg) inmediatamente después; y el azúcar en sangre se midió 30, 60, 120 y 180 minutos después de la administración de la insulina desde entonces. La solución de insulina se preparó diluyendo una solución de 100 unidades/ml (Humalin R injection, Eli Lilly) con una solución salina fisiológica que contenía BSA al 0,1% a una concentración de 0,06 unidades/ml.

35 El nivel de insulina se midió usando un kit de medición de insulina (Lebis Insulin Mouse U, Shibayagi). Finalmente, también se calculó el HOMA-IR a partir de los valores de azúcar en sangre en ayunas e insulina en ayunas. El peso de la grasa alrededor de los testículos del ratón también se determinó después de la medición de la ITT. El tratamiento estadístico de los datos individuales obtenidos se realizó mediante una prueba de dos grupos (prueba t no pareada) o una prueba de comparación múltiple (prueba paramétrica de Williams).

40

2. Resultados

(1) Eficacia en el tratamiento de la diabetes

45 El compuesto del Ejemplo 1 mostró un efecto reductor del azúcar en sangre significativo incluso en ratones DIO, que se sabe que son ratones del modelo de diabetes de tipo 2 sin gravedad (Tabla 5).

[Tabla 5]

Compuesto	Azúcar en sangre (mg/ml)
Ratón normal	
Vehículo	172 ± 7
Ratón DIO	
Vehículo	206 ± 6 ^{##}
Compuesto del Ejemplo 1, 3 mg/kg	177 ± 9*
Compuesto del Ejemplo 1, 10 mg/kg	168 ± 8*

^{##}p<0,01 frente a ratones normales en el grupo de administración de vehículo (prueba t no pareada),
*p<0,05 frente a ratones DIO en el grupo de administración de vehículo (prueba paramétrica de Williams)

(2) Eficacia en el tratamiento de la obesidad

Se observó una supresión significativa del aumento del peso corporal en los ratones del grupo administrado con el compuesto del Ejemplo 1 en comparación con los del grupo de vehículo. El peso de la grasa alrededor de los testículos del ratón, que se conoce como un parámetro de grasa interna, también disminuyó significativamente (Tabla 6). Los resultados anteriores indican que el compuesto del Ejemplo 1 es eficaz contra la obesidad.

[Tabla 6]

Compuesto	Aumento del peso corporal (g)	Peso de la grasa alrededor de los testículos del ratón (g)
Ratón normal		
Vehículo	0,0 ± 0,2	0,5 ± 0,1
Ratón DIO		
Vehículo	4,4 ± 0,6 ^{###}	2,6 ± 0,1 ^{###}
Compuesto del Ejemplo 1, 3 mg/kg	3,5 ± 0,6	2,6 ± 0,1 ^{###}
Compuesto del Ejemplo 1, 10 mg/kg	2,1 ± 0,5 ^{**}	2,3 ± 0,1 [*]

^{###}p<0,001 frente a ratones normales en el grupo de administración de vehículo (prueba t no pareada),

^{*}p<0,05 y ^{**}p<0,01 frente a ratones DIO en el grupo de administración de vehículo (prueba paramétrica de Williams)

10 (3) Prueba de tolerancia a la insulina (ITT)

El azúcar el sangre disminuyó estadísticamente de forma significativa en los ratones del grupo administrados con el compuesto del Ejemplo 1 en comparación con los del grupo de vehículo (Figura 1). Los resultados indican que el compuesto del Ejemplo 1 es eficaz para enfermedades con "resistencia a la insulina".

15

(4) Eficacia en el tratamiento de la dislipidemia

Los triglicéridos en plasma (TG) disminuyeron estadísticamente de forma significativa en los ratones del grupo administrado con el compuesto del Ejemplo 1 en comparación con los del grupo de vehículo (Tabla 7). Los resultados indican que el compuesto del Ejemplo 1 es eficaz para la dislipidemia.

20

[Tabla 7]

Ratón DIO	
Compuesto	Triglicéridos (mg/ml)
Vehículo	164 ± 14
Compuesto del Ejemplo 1, 3 mg/kg	162 ± 14
Compuesto del Ejemplo 1, 10 mg/kg	129 ± 9 [*]

^{*}p<0,05 frente al grupo de administración de vehículo (prueba paramétrica de Williams)

Como se ha descrito anteriormente, los Ejemplos 8 y 9 de la presente invención indican que los derivados de bencilamina representados por la Fórmula General (I), que se representa por el compuesto del Ejemplo 1, son eficaces terapéuticamente no sólo contra la diabetes, sino también contra la obesidad y la dislipidemia. El hecho de que adicionalmente tengan la acción de reducir el azúcar el sangre y los TG, y sean eficaces terapéuticamente contra la obesidad (tienen la acción de disminuir la grasa y el peso corporal) indican que también son eficaces terapéuticamente contra el síndrome metabólico.

30

(Ejemplo 10)

Evaluación del efecto sobre el sistema cardiovascular de una rata consciente

35 1. Procedimiento de ensayo

Se adquirieron tatas SD macho de 7 semanas de edad (Charles River Laboratories Japan Inc.) y se usaron cuando

tuvieron 8 semanas de edad. Las ratas se anestesiaron mediante la administración intraperitoneal de pentobarbital a 60 mg/kg; la región central de la espalda y la región femoral se cortaron; se insertó un tubo de polietileno (SP-31, Natsume Seisakusho Co., Ltd.) conectado a un tubo de poliuretano (BC-3,5P, American Access Technologies) desde la espalda a la región femoral, para colocar el tubo de polietileno en la arteria femoral. Después de suturar la
 5 región femoral, se suturó un tubo de acero inoxidable flexible que contenía el tubo de polietileno y se fijó a la piel de la espalda. Se cargó heparina de 100 IU a 200 IU/ml en el tubo de polietileno y el tubo de poliuretano para la prevención de la coagulación de la sangre. Después de la operación quirúrgica, las ratas se pusieron y se dejaron crecer de nuevo en una jaula de malla de alambre de 5 compartimentos. Las ratas despiertas se pusieron en una jaula de malla de alambre rodeada de una placa de espuma de poliestireno al día siguiente, un grifo de tres vías
 10 fijado al tubo de poliuretano en la espalda se conectó a un tubo para la medición de la presión sanguínea fijado a un Life Kit para controlar la presión sanguínea (DX-360, Nihon Kohden Corp.).

El ritmo cardiaco de las ratas se determinó enviando la onda del pulso obtenida en el amplificador de presión sanguínea (AP-641G, Nihon Kohden Corp.) fijado al Life Kit para controlar la presión sanguínea, a una unidad de
 15 medición del ritmo cardiaco instantáneo (AT-601T, Nihon Kohden Corp.). El ritmo cardiaco se registró en la cartulina en un multigrabador térmico (RIA-1300A, Nihon Kohden Corp.) usando un polígrafo (RM-6000, Nihon Kohden Corp.).

Después de confirmar que el ritmo cardiaco de la rata se había estabilizado, se administró una solución salina fisiológica (vehículo) con una aguja previamente conectada al tubo insertado por vía subcutánea en una cantidad de
 20 1 ml/kg a las ratas en el grupo de administración de vehículo, y se administró 1 mg/ml de solución salina fisiológica del compuesto del Ejemplo 1 en una cantidad de 1 ml/kg a las ratas del grupo administrado con el compuesto del Ejemplo 1. El tiempo de cada administración fue el momento de inicio del ensayo. Además, se administró 1 ml/kg de solución salina fisiológica a las ratas del grupo de administración de vehículo a un intervalo de 30 minutos desde el
 25 momento de inicio del ensayo, mientras que se administraron 3 mg/ml o 10 mg/ml de solución salina fisiológica del compuesto del Ejemplo 1 en una cantidad de 1 ml/kg a las ratas del grupo administrado con el compuesto del Ejemplo 1 a un intervalo de 30 minutos desde el momento de inicio del ensayo, y se controló el cambio del ritmo cardiaco después de la administración. En el análisis estadístico de los datos individuales obtenidos, el grupo de administración de vehículo y el grupo administrado con el compuesto del Ejemplo 1 se compararon en cada
 30 momento mediante un ensayo de dos grupos (prueba t no pareada).

2. Resultados

El compuesto del Ejemplo 1 no tuvo ninguna influencia sobre el ritmo cardiaco de las ratas, de forma análoga al
 35 vehículo (figura 2). Los resultados anteriores indican que existe una preocupación muy limitada sobre que el compuesto del Ejemplo 1 muestre cualquier influencia adversa sobre el ritmo cardiaco del sistema cardiovascular.

(Ejemplo 11)

40 Evaluación del efecto sobre el electrocardiograma de un perro anestesiado

1. Procedimiento de ensayo

Se usaron un macho beagle y una hembra beagle de 11 meses de edad en el ensayo. Un beagle se anestesió por
 45 administración intravenosa de tiopental sodio a 25 mg/kg, y se fijó en la posición dorsal con anestesia por la inhalación de isoflurano con gas de oxígeno-óxido nítrico (1:1). La respiración artificial se realizó con la condición de 20 ml/kg y 15 veces/minuto. En la medición del electrocardiograma, las derivaciones bipolares de las articulaciones (I, II y III) y las derivaciones unipolares aumentadas de las articulaciones (aVR, aVL y aVF) se registraron y el intervalo QT se determinó usando un analizador de electrocardiograma para animales (α 6000AX-D, Fukuda M-E
 50 Kogyo Co., Ltd.), ya que se colocaron electrodos de aguja en las cuatro articulaciones.

El valor QTc se calculó de acuerdo con la fórmula de Fridericia:

$$QTc = QT/\sqrt[3]{(R-R)}$$

55 Para observar arritmia en la forma de la onda del electrocardiograma durante el ensayo, el electrocardiograma de compresión se imprimió de la tarjeta de memoria por usando un analizador de electrocardiograma de largo plazo (sistema HS 1000, Fukuda M-E Kogyo Co., Ltd.). Las muestras del compuesto del Ejemplo 1 se prepararon disolviendo el compuesto en una solución salina fisiológica a concentraciones de 12 mg/ml, 4 mg/ml y 1,2 mg/ml.
 60 Después de confirmar la estabilización del electrocardiograma, la muestra se administró a través de una aguja (22G) colocada previamente en la vena subcutánea del antebrazo lateral, usando un inyector automático (bomba de infusión digital Harvard MODELO-22, HARVARD APPAPATUS) durante un periodo de 10 minutos.

En primer lugar, el vehículo (solución salina fisiológica) se administró en una cantidad de 0,5 ml/kg y entonces,

después de 35 minutos, se administraron 1,2 mg/ml de solución salina fisiológica del compuesto del Ejemplo 1 en una cantidad de 0,5 ml/kg. Además, se administraron 4 mg/ml o 12 mg/ml de solución salina fisiológica del compuesto del Ejemplo 1 en una cantidad de 0,5 ml/kg a un intervalo de 65 minutos después de la administración. El intervalo QT y el valor QTc se midieron, en cada administración anterior, 5 minutos antes de la administración inmediatamente antes del inicio de la administración, así como 5, 10, 15 y 30 minutos después del inicio de la administración. Por lo tanto, el valor medido 30 ó 60 minutos después del inicio de la administración previa corresponde al valor 5 minutos antes del inicio de la administración para la siguiente aplicación.

2. Resultados

10

El compuesto del Ejemplo 1 no provocó la prolongación del intervalo QT en ninguna aplicación y no se observó arritmia en la forma de la onda del electrocardiograma en ninguna aplicación (Tabla 8).

Tabla 8

Compuesto	Dosificación	Después de la administración (minuto)	Individual 1 (macho)		Individual 2 (hembra)		
			Intervalo QT	QTc	Intervalo QT	QTc	
Disolvente (solución salina)	0,5 ml/kg/10 min	-5	251	313	245	290	
		0	256	317	245	290	
		5	255	318	245	291	
		10	245	306	245	292	
		15	251	313	245	293	
		30	245	305	240	293	
Compuesto del Ejemplo 1	0,6 ml/kg/10 min	0	241	303	240	293	
		5	228	299	243	315	
		10	210	287	236	310	
		15	205	280	223	296	
		30	213	290	218	297	
		45	220	296	211	288	
	2 ml/kg/10 min	60	221	294	213	292	
		0	218	293	215	293	
		5	203	283	210	292	
		10	203	283	210	289	
		15	213	294	210	288	
		30	218	297	225	303	
	6 ml/kg/10 min	45	221	299	220	298	
		60	225	304	221	299	
		0	220	296	220	296	
		5	210	292	215	293	
		10	211	294	211	289	
		15	210	291	215	292	
			30	211	291	213	289
			45	235	320	226	303
			60	226	305	220	294

15

Como se ha descrito anteriormente, los resultados de los Ejemplos 10 y 11 de la presente invención sugieren que es bastante improbable que los derivados de bencilamina representados por la Fórmula General (I), que se representan por el compuesto del Ejemplo 1, provoquen reacciones adversas sobre el sistema circulatorio, tales como un aumento del ritmo cardíaco y la expansión de QT, que se relacionaron con los agonistas del adrenoceptor β_3 convencional.

20

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

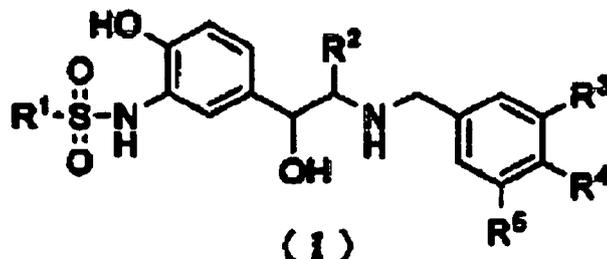
Los nuevos derivados de bencilamina o las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención pueden usarse en fármacos que los contienen como principio activo, en particular en agentes terapéuticos o profilácticos para la diabetes, la obesidad, la dislipidemia o el síndrome metabólico.

25

REIVINDICACIONES

1. Un agente terapéutico o profiláctico para su uso en el tratamiento o prevención de la diabetes, la obesidad, la dislipidemia o el síndrome metabólico, que comprende un derivado de bencilamina representado por la Fórmula General (I)

[Fórmula 1]



en la que, R¹ representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; R² representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; cada uno de R³ y R⁵ representa independientemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; y R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 15 2. El agente terapéutico o profiláctico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R¹ representa metilo, etilo, propilo, isopropilo o terc-butilo; y
R² representa metilo, etilo, propilo o isopropilo.

- 20 3. El agente terapéutico o profiláctico para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que:

cada uno de R³ y R⁵ representa independientemente metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o cloro; y
R⁴ representa hidrógeno, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

25

4. El agente terapéutico o profiláctico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

R² representa metilo;
cada uno de R³ y R⁵ representa independientemente metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi o cloro; y
R⁴ representa hidrógeno, metoxi, etoxi, propoxi o isopropoxi.

30

5. El agente terapéutico o profiláctico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

cada uno de R¹ y R² representa metilo;
cada uno de R³ y R⁵ representa independientemente metilo, trifluorometilo, metoxi o cloro; y
R⁴ representa hidrógeno o metoxi.

40

6. El agente terapéutico o profiláctico para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:

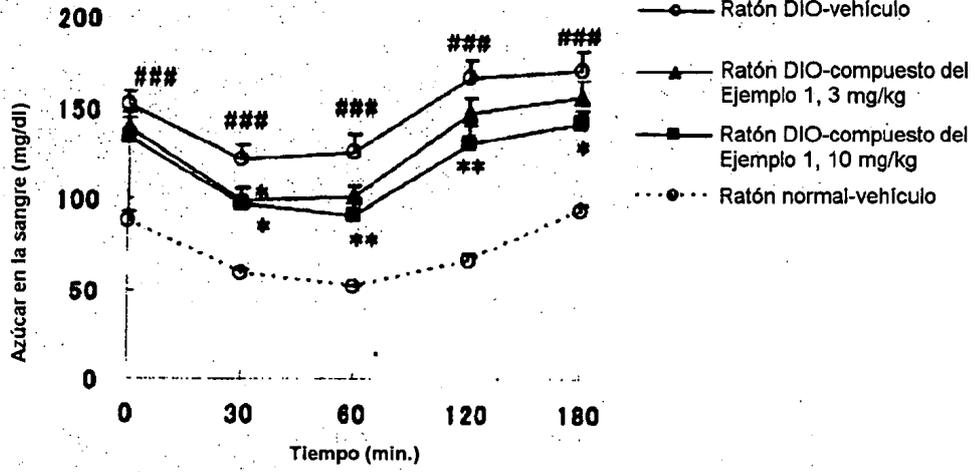
cada uno de R¹ y R² representa metilo;
cada uno de R³ y R⁵ representa simultáneamente metilo, trifluorometilo, metoxi o cloro; y
R⁴ representa hidrógeno.

45

7. Uso de un derivado de bencilamina representado por la Fórmula General (I) como se ha definido en la reivindicación 1, o la sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable, en la producción de un producto farmacéutico para el tratamiento o prevención de la diabetes, la obesidad, la dislipidemia o el síndrome metabólico.

50

[Figura 1]



[Figura 2]

