

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 234**

51 Int. Cl.:

C07D 277/46 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 277/58 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2009 E 09832806 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013 EP 2404909**

54 Título: **Derivado de amida tiazol, procedimiento de preparación y usos del mismo**

30 Prioridad:

16.12.2008 CN 200810154154

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

22.10.2013

73 Titular/es:

**TIANJIN INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL
RESEARCH (100.0%)
No. 308 Anshan Xidao
Nankai District, Tianjin 300193, CN**

72 Inventor/es:

**ZHAO, GUILONG;
XU, WEIREN;
WANG, YULI;
TANG, LIDA;
LI, YILIANG;
ZOU, MEIXIANG;
LIU, WEI;
SHAO, HUA;
TAN, CHUBING y
LIU, PENG**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 426 234 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

Derivado de amida tiazol, procedimiento de preparación y usos del mismo.

Campo de la técnica

- 5 La presente invención se refiere al campo de fármacos asociados con la diabetes. En particular, la presente invención se refiere a un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV que contiene una estructura de amida tiazol y con un efecto terapéutico sobre la diabetes, y a un método de preparación y a una composición farmacéutica del mismo, así como al uso del mismo en la fabricación de los fármacos para tratar la diabetes. La presente invención también se refiere también a un método para tratar la diabetes.

Técnica anterior

- 10 De acuerdo con las estadísticas, con mucho, hay aproximadamente 0,17 billones de pacientes que sufren diabetes en todo el mundo, de los cuales aproximadamente el 90% son pacientes que padecen diabetes de tipo II (es decir, no insulino dependientes). En la actualidad, los fármacos para la diabetes usados en aplicaciones clínicas son principalmente los fármacos de metforminas, sulfonilureas e insulinas. En los últimos años, los fármacos antidiabéticos en el mercado también son tiazolidinodionas e inhibidores de α -glucosidasa y similares. Estos fármacos poseen buenos efectos terapéuticos, pero existen problemas de seguridad mientras cuando se administran a largo plazo, por ejemplo toxicidad hepática y aumento de peso y similares.

- 20 La dipeptidil peptidasa IV, DPP-IV, puede degradar el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) con eficacia y rapidez, el GLP-1 es uno de los estimulantes más eficaces en la producción y secreción de insulina. Por tanto, el inhibidor de la DPP-IV puede potenciar el efecto del GLP-1 endógeno y, de este modo, incrementar los niveles de insulina en sangre (véase CN200480017355.6). Recientemente, mediante investigación médica ya se ha confirmado que el inhibidor de la DPP-IV es un nuevo fármaco antidiabético (Deacon C. F., Holst J. J., Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors: A Promising New Therapeutic Approach for the Management of Type 2 Diabetes. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2006, 38 (5-6): 831-844). Los resultados clínicos mostraron que dichos fármacos tenían un buen efecto reductor de azúcares sin las reacciones adversas típicas tales como aumento de peso e hipoglucemia producidas por otros fármacos para la diabetes.

En el documento WO 2008 1093 960 se divulgan derivados de piperidilo como inhibidores de la DPP-IV.

Sumario de la invención

A menos que se indique otra cosa, los términos y expresiones usados en el presente documento tienen las definiciones siguientes:

- 30 La expresión "vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables" usada en el presente documento hace referencia a las sustancias bien conocidas en la técnica, que se usan como cargas o vehículos y etc. en diversas formas de dosificación, tales como gránulos, comprimidos, cápsulas y similares. Normalmente se reconoce que un experto en la industria farmacéutica aplica estas sustancias con fines específicos y las usa como ingredientes inactivos de los fármacos.
- 35 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" usada en el presente documento hace referencia a la cantidad de fármaco que produce la acción eficaz según se requiera, que el personal médico puede cambiar y finalmente decidir. Los factores considerados para determinar la "cantidad terapéuticamente eficaz" incluyen las vías de administración y las propiedades de formulación, los pesos, las edades y estados generales de los pacientes, así como la naturaleza y la gravedad de la enfermedad.
- 40 Afrontando los inconvenientes sobre la seguridad del presente fármaco para tratar la diabetes y con el fin de superar los inconvenientes y las deficiencias de la técnica anterior, un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto que tiene la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un nuevo inhibidor amida tiazol de la DPP-IV, que tiene buena actividad y puede disminuir el nivel de glucosa en plasma sanguíneo con gran eficacia y, por tanto, proporciona una base especialmente para los fármacos contra la diabetes no insulino dependiente para tratar adicionalmente la diabetes.

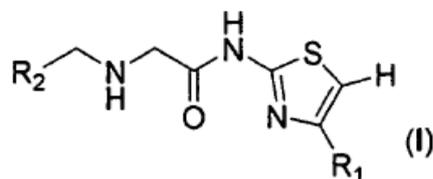
Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para preparar el compuesto que tiene la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende el compuesto que tiene la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro objetivo más de la presente invención es proporcionar el uso del compuesto que tiene la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de los fármacos para tratar la diabetes y un compuesto que tiene la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar la diabetes.

- 5 Los objetivos de la presente invención descritos anteriormente se consiguen usando las siguientes soluciones técnicas:

Un compuesto que tiene la fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en la que



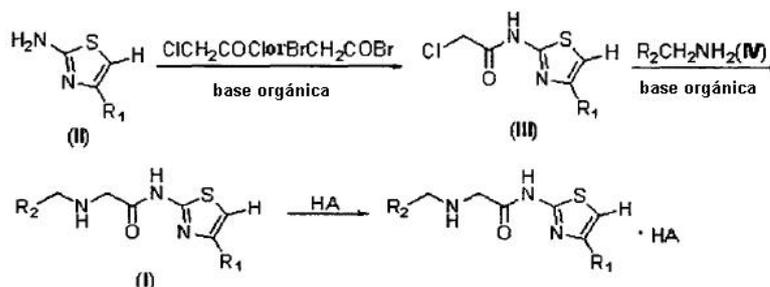
R₁ es metilo; R₂ es fenilo, 2-tienilo sustituidos de una manera mono-sustituída, bi-sustituída por flúor y metilo.

- 10 Las sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente son sales de ácido inorgánico, preferentemente son sales clorhidrato, sulfatos, nitratos o fosfatos; sales de ácido orgánico, preferentemente son formiatos, acetatos, citratos, oxalatos, fumaratos, maleatos o sales de aminoácidos.

En la siguiente Tabla 1 se muestran los ejemplos del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Código	Nombre del compuesto
I-1 *	2-{2-[(bencil)amino]acetil}amino tiazol;
I-2 *	4-bromo-2-{2-[(2-clorobenil)amino]acetil} amino tiazol
I-3	2-{2-[(2-fluoro-4-metilbenil)amino]acetil}amino-4-metil tiazol
I-4 *	2-{2-[(2-ciano-3-nitril-4-terc-butilbenil)amino]acetil}amino-4-fenil tiazol
I-5	2-{2-[(benil)amino]acetil}-aminotiazol-4-metil formiato
I-6 *	4-metil-2-{2-[(tienil-2-metil)amino]acetil}amino tiazol
I-7 *	4-bromo-2-{2-[(3-bromotienil-2-metil)amino]acetil}amino tiazol
I-8 *	formiato de 2-{2-[(3-bromo-4-metiltienil-2-metil)amino]acetil}amino tiazol-4-metilo
I-9	2-{2-[(furanil-2-metil)amino]acetil}amino tiazol
I-10 *	4-bromo-2-{2-[(3-nitrilfuranil-2-metil)amino]acetil}amino tiazol
I-11 *	2-{2-[(3-cloro-5-ciano-4-metilfuranil-2-metil)amino]acetil}amino-4-metil tiazol
I-12 *	2-{2-[(benil)amino]acetil}amino tiazol clorhidrato
I-13 *	clorhidrato de 4-bromo-2-{2-[(2-clorobenil)amino]acetil}amino tiazol
I-14	clorhidrato de 4-metil-2-{2-[(tienil-2-metil)amino]acetil}amino tiazol
I-15 *	clorhidrato de 4-bromo-2-{2-[(3-nitrilfuranil-2-metil)amino]acetil}amino tiazol
* Ejemplos de referencia	

- 15 Un método para preparar dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionado por la presente invención, comprende las siguientes etapas de:



- 1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con cloruro de cloroacetilo o bromuro de bromoacetilo en presencia de una base orgánica para obtener el compuesto de fórmula (III);
 - 2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (IV) en presencia de una base orgánica para obtener el compuesto de fórmula (I);
 - 3) opcionalmente, hacer reaccionar el compuesto (I) con un ácido orgánico o ácido inorgánico (HA) para obtener una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;
- en el que, R₁ y R₂ son como se ha definido anteriormente.

El compuesto de fórmula (II) descrito anteriormente se puede sintetizar de acuerdo con el método de síntesis de Hansch convencional o puede estar disponible en el comercio.

En el método descrito anteriormente, la base orgánica puede ser una o más seleccionada del grupo que consiste en trietilamina, diisopropilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina y 4-dimetilaminopiridina.

Una composición farmacéutica proporcionada por la presente invención comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito anteriormente. La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente uno o más vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. La composición del compuesto puede comprender adicionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que consiste en cargas, adhesivos, disgregantes, lubricantes, auxiliares de flujo, agentes efervescentes, agentes aromatizantes, conservantes y materiales de recubrimiento y similares. En el que las cargas comprenden uno o más de lactosa, sacarosa, dextrina, almidón, almidón pregelatinizado, manitol, sorbitol, fosfato cálcico dibásico, sulfato cálcico, carbonato cálcico o celulosa microcristalina; los adhesivos comprenden uno o más de sacarosa, almidón, polividona, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, poliglicol, etanol para uso médico o agua; los disgregantes comprenden uno o más de almidón, polividona reticulada, carboximetilcelulosa sódica reticulada, hidroxipropilcelulosa inferior sustituida, carboximetilcelulosa sódica o disgregante efervescente.

La composición farmacéutica descrita anteriormente puede ser una formulación oral sólida, una formulación oral líquida o una inyección. En particular, las formulaciones orales sólidas o líquidas pueden ser comprimidos, comprimidos dispersables, comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos masticables, comprimidos que se disgregan por vía oral, cápsulas, gránulos o soluciones orales; las inyecciones pueden ser inyecciones líquidas, inyecciones de polvo liofilizado, infusiones grandes o infusiones pequeñas.

La presente invención proporciona el uso del compuesto mencionado anteriormente que tiene la fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de los fármacos para tratar la diabetes; preferentemente, la diabetes es diabetes no insulino dependiente.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para tratar la diabetes, que comprende administrar a los pacientes una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención es eficaz en un amplio intervalo de dosificación y, preferentemente, la cantidad terapéutica del compuesto o la sal la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en el intervalo de 1 mg ~ 1.000 mg/persona/día. El compuesto o la sal la sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito anteriormente se puede administrar una o varias veces. Los médicos pueden determinar la dosis real administrada del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención de acuerdo con las condiciones relacionadas. Dichas condiciones incluyen el estado físico de los sujetos, las vías de administración, edades, pesos, reacción personal a los fármacos, la gravedad de los síntomas y similares.

El compuesto de fórmula (I) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención tiene el efecto inhibidor de DPP-IV, que, por tanto, se puede usar como ingrediente eficaz para preparar los fármacos para tratar la diabetes; preferentemente, la diabetes es diabetes no insulino dependiente. La actividad del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención puede certificarse mediante el modelo reductor de azúcar *in vivo*. El ensayo muestra que el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente

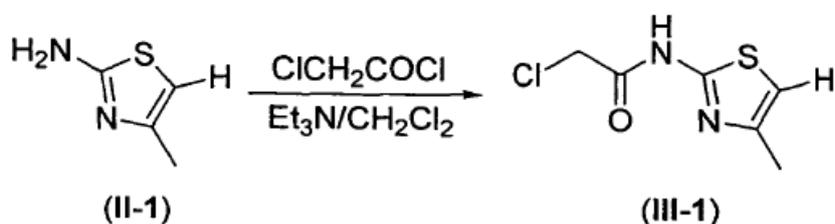
invención es un nuevo inhibidor de tiazolamida de la DPP-IV, que puede disminuir el nivel de glucosa en el plasma sanguíneo con gran eficacia y, por tanto, proporcionar una base especialmente para los fármacos contra la diabetes no insulino dependiente para tratar adicionalmente la diabetes.

Realizaciones preferidas de la invención

- 5 La presente invención se ilustrará adicionalmente con referencia a los ejemplos siguientes. Es necesario indicar que los siguientes ejemplos son únicamente ilustrativos, pero no son limitantes.

Ejemplo 1: Preparación de 2-(2-cloroacetil)amino-4-metiltiazol (III-1)

- 10 A un matraz de 100 ml de fondo redondeado se añaden 1,14 g del compuesto II-1 (10 mmol), 1,31 g of trietilamina seca (13 mmol) y 50 ml de CH₂Cl₂ seco para formar una mezcla. La mezcla se enfría con un baño de agua helada con agitación. Después, gota a gota y lentamente se añaden 1,24 g de la solución de cloruro de cloroacetilo (11 mmol) disuelto en 5 ml de CH₂Cl₂ seco, tras finalizar, la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 50 ml de CH₂Cl₂, seguido de lavado con la solución salina saturada. La fase orgánica se seca mediante Na₂SO₄ anhidro y, después, se elimina el disolvente en el evaporador rotatorio. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna para obtener el producto bruto del compuesto III-1, 1,75 g, y con un rendimiento del 92%. El producto es un cristal incoloro y el punto de fusión es de 128 - 1290, y los valores máximos de IR (KBr) son 3185, 3053, 1653, 1578 y 1380 cm⁻¹. Los compuestos de II-1 y III-1 son uno de los compuestos que tienen la fórmula general II y III, respectivamente.



Ejemplos 2-5

- 20 El procedimiento es el mismo que el del Ejemplo 1, a excepción de que:
- el compuesto II-1 del Ejemplo 1 se sustituye por los compuestos II-2 a II-5 mostrados en la tabla 2, y la trietilamina del Ejemplo 1 se sustituye por otras bases orgánicas tales como diisopropiltilamina o 4-dimetilaminopiridina en algunos de los Ejemplos siendo los procedimientos restantes los mismos que los del Ejemplo 1 para obtener los compuestos III-2 a III-5 enumerados en la tabla 2.
- 25 Los compuestos II-2 a II-5 y los compuestos III-2 a III-5 son los dos tipos de compuestos que tienen la fórmula general II y III, respectivamente.

Tabla 2. Productos de III-2 a III-5 obtenidos en los Ejemplos 2-5

Nº de ejemplo.	Rendimiento d (%)	Base orgánica	II	III
2	92	diisopropiltilamina	II-2: 2-aminotiazol	III-2: 2-(2-cloroacetil) aminotiazol
3	90	4-dimetilaminopiridina	II-3: 2-amino-4-bromotiazol	III-3: 4-bromo-2-(2-cloroacetil)aminotiazol
4	95	diisopropiltilamina	II-4: 2-amino-4-feniltiazol	III-4: 2-(2-cloroacetil) amino-4-feniltiazol
5	91	triethylamina	II-5: formiato de 2-aminotiazol-4-metil	III-5: formiato de 2-(2-cloroacetil) aminotiazol-4-metilo

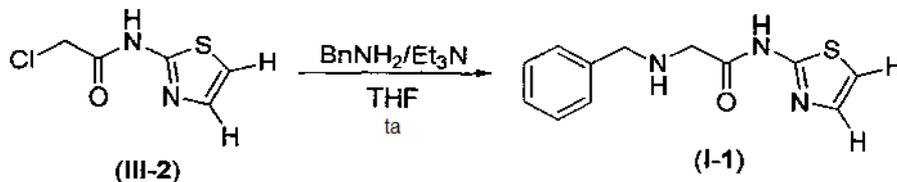
Los datos de caracterización de los compuestos III-2 a III-5 enumerados en la Tabla 2 son los siguientes:

- 30 III-2: 2-(2-cloroacetil)aminotiazol: cristal incoloro, punto de fusión 167-169 °C, IR (KBr), 3187, 3031, 1654 cm⁻¹.
 III-3: 4-bromo-2-(2-cloroacetil)aminotiazol: cristal incoloro, IR (KBr), 3178, 3032, 1656 cm⁻¹.
 III-4: 2-(2-cloroacetil) amino-4-feniltiazol: cristal incoloro, punto de fusión 144-145 °C, RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400

MHz), 7,82-7,85 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,22 (s, 2H).

III-5: formiato de 2-(2-cloroacetil)aminotiazol-4-metilo: cristal incoloro, IR (KBr), 3182, 3030, 1691, 1656 cm^{-1} .

Ejemplo 6: Preparación de 4-bromo-2-{2-[(2-clorobencil)amino]acetil}aminotiazol (I-1) (Ejemplo de referencia)



- 5 A un matraz de 100 ml de fondo redondeado se añaden 1,77 g del compuesto III-2 (10 mmol), 1,61 g de bencilamina (IV-1) (15 mmol) y 1,101 de trietilamina (10 mmol) y después se añaden 25 ml de THF seco para disolver. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente en la mezcla de reacción se elimina en el evaporador rotatorio para obtener el producto bruto del compuesto I-1, que se purifica mediante cromatografía en columna para obtener el producto bruto del compuesto I-1. El producto es un aceite incoloro, 2,22 g, y el rendimiento es del 90 %. Los valores máximos de IR (KBr) son 3237, 3186, 3030, 1654 cm^{-1} ; y RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ 7,446 - 7,454, 7,20 - 7,21 (2d, 1H cada uno, $J = 3,2$ Hz y 3,6 Hz), 7,29 - 7,35 (m, 4H), 7,21 - 7,24 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,41 (s, 2H).

Los compuestos de IV-1 y I-1 son uno de los compuestos que tienen la fórmula general IV y I, respectivamente.

Ejemplos 7-16

- 15 El procedimiento es el mismo que el del Ejemplo 1, a excepción de que:

el compuesto III-2 (en algunos de los ejemplos, el compuesto III-2 todavía se usa) en el Ejemplo 6 se sustituye por los compuestos III-1 a III-5 mostrados en la Tabla 3, y el compuesto IV-1 en el Ejemplo 6 (en algunos de los ejemplos, el compuesto IV-1 todavía se usa) se sustituye por los compuestos IV-2 a IV-10. La trietilamina del Ejemplo 1 se sustituye por diisopropiletilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina o 4-dimetilaminopiridina en algunos de los Ejemplos siendo los procedimientos restantes los mismos que los del Ejemplo 6 para obtener los compuestos 1-2 a I-11 enumerados en la tabla 3.

Los compuestos IV-2 a IV-10 y los compuestos 1-2 a I-11 son los dos tipos de compuestos que tienen la fórmula general IV y I, respectivamente.

Tabla 3: Productos 1-2 a I-11 obtenidos en los ejemplos 7-16

Nº de Ej.	% de rendimiento	Base orgánica	III	IV	I
7	90	trietilamina	III-3	IV-2: 2-clorobencilamina	I-2: *4-bromo-2-{2-[(2-clorobencil)amino]acetil}aminotiazol
8	91	piridina	III-1	IV-3: 2-fluoro-4-metilbencilamina	I-3: 2-{2-[(2-fluoro-4-metilbencil)amino]acetil}aminotiazol-4-metil
9	90	diisopropiletilamina	III-4	IV-4: 2-ciano-3-nitril-4-terc-butilbencilamina	I-4: *2-{2-[(2-ciano-3-nitril-4-terc-butilbencil)amino]acetil}aminotiazol-4-fenil
10	89	2,6-dimetilpiridina	III-5	IV-1: bencilamina	I-5: formiato de *2-{2-[(bencil)amino]acetil}aminotiazol-4-metilo
11	92	4-dimetilaminopiridina	III-1	IV-5: tienil-2-metilamina	I-6: *4-metil-2-{2-[(tienil-2-metil)amino]acetil}aminotiazol

25

(continuación)

Nº de Ej.	% de rendimiento	Base orgánica	III	IV	I
12	95	triethylamina	III-3	IV-6: 3-bromotienil-2-metilamina	I-7: *4-bromo-2-{2-[(3-bromotienil-2-metil)amino]acetil}aminotiazol
13	92	diisopropiletilamina	III-5	IV-7: 3-bromo-4-metiltienil-2-metilamina	I-8: formiato de *2-{2-[(3-bromo-4-metiltienil-2-metil)amino]acetil}aminotiazol-4-metilo
14	90	4-dimetilaminopiridina	III-2	IV-8: Furanil-2-metilamina	I-9: 2-{2-[(furanil-2-metil)amino]acetil}aminotiazol
15	88	piridina	III-3	IV-9: 3-nitril-furanil-2-metilamina	I-10: *4-bromo-2-{2-[(3-nitrilfuranil-2-metil)amino]acetil}aminotiazol
16	89	2,6-dimetilpiridina	III-1	IV- 10: 3-cloro-5-ciano-4-metilfuranil-2-metilamina	I- 11 : *2-{2-[(3-cloro-5-ciano-4-metilfuranil-2-metil)amino]acetil}amino-4-metiltiazol
* Ejemplos de referencia.					

Los datos de caracterización de los compuestos 1-2 a I-11 enumerados en la Tabla 3 son los siguientes:

I-2: 4-bromo-2-{2-[(2-clorobenil)amino]acetil}amino tiazol: cristal incoloro, IR (KBr), 3233, 3185, 3030, 1657 cm^{-1} .

1-3: 2-{2-[(2-fluoro-4-metilbenil)amino]acetil}amino-4-metil tiazol: cristal incoloro, IR (KBr), 3240, 3185, 3032, 1.652 cm^{-1}

5 (I-4): *2-{2-[(2-ciano-3-nitril-4-terc-butylbenil)amino]acetil}amino-4-feniltiazol: cristal incoloro, IR (KBr), 3218, 3182, 3033, 2223, 1654 cm^{-1} .

(I-5) formiato de 2-{2-[(benil)amino]acetil}-aminotiazol-4-metilo; cristal incoloro, IR (KBr), 3237, 3183, 3030, 1694, 1655 cm^{-1} .

10 (1-6) 4-metil-2-{2-[(tienil-2-metil)amino]acetil}aminotiazol, cristal incoloro, RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ 7,23 - 7,24 (m, 1H), 6,94 - 6,95 (m, 2H), 6,518 - 6,520 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 4,04 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,350 - 2,352 (d, 3H, J = 0,8 Hz).

(1-7) 4-bromo-2-{2-[(3-bromotienil-2-metil)amino]acetil}aminotiazol: cristal incoloro, IR (KBr), 3245, 3188, 3028, 1.655 cm^{-1} .

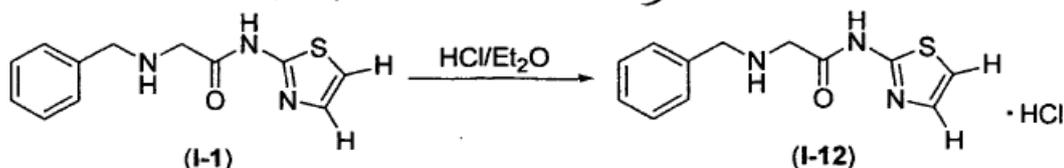
15 (1-8) formiato de 2-{2-[(3-bromo-4-metiltienil-2-metil)amino]acetil}aminotiazol-4-metilo, cristal incoloro, IR (KBr), 3236, 3179, 3032, 1693, 1657 cm^{-1} .

(I-9) 2-{2-[(furanil-2-metil)amino]acetil}aminotiazol, cristal incoloro, el punto de fusión es 115-117 $^\circ\text{C}$, IR (KBr), 3233, 3189, 3030, 1652 cm^{-1} .

(I-10) 4-bromo-2-{2-[(3-nitrilfuranil-2-metil)amino]acetil}aminotiazol, cristal incoloro, IR (KBr), 3231, 3177, 3018, 1658 cm^{-1} .

20 (I-11) 2-{2-[(3-cloro-5-ciano-4-metilfuranil-2-metil)amino]acetil}amino-4-metiltiazol, cristal incoloro, IR (KBr), IR (KBr), 3241, 3189, 3030, 2227, 1654 cm^{-1} .

Ejemplo 17: Preparación de clorhidrato de 2-{2-[(bencil)amino]acetil}aminotiazol (I-12) (Ejemplo de referencia)



- 5 A un matraz de fondo redondeado de 50 ml se añaden 2,47 g del compuesto I-1 (10 mmol) y se disuelven con 20 ml de éter anhidro y, gota a gota, se añade una solución al 10% de HCl-éter con agitación a temperatura ambiente. Después de finalizar, la mezcla se agita durante media hora a temperatura ambiente. El precipitado se recoge por filtración y se seca para obtener la sal cloruro I-12 del compuesto I-1. El producto está en forma de polvos blancos con un peso de 2,78 g. El rendimiento es del 98 % y el punto de fusión es de 202 – 204 °C (descomposición).

El compuesto de I-12 es uno de los compuestos que tienen la fórmula general I y es la sal cloruro del compuesto I-1.

Ejemplo 18-20

El procedimiento es el mismo que el del Ejemplo 17, a excepción de que:

- 10 el compuesto I-1 del Ejemplo 17 se sustituye por los compuestos I-2, I-6 y I-10 enumerados en la Tabla 4, respectivamente, para obtener sus sales cloruro I-13 a I-15 correspondientes.

Tabla 4: Productos I-13 a I-15 obtenidos de los ejemplos 18-20

Nº de ejemplo.	Rendimiento %	I	I
18	99	I-2: 4-bromo-2-{2-[(2-clorobencil)amino]acetil}aminotiazol	I-13: clorhidrato de * 4-bromo-2-{2-[(2-clorobencil)acetil]aminotiazol
19	98	I-6: 4-metil-2-{2-[(tienil-2-metil)amino]acetil}aminotiazol	I-14: clorhidrato de 4-metil-2-{2-[(tienil-2-metil)amino]acetil}aminotiazol
20	97	I-10: 4-bromo-2-{2-[(3-nitrilfuranil-2-metil)amino]acetil}aminotiazol	I-15: clorhidrato de *4-bromo-2-{2-[(3-nitrilfuranil-2-metil)amino]acetil}aminotiazol
* Ejemplos de referencia			

Los datos de caracterización de los compuestos I-13 a 1-15 enumerados en la Tabla 4 son los siguientes:

- 15 1-13: clorhidrato de 4-bromo-2-{2-[(2-clorobencil)acetil]aminotiazol: polvos blancos, punto de fusión 198-200 °C (descomposición)
 1-14: clorhidrato de 4-metil-2-{2-[(tienil-2-metil)amino]acetil}aminotiazol: polvos blancos, punto de fusión 181-183 °C (descomposición)
 I-15: clorhidrato de 4-bromo-2-{2-[(3-nitrilfuranil-2-metil)amino]acetil}aminotiazol, polvos blancos, punto de fusión 210-203 °C (descomposición)

20 Ejemplo 21

muestra (I-6) en el Ejemplo 11	cantidad/cápsula
celulosa microcristalina	50 mg
almidón pregelatinizado	30 mg
polivinil pirrolidona	20 mg
estearato de magnesio	3 mg
polvos de talco	2 mg
	1 mg

- 25 El ingrediente activo, almidón pregelatinizado y celulosa microcristalina, se tamizan y mezclan suficientemente y, después, se añade solución de polivinil pirrolidona y se mezcla para elaborar materiales blandos. Los materiales blandos se tamizan para formar gránulos húmedos, que se secan a la temperatura de 50 – 60 °C. El estearato de magnesio y los polvos de talco se tamizan previamente y después se añaden a dichos gránulos para formar cápsulas con el fin de obtener el producto final.

Ejemplo 22

	cantidad/50 ml
muestra (I-14) en el Ejemplo 19	50 mg
ácido cítrico	100 mg
NaOH	c.s. (para ajustar el pH a 4,0 - 5,0)
agua destilada	50 ml

Primero, el agua destilada y el ácido cítrico se añaden al agua destilada. Después de agitar hasta disolver, se añade la muestra y después se calienta ligeramente para disolver. El valor del pH se ajusta a 4.0 - 5,0 y se añaden 0,2 g de carbón activo. La mezcla se agita durante 20 minutos a temperatura ambiente y después se filtra. El filtrado, cuya concentración se determina de una manera central controlada, se procesa en lotes en ampollas de 5 ml y se esteriliza durante 30 minutos a temperatura elevada para obtener la inyección.

Ejemplo 23

Se usa carboximetilcelulosa sódica al 1% para formular la muestra hasta una suspensión con la concentración de 5 mg/ml, la cantidad de administración es 0,4 ml/20 g de peso corporal, que corresponde a una dosis de 100 mg/kg.

- 10 Los ratones ICR sanos con un peso corporal de 20-24 g cumplen el criterio principal y los machos y las hembras son iguales. Durante 16 horas se mantiene a los animales en ayunas y se les inyecta, por vía intraperitoneal, 2 g/kg de solución salina con glucosa a las 2 horas de la administración (la glucosa se inyecta 1,5 h después de la administración de diamicrón). Se extrae sangre con regularidad del plexo venoso post-glomus en ratones con capilares a las 0,5 h, 1 h, 2 h, 3 h y 4 h después del modelado, se centrifuga para separar el suero sanguíneo y el contenido de glucosa en suero se mide a cada uno de los momentos por el método de la glucosa-oxidasa. Los resultados se muestran en la tabla 5.

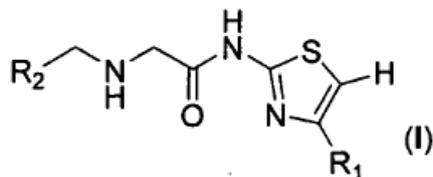
Tabla 5. Contenido de glucosa en suero medido a cada momento por el procedimiento de la glucosa-oxidasa

grupos	dosis (mg/kg)	azúcar en sangre a las 0,5 h (mg/dl)	azúcar en sangre a 1 h (mg/dl)	azúcar en sangre a las 2 h (mg/dl)	azúcar en sangre a las 3 h (mg/dl)	azúcar en sangre a las 4 h (mg/dl)
modelo		388,2 ± 43,3	260,8 ± 31,2	147,3 ± 26,9	93,3 ± 21,2	98,2 ± 8,5
diamicron	100	211,0 ± 91,3	140,3 ± 74,4	103,4 ± 31,7	77,2 ± 25,8	62,3 ± 22,3
I-1	100	266,4 ± 56,9	182,3 ± 57,6	88,2 ± 17,6	60,0 ± 15,6	52,3 ± 28,1
I-2	100	199,2 ± 37,6	153,3 ± 62,7	93,3 ± 48,7	58,2 ± 29,0	60,0 ± 18,2
I-6	100	240,1 ± 41,1	186,8 ± 45,9	113,6 ± 30,9	76,6 ± 48,4	88,0 ± 20,1
I-7	100	186,0 ± 67,8	130,2 ± 37,7	100,9 ± 29,6	83,3 ± 91,8	72,1 ± 29,7
I-8	100	162,5 ± 20,6	102,0 ± 30,5	98,7 ± 20,5	62,5 ± 15,3	50,6 ± 18,9
I-13	100	195,6 ± 78,1	166,5 ± 44,2	99,3 ± 20,9	68,1 ± 21,5	59,2 ± 18,3
I-14	100	233,2 ± 18,1	176,2 ± 25,2	95,4 ± 46,9	65,3 ± 20,1	70,1 ± 15,3
I-15	100	193,6 ± 76,4	161,5 ± 42,6	91,3 ± 20,0	64,1 ± 20,2	55,1 ± 14,2

Los resultados muestran que cada administración puede reducir significativamente la tolerancia de los ratones al azúcar en sangre inducida por glucosa.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

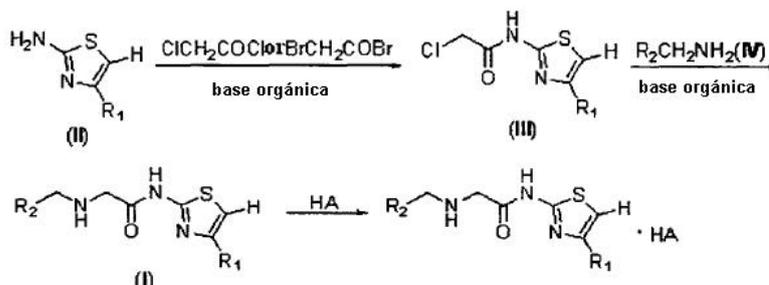


5 en la que R₁ es metilo; R₂ es fenilo, 2-tienilo, que están sustituidos de una manera mono-sustituida, bi-sustituida por flúor y metilo.

2. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es sal de ácido inorgánico o sal de ácido orgánico.

10 3. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable es:
 (1-3) 2-{2-[(2-fluoro-4-metilbenil)amino]acetil}amino-4-metiltiazol;
 (1-6) 4-metil-2-{2-[(tienil-2-metil)amino]acetil}aminotiazol;
 clorhidrato de (1-14) 4-metil-2-{2-[(tienil-2-metil)amino]acetil}aminotiazol.

4. Un método para preparar el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, que comprende las etapas de:



15 1) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (II) con cloruro de cloroacetilo o bromuro de bromoacetilo en presencia de una base orgánica para obtener el compuesto de fórmula (III);
 2) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (III) con el compuesto de fórmula (IV) en presencia de una base orgánica para obtener el compuesto de fórmula (I);
 20 3) opcionalmente, hacer reaccionar el compuesto (I) con un ácido orgánico o ácido inorgánico (HA) para obtener una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto;
 en el que R¹ y R² son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

25 5. Una composición farmacéutica, en la que la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la composición farmacéutica comprende además uno o más vehículos, excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

7. El uso del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en la fabricación de los fármacos para tratar la diabetes.

30 8. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la sal de ácido inorgánico es sal clorhidrato, sulfato, nitrato o fosfato; y la sal de ácido orgánico es formiato, acetato, citrato, oxalato, fumarato, maleato o sal de aminoácido.

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que la diabetes es diabetes no insulino-dependiente.