

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 408 172**

51 Int. Cl.:

C07D 213/65 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2007 E 07873379 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013 EP 2231603**

54 Título: **3-hidroxi piridinas sustituidas y composiciones farmacéuticas de las mismas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.06.2013

73 Titular/es:

**BIRYUKOV, DMITRI VALERIEVICH (33.3%)
DER. CHIRKOVO KIRISHSKI RAION
LENINGRADSKAYA OBL. 187100, RU;
POMYTKIN, IGOR ANATOLIEVICH (33.3%) y
POVAZHNYI, DMITRIY BORISOVICH (33.3%)**

72 Inventor/es:

**BIRYUKOV, DMITRI VALERIEVICH y
POMYTKIN, IGOR ANATOLIEVICH**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 408 172 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

3-hidroxipiridinas sustituidas y composiciones farmacéuticas de las mismas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos terapéuticos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos, a los compuestos para su uso como medicamentos y al uso de los compuestos para la fabricación de medicamentos específicos. Los nuevos compuestos son útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con la edad que van acompañados de una señalización disfuncional del receptor de insulina.

Antecedentes de la invención

15 Las 3-hidroxipiridinas son una clase de fármacos disponibles en el mercado. Las patentes del Reino Unido N° 2168992, 2168993, 2185826 y 2190404 divulgan la 2-etil-6-metil-3-hidroxipiridina útil para el tratamiento de artritis, isquemia, síndrome metabólico y aterosclerosis.

Debido a su propiedad hidrófila, la 2-etil-6-metil-3-hidroxipiridina tiene una limitada capacidad de transporte hacia los tejidos nerviosos y el cerebro. Por lo tanto, es deseable desarrollar nuevas 3-hidroxipiridinas que tengan una mayor lipofilia.

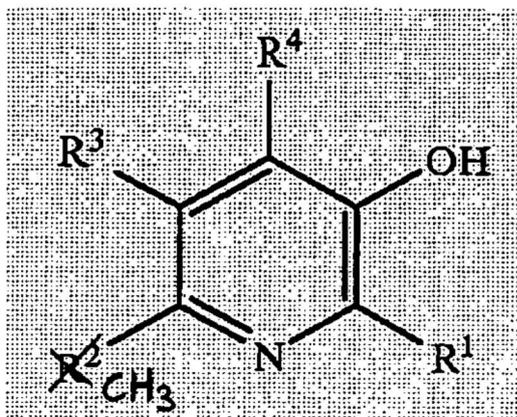
Es un objeto de la presente invención proporcionar nuevas 3-hidroxipiridinas sustituidas, o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, y composiciones farmacéuticas de las mismas.

25

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):

2



fórmula (I)

30

donde:

- 35 R^1 se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C_{2-8} ;
 R^3 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H y alquilo C_{1-8} ;
 R^4 se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-8} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición de ácido no tóxicas. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención se preparan mediante una reacción del compuesto de fórmula (I) con un ácido farmacéuticamente aceptable a través de métodos bien conocidos en la técnica. Dichas sales incluyen, pero sin limitación, sal de clorhidrato, bromhidrato, succinato, fumarato, malato y acetato. Preferentemente, la sal farmacéuticamente aceptable de la invención se selecciona de entre el grupo que consiste en sal de clorhidrato, sal de succinato, sal de fumarato, sal de *L*-malato, sal de cetoglutaratato y sal de citrato.

45

La expresión "alquilo C_{2-8} ", como se usa en la presente memoria en todas las apariciones, significa un radical de 2 a 8 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, a menos que la longitud de la cadena esté limitada, incluyendo, pero sin limitación, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *t*-butilo, pentilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo,

hexilo y octilo, y los isómeros alifáticos simples de los mismos.

La expresión "alquilo C₁₋₈", como se usa en la presente memoria en todas las apariciones, significa un radical de 1 a 8 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, a menos que la longitud de la cadena esté limitada, incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *t*-butilo, pentilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo y octilo, y los isómeros alifáticos simples de los mismos.

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen 2-etil-4,6-dimetil-3-hidroxipiridina, sal de ácido succínico (1:1) y 2-etil-4,5,6-trimetil-3-hidroxipiridina, sal de ácido succínico (1:1).

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se ha representado anteriormente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a uno o más diluyentes de carga sólidos o líquidos compatibles o sustancias encapsulantes que son adecuados para la administración a cualquier parte del cuerpo de un mamífero, preferentemente de un ser humano.

Las composiciones de la invención se preparan mediante métodos bien conocidos de la técnica de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptados, por ejemplo, según lo descrito en "Remington's Pharmaceutical Sciences", décimo séptima edición, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa., décimo octava edición (1990).

El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención, en forma de base libre o de sales con ácidos farmacéuticamente aceptables, o soluciones de los mismos, se pueden convertir en formas de dosificación adecuadas tales como composiciones para una administración por vía oral, rectal, transdérmica, parenteral, nasal o pulmonar de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptados. Dichas composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención comprenden los compuestos de acuerdo con la invención en asociación con materiales transportadores farmacéuticamente aceptables compatibles, o diluyentes, como es bien conocido en la técnica. Los vehículos pueden ser cualquier material inerte, orgánico o inorgánico, adecuado para su administración tal como: agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, celulosa microcristalina, almidón, glicolato de almidón de sodio, bifosfato de calcio, estearato de magnesio, talco y dióxido de silicio coloidal. Dichas composiciones también pueden contener otros agentes farmacéuticamente activos y aditivos convencionales tales como estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, agentes aromatizantes, tampones, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, antiadherentes y propulsores. El contenido de compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en el intervalo del 0,1 al 99%, preferentemente del 0,5 al 10% en peso de la composición.

Las composiciones de la invención se pueden preparar en una variedad de formas de dosificación unitaria. Dichas formas incluyen, pero sin limitación, inyecciones, gotas para los ojos, pulverizado, gel, pomada, comprimido, cápsula, formas de liberación lenta y polvo.

El compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención se puede administrar en cantidades terapéuticamente eficaces de cualquier forma adecuada. Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar en forma sólida o líquida tal como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, elixires, aerosoles, soluciones estériles, suspensiones o emulsiones.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un agente activo no tóxica, pero suficiente para proporcionar el efecto terapéutico deseado. Preferentemente, la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de fórmula (I) es de 1 a 500 mg por forma de dosificación unitaria de las composiciones de la presente invención. Más preferentemente, de 50 a 150 mg por forma de dosificación unitaria.

La dosis del compuesto específico de acuerdo con la invención variará dependiendo de su potencia, modo de administración, edad y peso del paciente, y gravedad de la afección que se vaya a tratar. Por ejemplo, el medicamento se puede administrar por vía oral una vez o dos veces al día, o con menos frecuencia o de forma intermitente.

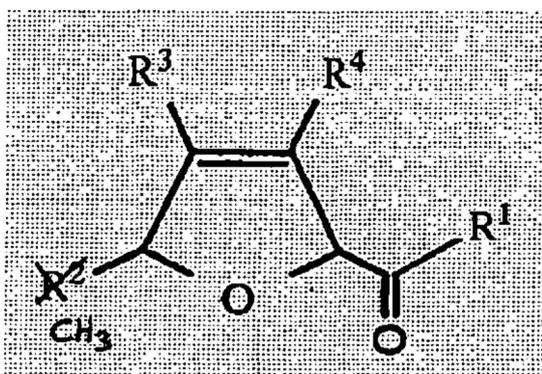
Los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la edad, incluyendo enfermedades metabólicas, enfermedades neurodegenerativas, trastornos inflamatorios y trastornos del SNC. Preferentemente, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles para el tratamiento de una enfermedad, afección o trastorno asociado con la acción deteriorada de la insulina que comprende la etapa de administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dicha enfermedad, afección o trastorno asociado con la acción deteriorada de la insulina se selecciona de entre el grupo que consiste en diabetes y sus complicaciones, diabetes de tipo 2, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos o glicerol, hiperlipidemia, obesidad,

hipertrigliceridemia, dislipidemia, Síndrome X, aterosclerosis, síndrome de ovario poliquístico, envejecimiento o síndrome metabólico.

5 Como se usa en la presente memoria, la expresión "tratamiento de una enfermedad" significa tratar, controlar, prevenir y/o reducir uno o más signos clínicos (es decir, síntomas) de la enfermedad en un mamífero en necesidad de ello.

10 Los ejemplos no exclusivos de los mamíferos de la invención incluyen seres humanos y animales de compañía tales como gatos y perros. Preferentemente, el mamífero es un ser humano.

Además, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I) como se ha representado anteriormente, que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II):



fórmula (II)

15 con amoníaco, donde

R¹ se selecciona de entre el grupo que consiste en alquilo C₂₋₈;

20 R³ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₈;

R⁴ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈.

25 Los compuestos de fórmula (II) de partida se podrían preparar mediante métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (II) se podrían preparar mediante la reacción de los furanos sustituido con alquilo ampliamente conocidos en la técnica con anhídridos de ácido carboxílico en presencia de un catalizador, preferentemente ácido fosfórico. La reacción para la preparación de 3-hidroxipiridinas a partir de 2-acilfuranos se conoce bien gracias a la publicación de P. Bosshard, C. H. Eugster, *Adv. Heterocycl. Chem.* 7, 377, 1966. En la realización preferida de la invención, esta etapa se lleva a cabo en etanol absoluto como disolvente para el gas de amoníaco. La reacción se lleva a cabo preferentemente en autoclave a alta temperatura, pero también se puede efectuar en otras condiciones. La sal farmacéuticamente aceptable final se obtiene mediante la reacción de la 3-hidroxipiridina resultante con ácido en medio anhidro.

35 Los siguientes ejemplos se presentan para demostrar la invención. Los ejemplos son solo ilustrativos, y no pretenden limitar de ningún modo el alcance de la invención.

Ejemplo 1

40 2-Etil-4,5,6-trimetil-3-hidroxipiridina, sal de ácido succínico (1:1)

(1) 2-Propionil-3,4,5-trimetilfuranos

45 Se vierte lentamente ácido fosfórico al 85% (0,05 mol) en una mezcla de 2,3,4-dimetilfuranos (0,3 mol, número de registro CAS [10599-57-2]) y anhídrido propiónico (78,1 g, 0,6 mol) calentada hasta 40 °C. Se calienta la mezcla de reacción hasta 60 °C durante 2 horas. Se deja que la temperatura llegue a la temperatura ambiente, luego se añaden 120 ml de agua, agitando durante 1 hora más. Se separa la fase orgánica y se trata con una solución saturada de carbonato de sodio, agitando durante 24 horas, para destruir el anhídrido y el ácido sin tratar. Tras ello, se extrae la solución con cloroformo (300 ml x 3), a continuación se secan las fases orgánicas combinadas con Na₂SO₄ y se evaporan, obteniéndose un residuo oleoso que se destila al vacío, recuperándose la fracción que tiene un punto de ebullición de 86-89 °C (0,6 mm). Se obtiene la cetona pura (25,1 g, 49%).

(2) 2-Etil-4,5,6-trimetil-3-hidroxipiridina

Se coloca en un autoclave una solución saturada de amoníaco en etanol absoluto (50 ml) obtenida a -20 °C, a continuación, se añade la cetona preparada anteriormente (0,36 mol) a la misma. Se calienta la mezcla de reacción hasta 170 °C durante 15 horas con agitación. Tras enfriar, se separa el etanol por evaporación a presión reducida, obteniéndose un residuo oleoso que se recoge en una solución de hidróxido de sodio 2 N (400 ml). Tras agitar y triturar a fondo, se extrae la solución alcalina con cloroformo (100 ml x 4), recuperándose la cetona sin reaccionar. Se neutralizan los licores alcalinos con ácido clorhídrico concentrado, separando la 2-etil-4,5,6-trimetil-3-hidroxipiridina. Se extraen los licores con cloroformo (200 ml x 8) y se lavan los extractos orgánicos con un poco de agua, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evaporan, dando más producto. Se combinan las dos fracciones sólidas y se tratan repetidamente con éter anhidro (250 ml x 6), separando el cloruro presente. En la solución de éter, durante la concentración, va cristalizando progresivamente la 2-etil-4,5,6-trimetil-3-hidroxipiridina (27 g, 61%); Rf: 0,39 (AcOEt).

(3) Producto del título

Se añade una solución saturada de ácido succínico (0,1 mol) en etanol anhidro a la solución de 2-etil-4,5,6-trimetil-3-hidroxipiridina (0,1 mol) en etanol anhidro. Se evapora el etanol y se recristaliza el producto en isopropanol-acetona para purificarlo. Análisis elemental para C₁₄H₂₁NO₅ (283,3): calc. %C: 59,35; H: 7,47; N: 4,94; encontrado. %C: 59,42; H: 7,52; N: 4,89. El análisis de RMN de ¹H confirma la estructura esperada.

Ejemplo 2

2-Etil-4,6-dimetil-3-hidroxipiridina, sal de ácido succínico (1:1)

(1) 2-Propionil-3,5-dimetilfurano

Se vierte lentamente ácido fosfórico al 85% (0,05 mol) en una mezcla de 2,4-dimetilfurano (0,3 mol, número de registro CAS [3710-43-8]) y anhídrido propiónico (78,1 g, 0,6 mol) calentada hasta 40 °C. Se calienta la mezcla de reacción hasta 60 °C durante 2 horas. Se deja que la temperatura llegue a la temperatura ambiente, luego se añaden 120 ml de agua, agitando durante 1 hora más. Se separa la fase orgánica y se trata con una solución saturada de carbonato de sodio, agitando durante 24 horas, para destruir el anhídrido y el ácido sin tratar. Tras ello, se extrae la solución con cloroformo (300 ml x 3), a continuación se secan las fases orgánicas combinadas con Na₂SO₄ y se evaporan, obteniéndose un residuo oleoso que se destila al vacío, recuperándose la fracción con un punto de ebullición a 71-75 °C (0,6 mm). Se obtiene la cetona pura (19,6 g, 41%).

(2) 2-Etil-4,6-dimetil-3-hidroxipiridina

Se coloca en un autoclave una solución saturada de amoníaco en etanol absoluto (50 ml), obtenida a -15 °C, a continuación, se añade la cetona preparada anteriormente (0,36 mol) a la misma. Se calienta la mezcla de reacción hasta 170 °C durante 15 horas con agitación. Tras enfriar, se separa el etanol por evaporación a presión reducida, obteniéndose un residuo oleoso que se recoge en una solución de hidróxido de sodio 2 N (400 ml). Tras agitar y triturar a fondo, se extrae la solución alcalina con cloroformo (100 ml x 4), recuperándose la cetona sin reaccionar. Se neutralizan los licores alcalinos con ácido clorhídrico concentrado, separando la 2-etil-4,6-dimetil-3-hidroxipiridina. Se extraen los licores con cloroformo (200 ml x 8) y se lavan los extractos orgánicos con un poco de agua, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evaporan, dando más producto. Se combinan las dos fracciones sólidas y se tratan repetidamente con éter anhidro (250 ml x 6), separando el cloruro presente. En la solución de éter, durante la concentración, va cristalizando progresivamente la 2-etil-4,6-dimetil-3-hidroxipiridina (29 g, 67%); Rf: 0,37 (AcOEt).

(3) Producto del título

Se añade una solución saturada de ácido succínico (0,1 mol) en etanol anhidro a la solución de 2-etil-4,6-dimetil-3-hidroxipiridina (0,1 mol) en etanol anhidro. Se evapora el etanol y se recristaliza el producto en isopropanol-acetona para purificarlo. Análisis elemental para C₁₃H₁₉NO₅ (269,3): calc. %C: 57,98; H: 7,11; N: 5,20; encontrado. %C: 57,92; H: 7,19; N: 5,12. El análisis de RMN de ¹H confirma la estructura esperada.

Ejemplo 3

Este ejemplo demuestra una formulación para inyección que comprende el compuesto de fórmula (I).

60

Ingrediente	Contenido
Compuesto de fórmula (I)	200 mg
Fosfato disódico USP/Ph Eur	q.s. hasta pH 5,5
Agua para inyecciones USP/Ph Eur	hasta 4,0 ml

Se disuelve el compuesto de fórmula (I) en agua para inyección hasta el volumen deseado, se añade fosfato disódico 0,4 M a pH 5,0. De esta manera, se prepara una solución con una concentración de compuesto de fórmula (I) del 5%. Se filtra la solución a través de un filtro de grado esterilizante (0,2 μm) y se envasa en ampollas.

5 Ejemplo 4

Este ejemplo demuestra la formulación para inyección que comprende 2-etil-4,6-dimetil-3-hidroxipiridina, sal de ácido succínico (1:1).

Ingrediente	Contenido
2-Etil-4,6-dimetil-3-hidroxipiridina, sal de ácido succínico (1:1) Fosfato disódico USP/Ph Eur Agua para inyecciones USP/Ph Eur	100 mg q.s. hasta pH 5,5 hasta 4,0 ml

10 Se disuelve 2-etil-4,6-dimetil-3-hidroxipiridina, sal de ácido succínico (1:1) en agua para inyección hasta el volumen deseado, se añade fosfato disódico 0,4 M a pH 5,0. De esta manera, se prepara una solución con una concentración de 2-etil-4,6-dimetil-3-hidroxipiridina, sal de ácido succínico (1:1) del 5%. Se filtra la solución a través de un filtro de grado esterilizante (0,2 μm) y se envasa en ampollas.

15 Ejemplo 5

Este ejemplo demuestra la formulación para inyección que comprende 2-etil-4,5,6-trimetil-3-hidroxipiridina, sal de ácido succínico (1:1).

20

Ingrediente	Contenido
2-Etil-4,5,6-trimetil-3-hidroxipiridina, sal de ácido succínico (1:1) Fosfato disódico USP/Ph Eur Agua para inyecciones USP/Ph Eur	100 mg q.s. hasta pH 5,5 hasta 4,0 ml

25 Se disuelve 2-etil-4,5,6-trimetil-3-hidroxipiridina, sal de ácido succínico (1:1) en agua para inyección hasta el volumen deseado, se añade fosfato disódico 0,4 M a pH 5,0. De esta manera, se prepara una solución con una concentración de 2-etil-4,5,6-trimetil-3-hidroxipiridina, sal de ácido succínico (1:1) del 5%. Se filtra la solución a través de un filtro de grado esterilizante (0,2 μm) y se envasa en ampollas.

Ejemplo 6

30 Este ejemplo demuestra la eficacia de los compuestos de la invención para aumentar la activación del receptor de la insulina.

35 Se trataron células humanas de hepatoma HepG2 con insulina 5 nM; 2-etil-4,5,6-trimetil-3-hidroxipiridina 50 μM , sal de ácido succínico (1:1); 2-etil-4,6-dimetil-3-hidroxipiridina, sal de ácido succínico (1:1) 50 μM ; o sus combinaciones durante 10 min en solución salina tamponada con fosfato que contenía glucosa 5 mM. Se evaluó la activación del receptor de la insulina en las células mediante la fosforilación de los residuos de tirosina 1162/1163 en la región del dominio quinasa del receptor con el kit de ELISA para el receptor de la insulina (pTyr1162/1163) PhosphoDetect™ (Calbiochem). En general se reconoce que la fosforilación aumenta la actividad del receptor hasta aproximadamente 200 veces en comparación con la ausencia de fosforilación. Los resultados se expresan como un porcentaje de la respuesta producida hacia la insulina 100 nM y se presenta en la Tabla 1 como la media \pm EEM (n = 8).

40

Tabla 1

Tratamiento	Fosforilación del receptor de la insulina, %
Control (Ninguno)	11 \pm 3
Insulina, 5 nM	24 \pm 8*
2-Etil-4,6-dimetil-3-hidroxipiridina, sal de ácido succínico (1:1), 50 μM	14 \pm 4
2-Etil-4,5,6-trimetil-3-hidroxipiridina, sal de ácido succínico (1:1), 50 μM	13 \pm 2
Insulina, 5 nM + 2-etil-4,6-dimetil-3-hidroxipiridina, sal de ácido succínico (1:1), 50 μM	56 \pm 7 [#]

Tratamiento	Fosforilación del receptor de la insulina, %
Insulina, 5 nM + 2-etil-4,5,6-trimetil-3-hidroxipiridina, sal de ácido succínico (1:1), 50 μ M	62 \pm 8 ^{*#}
*Difiere significativamente del control (P < 0,05). # Difiere significativamente de la insulina 5 nM (P < 0,05).	

La Tabla 1 demuestra que los compuestos de la invención aumentaron significativamente la activación del receptor de la insulina.

5

Ejemplo 7

Este ejemplo demuestra la eficacia de los compuestos de la invención para el tratamiento de la resistencia a la insulina, la dislipidemia y la diabetes.

10

Se inyectó estreptozotocina (Sigma, St. Louis, MO, EE.UU.) disuelta en tampón citrato (0,05 M, pH 5,5) en la vena de la cola de ratas Wistar albinas macho en una dosis de 35 mg por kg de peso corporal del animal para inducir la resistencia a la insulina descompensada. Tras la inyección de la estreptozotocina, se usaron las ratas con niveles de glucosa superiores a 14,0 mmol/l en el experimento de una semana. Las concentraciones de glucosa sérica en ayunas se determinaron mediante el método de glucosa oxidasa; las concentraciones de insulina en plasma se determinaron mediante un kit de radioinmunoanálisis de doble anticuerpo; y los triglicéridos en plasma se determinaron mediante métodos enzimáticos.

15

Se asignaron las ratas inducidas por estreptozotocina a tres grupos: ratas de control (n = 10) y ratas experimentales (n = 20). Las ratas de control recibieron inyecciones i.p. diarias de solución salina durante 7 días. Las ratas experimentales recibieron inyecciones i.p. diarias de 10 mg/kg de 2-etil-4,6-dimetil-3-hidroxipiridina, sal de ácido succínico (1:1); o 2-etil-4,5,6-trimetil-3-hidroxipiridina, sal de ácido succínico (1:1) durante 7 días. Los parámetros bioquímicos se determinaron justo antes de iniciarse el tratamiento y a los 14 días de su inicio.

20

Los resultados se presentan en la Tabla 2 como la media \pm EEM (n = 10).

25

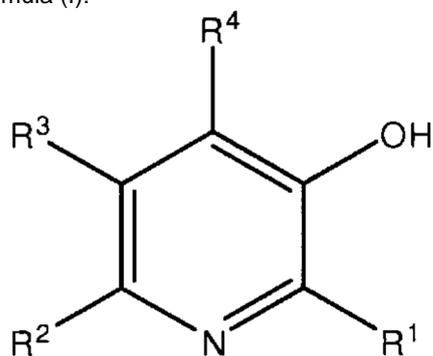
Tratamiento	Glucosa, mmol/l	
	Antes del tratamiento	Día 14
Control (n = 10)	15,3 \pm 2,9	13,7 \pm 1,2
2-Etil-4,6-dimetil-3-hidroxipiridina (n = 10)	15,9 \pm 2,1	8,5 \pm 1,3*
2-Etil-4,5,6-trimetil-3-hidroxipiridina (n = 10)	16,0 \pm 2,6	7,3 \pm 1,1*
	Insulina, ng/ml	
	Antes del tratamiento	Día 14
Control (n = 10)	10,8 \pm 1,4	10,3 \pm 1,7
2-Etil-4,6-dimetil-3-hidroxipiridina (n = 10)	11,2 \pm 1,7	2,9 \pm 0,4*
2-Etil-4,5,6-trimetil-3-hidroxipiridina (n = 10)	11,4 \pm 2,0	2,3 \pm 0,5*
	Triglicéridos, mmol/l	
	Antes del tratamiento	Día 14
Control (n = 10)	3,0 \pm 0,3	2,7 \pm 0,3
2-Etil-4,6-dimetil-3-hidroxipiridina (n = 10)	2,9 \pm 0,4	1,8 \pm 0,4*
2-Etil-4,5,6-trimetil-3-hidroxipiridina (n = 10)	3,1 \pm 0,2	1,6 \pm 0,3*
*Difiere significativamente del control (P < 0,05).		

La Tabla 2 demuestra que los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de la diabetes, la resistencia a la insulina y la hiperlipidemia.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



fórmula (I)

5

donde:

- R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo C₂₋₈;
 R² es alquilo C₁;
 R³ está seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₈;
 R⁴ está seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈;

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde la sal farmacéuticamente aceptable está seleccionada de entre el grupo que consiste en sal de clorhidrato, sal de succinato, sal de fumarato, sal de L-malato, sal de cetoglutarato y sal de citrato.

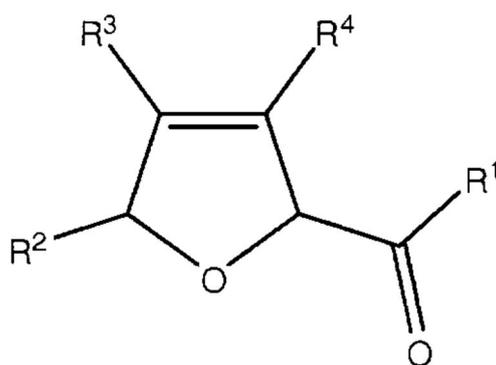
20

3. El compuesto de la reivindicación 1, que es 2-etil-4,6-dimetil-3-hidroxipiridina, ácido succínico (1:1), o 2-etil-4,5,6-trimetil-3-hidroxipiridina, ácido succínico (1:1).

4. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) según lo descrito en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

5. Un proceso para la preparación del compuesto de fórmula (I) según lo descrito en la reivindicación 1, que comprende la etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II):



fórmula (II)

30 con amoníaco, donde

- R¹ está seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo C₂₋₈;
 R² es alquilo C₁;
 R³ está seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en H y alquilo C₁₋₈;
 R⁴ está seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₈;

35

6. El proceso de la reivindicación 5, donde el compuesto de fórmula (I) es 2-etil-4,6-dimetil-3-hidroxipiridina o 2-etil-4,5,6-trimetil-3-hidroxipiridina.