

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 489**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2007 E 07819851 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2089387**

54 Título: **Derivados de indolizina y su utilización como antidiabéticos**

30 Prioridad:

11.12.2006 DE 102006058236

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

29.01.2014

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

**MEDERSKI, WERNER;
BEIER, NORBERT;
BURGDORF, LARS THORE;
GERICKE, ROLF;
KLEIN, MARKUS y
TSAKLAKIDIS, CHRISTOS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

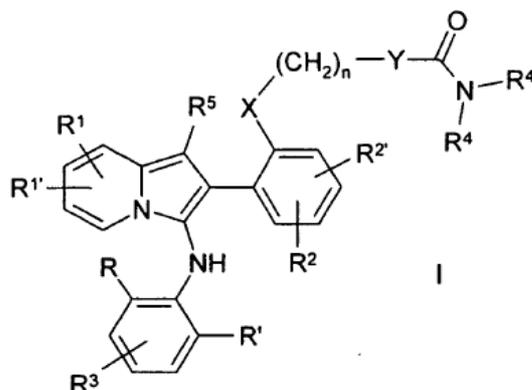
ES 2 440 489 T3

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

Derivados de indolizina y su utilización como antidiabéticos

La presente invención hace referencia a los compuestos de la fórmula I



I

5 en donde

R, R', respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan A, OA o Hal,

R¹, R^{1'}, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, A, F o Cl,

10 R², R^{2'}, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, Hal, A, OH, OA, CN, NO₂, NR⁴R^{4'}, CH₂NR⁴R^{4'}, O (CH₂)_mNR⁴R^{4'}, O (CH₂)_mOR⁴, NH (CH₂)_mNR⁴R^{4'}, O (C=O) (CH₂)_mNR⁴R^{4'}, NH (C=O) (CH₂)_mNR⁴R^{4'}, CH₂O (CH₂)_mNR⁴R^{4'}, CH₂OR⁴ o COOR⁴,

R³ representa H, A o Hal,

R⁴, R^{4'}, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o A,

R⁵ representa CN, COOA o COOH,

X, Y, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan O, NH, CH₂ o se encuentran ausentes,

15 A representa un alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, EN donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F,

o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Hal representa F, Cl, Br o I,

m representa 1, 2 ó 3,

20 n representa 0, 1 ó 2,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

Es objeto de la presente invención hallar nuevos compuestos con propiedades valiosas, en particular compuestos que puedan utilizarse para preparar medicamentos.

25 Se ha comprobado que los compuestos de la fórmula I y sus sales, en caso de una buena compatibilidad, poseen propiedades farmacológicas muy valiosas. Estos compuestos muestran propiedades inhibitorias con respecto a SGLT1 y SGLT2 (cotransportadores de glucosa sodio-dependientes) y, por tanto, pueden utilizarse para combatir y prevenir la diabetes de tipo 1 y de tipo 2.

La absorción de glucosa en el borde cuticular del intestino delgado y en los túbulos renales próximos en un gradiente de concentración tiene lugar mediante co-transportadores de glucosa epiteliales dependientes de sodio (SGLTs). Se han descrito al menos dos grandes clases de SGLTs: SGLT1 (por ejemplo Lee W.S. y otros (1994) The high-affinity Na⁺/Glucose co-transporter: reevaluation of function and distribution of expression. J. Biol. Chem. 269, 12032-12039) y SGLT2 (por ejemplo Mackenzie B. y otros (1994) SAAT1 is a low-affinity Na⁺/glucose cotransporter and not an amino acid transporter. J. Biol. Chem. 269, 22488-22491). Se estima que el SGLT1 es importante para la absorción de glucosa en el intestino, mientras que el SGLT2 probablemente es el principal responsable de la reabsorción de glucosa filtrada libremente hacia los riñones.

La modificación principal en la diabetes mellitus es la hiperglicemia. Ésta no sólo consiste en un síntoma de la enfermedad, sino también un factor patógeno potencial que conduce a complicaciones diabéticas crónicas múltiples micro y macro vasculares, a un trastorno de la secreción de insulina y a la sensibilización (Klein R. (1995), Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes, Diabetes Care 18, 258-268; Rossetti L.(1995), Glucose toxicity: the implications of hyperglycemia in the pathophysiology of diabetes mellitus, Clin. Invest. Med. 18, 255-260). De este modo, en el caso de un paciente con diabetes, la regulación del nivel de insulina exclusivamente en sangre dentro del rango normal se considera como un objetivo importante de la terapia. Conforme a su función descrita, una inhibición de los SGLTs conduce a una absorción reducida y a una eliminación aumentada de glucosa, así como a una consiguiente disminución del nivel de glucosa en sangre. De este modo, la supresión de los SGLTs puede ser una alternativa adecuada para el tratamiento de la diabetes.

En las publicaciones se describen varias clases de sustancias con efecto SGLT. La sustancia natural plorizina se considera como un modelo para todas esas estructuras. Por las solicitudes WO 2004/052902 y WO 2004/052903 se conocen derivados aromáticos de glicósidos. En las solicitudes WO 0280936, WO 0280935, JP 2000080041 y EP 850948 se describen glicósidos de propiofenona. En las solicitudes WO 0244192, WO 0228872 y WO 0168660 se describen glucopirano siloxi bencil benzoles. Por las solicitudes WO 0268440, WO 0268439, WO 0236602 y WO 0116147 se describen glucopirano siloxi pirazoles. En las solicitudes WO 0174835 y WO 0174834 se revelan benzamidas de o-glicósidos. En las solicitudes WO 0127128 y US 2002137903 se describen c-aril glicósidos. Todas las estructuras conocidas contienen glucosa como un elemento estructural importante. Asimismo, por la solicitud US 2002/132807 se conocen compuestos de diaril-sulfuro para el tratamiento de enfermedades inflamatorias e inmunológicas. En la solicitud EP 0 953 357 A1 se describen compuestos generales de glicósido como portadores renales de fármacos y en la solicitud WO 95/23780 4 se describen compuestos de 4-hidroxi-fenoxi-heterocicloalquilo como agentes aclaradores de la piel. Otros derivados de indolizina se conocen por la solicitud WO 2004/108722 y por la publicación Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 3998ff, así como también por la solicitud WO 2006/094235.

Los compuestos acordes a la invención presentan una disociación elevada con respecto a la afinidad deseada de SGLT₂ con respecto a SGLT₁.

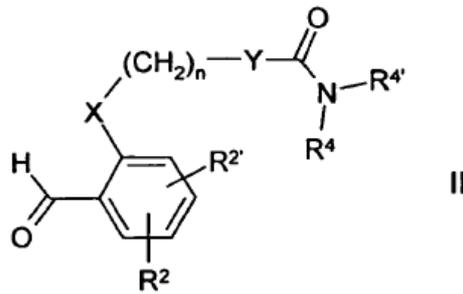
Los compuestos de la fórmula I se caracterizan por sus efectos favorables en cuanto al metabolismo de glucosa, reducen en particular el nivel de glucosa en sangre y son apropiados para el tratamiento de diabetes del tipo 1 y del tipo 2. Por tanto, los compuestos pueden ser utilizados solos o en combinación con otras sustancias activas que reduzcan la cantidad de azúcar en sangre (antidiabéticos).

Los compuestos de la fórmula I son apropiados además para prevenir y tratar daños diabéticos a largo plazo, como por ejemplo nefropatía, retinopatía, neuropatía, así como el síndrome X, obesidad, infarto cardíaco, infarto del miocardio, arteriopatía ocluyente periférica, trombosis, arterioesclerosis, inflamaciones, enfermedades inmunológicas, enfermedades autoinmunológicas, como por ejemplo SIDA, asma, osteoporosis, cáncer, psoriasis, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y enfermedades infecciosas, donde se considera particularmente el tratamiento de diabetes del tipo 1 y del tipo 2, así como para la prevención y el tratamiento de quince daños diabéticos a largo plazo, síndrome X y obesidad.

Los compuestos de la fórmula I pueden utilizarse como sustancias activas de medicamentos en la medicina humana y veterinaria, en particular para el tratamiento y la prevención de diabetes del tipo 1 y del tipo 2.

Son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula I y sus sales, así como un procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I, así como sus solvatos, sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizado porque

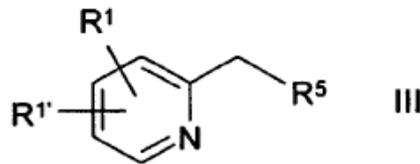
a) un compuesto de la fórmula II



en donde

X, Y, R², R^{2'}, R⁴, R^{4'} y n poseen las representaciones indicadas en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III

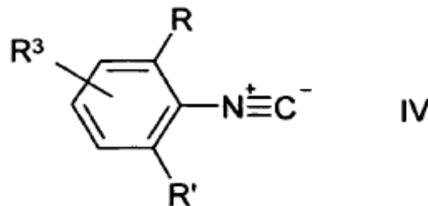


5

en donde

R¹, R^{1'} y R⁵ representan lo indicado en la reivindicación 1,

y se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula IV



10 en donde

R, R' y R³ poseen las representaciones indicadas en la reivindicación 1,

y/o

una base o un ácido de la fórmula I es convertido en una de sus sales.

15

Son objeto de la presente invención también las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros así como hidratos y solvatos de esos compuestos. Como solvatos de los compuestos se entienden adiciones de moléculas inertes de disolventes en los compuestos, las cuales se conforman debido a su atracción recíproca. Por ejemplo, los mono- o di-hidratos o los alcoholatos son solvatos.

20

Son además objeto de la invención las mezclas de los compuestos de la fórmula I según la invención, como por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en una proporción de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000. De forma especialmente preferente se trata de mezclas de compuestos estereoisómeros.

Los compuestos según la invención pueden presentarse también en diferentes formas polimórficas, por ejemplo como formas polimórficas amorfas y cristalinas. Todas las formas polimórficas de los compuestos según la invención se encuentran comprendidas dentro del marco de la presente invención y constituyen otro aspecto de la invención.

Para todos los radicales que se presentan de forma múltiple aplica que sus representaciones son independientes unas de otras. En cuanto a lo mencionado anteriormente y a lo subsiguiente, los radicales o parámetros X, Y, R, R¹, R¹, R², R², R³, R⁴, R⁴, R⁵ y n poseen las representaciones indicadas en la fórmula I, a menos que se indique lo contrario de forma explícita.

5 A representa un alquilo, no ramificado (lineal) o ramificado, y posee 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C. A representa preferentemente metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.- butilo o terc. butilo, también pentilo, 1-, 2- ó 3- metilbutilo, 1, 1-, 1, 2- ó 2, 2- dimetilpropilo, 1- etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- ó 4- metilpentilo, 1, 1-, 1, 2-, 1, 3-, 2, 2-, 2, 3- ó 3, 3- dimetilbutilo, 1- ó 2- etilbutilo, 1- etil- 1- metilpropil, 1- etil- 2- metilpropil, 1, 1, 2- ó 1, 2, 2- trimetilpropilo, de forma aún más preferente por ejemplo trifluormetilo. A, de forma
10 especialmente preferente, representa alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, hexilo, trifluormetilo, pentafluoretilo ó 1,1,1-trifluoretilo. Cicloalquilo, de forma preferente, representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

15 R, R', de forma preferente, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan A o Hal, de forma especialmente preferente metilo, etilo, propilo, isopropilo o cloro.

R¹, R¹, de forma preferente, representan H ó F.

R², R², de forma preferente, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, A u OA, de forma especialmente preferente H, metilo, etilo o metoxi.

R³, de forma preferente, representa H.

20 R⁴, R⁴, de forma preferente, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o CH₃,

R⁵, de forma preferente, representa CN.

X, de forma preferente, representa O; de forma preferente Y se encuentra ausente.

Hal, de forma preferente, representa F, Cl o Br, pero también I.

25 m, de forma preferente, representa 1 ó 2; n, de forma preferente, representa 0 ó 1, de forma especialmente preferente, representa 1.

Los compuestos de la fórmula I pueden poseer uno a varios centros quirales y, por tanto, pueden presentarse en diferentes formas estereoisómeras. La fórmula I comprende todas estas formas.

30 A este respecto, son objeto de la presente invención en particular aquellos compuestos de la fórmula I, en los cuales al menos uno de los radicales mencionados posee la representación preferente, indicada anteriormente. Algunos grupos preferentes de compuestos pueden ser expresados a través de las siguientes subfórmulas la a lj correspondientes a la fórmula I, en donde los radicales que no se encuentran indicados en detalle poseen la representación indicada en la fórmula, en donde, sin embargo,

en la, A representa un alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, en donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F,

35 en lb, R, R', respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan A o Hal,

en lc, R¹, R¹, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o F,

en ld, R², R², respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, A u OA,

en le, R⁴, R⁴, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o CH₃,

en lf, R³ representa H,

40 en lg, R⁵ representa CN,

en lh, X representa O,

en li, Y se encuentra ausente,

en lj, R, R', respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan A o Hal,

R¹, R^{1'}, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o F,

R², R^{2'}, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, A u OA,

5 R³ representa H,

R⁴, R^{4'}, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o CH₃,

R⁵ representa CN,

X representa O,

Y se encuentra ausente,

10 A representa un alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, en donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F,

Hal representa F, Cl, Br o I,

n representa 1,

15 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

20 Los compuestos de la fórmula I y también las sustancias iniciales para su preparación se producen por lo general de acuerdo con métodos conocidos, tal como se describe en la bibliografía (por ej. en las publicaciones fundamentales, tal como en Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) y mediante condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para las reacciones mencionadas. Pueden aplicarse además otras variantes conocidas que no se encuentran descritas aquí de forma detallada.

Las sustancias iniciales, en caso de que así se lo desee, pueden formarse también in situ, de manera que no se les aísla de la mezcla reactiva, sino que se les hace reaccionar de forma inmediata para formar los compuestos de la fórmula I.

25 Los compuestos iniciales de las fórmulas II, III y IV son conocidos por lo general. Si se trata de compuestos nuevos, sin embargo, éstos pueden ser producidos de acuerdo con métodos conocidos.

De forma preferente, los compuestos de la fórmula I se obtienen al hacer reaccionar compuestos de la fórmula II con compuestos de la fórmula III y IV.

Por lo general, la reacción tiene lugar en un disolvente inerte, en presencia de una base orgánica, como por ejemplo 1, 8- diazabicyclo [5.4.0] undec- 7- eno (DBU).

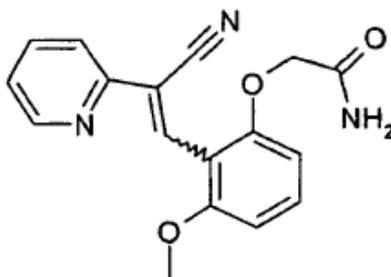
30 El tiempo de reacción, según las condiciones que se aplican, se ubica entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre 0° y 150°, normalmente entre 30° y 120° y de forma especialmente preferente entre 60°C y 110°C.

35 Como disolventes inertes son adecuados por ejemplo hidrocarburos como hexano, petroleter, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados como tricloroetileno, 1-2dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc.-butanol; éter como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éter glicólico como etilenglicol monometil éter o monoetil éter (metilglicol o etilglicol), éter dimetilico del etilenglicol (diglima); cetonas como acetona o butanona; amidas como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos como acetonitrilo; sulfóxidos como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos como ácido fórmico o ácido acético; nitroderivados
40 como nitrometano o nitrobenceno; ésteres como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados; se considera especialmente preferente el n-butanol.

Por lo general la reacción se realiza como una reacción one-pot (reacción en cascada). Sin embargo, la reacción puede realizarse también en dos etapas. En ese caso, primero un compuesto de la fórmula II se hace reaccionar con

un compuesto de la fórmula III. De esta manera se origina un intermediario que posteriormente se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula IV.

El intermediario que se presenta durante la producción de "A1" posee la siguiente estructura:



5 Sales farmacéuticas y otras formas

Los compuestos mencionados de la fórmula I pueden utilizarse en su forma no salina definitiva. Por otra parte, la presente invención comprende también la utilización de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables que pueden ser derivadas de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos, de acuerdo con procedimientos especializados conocidos. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, en su mayor parte, se producen de modo convencional. Siempre que el compuesto de la fórmula I contenga un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse al hacer reaccionar el compuesto con una base adecuada para formar una sal de adición básica correspondiente. Las bases de esta clase son, por ejemplo, los hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos el hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y el hidróxido de litio; hidróxidos de metales de tierra alcalina como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Se consideran igualmente las sales de aluminio de los compuestos de la fórmula I. En el caso de determinados compuestos de la fórmula I, las sales de adición básica pueden formarse debido a que estos compuestos son tratados con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquilsulfonatos y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes, como acetato, trifluoracetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme a ello, entre las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I figuran las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrógeno fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (del ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Asimismo, entre las sales base de los compuestos de la fórmula I figuran las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio-, manganeso(III)-, manganeso(II), potasio, sodio y cinc, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva. Con relación a las sales mencionadas arriba, se consideran preferentes las sales de amonio; las sales de metales alcalinos sodio y potasio, así como las sales de metales de tierra alcalina calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I, derivadas de bases orgánicas no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, figuran sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre éstas también aminas sustituidas de forma natural, aminas cíclicas, así como resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitlohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Los compuestos de la fórmula I de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados a través de medios como (C₁-C₄) halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y

yoduro de metilo, de etilo, de isopropilo y de butilo terciario; di(C₁-C₄) alquil sulfatos, por ejemplo sulfato de dimetilo, de dietilo y de diamilo; (C₁₀-C₁₈)halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como (C₁-C₄) halogenuros de alquilo, por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con sales de esta clase pueden prepararse tanto compuestos de la fórmula I solubles en agua como también solubles en aceite.

Con relación a las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente, se consideran preferentes el acetato, tifluoracetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Las sales de adición básica de compuestos básicos de la fórmula I se producen debido a que la forma base libre se pone en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. La base libre puede ser regenerada a través de la puesta en contacto de la forma de sal con una base, aislando la base libre del modo tradicional. Las formas base libres se diferencian en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de base libres.

Tal como se ha indicado, las sales de adición básica de los compuestos de la fórmula I, farmacéuticamente aceptables, se forman con metales o aminas como metales alcalinos y metales de tierra alcalina o con aminas orgánicas. El sodio, potasio, magnesio y calcio se consideran metales preferentes. Como aminas orgánicas preferentes se consideran la N, N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición básica de compuestos ácidos de la fórmula I se producen debido a que la forma del ácido libre es puesta en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, de manera que la sal se presenta del modo tradicional. El ácido libre puede ser regenerado a través de la puesta en contacto de la forma de sal con un ácido, aislando el ácido libre del modo tradicional. Las formas de ácidos libres se diferencian en cierto modo de sus formas de sal correspondientes con respecto a determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; no obstante, dentro del marco de la presente invención, las sales corresponden a sus respectivas formas de ácidos libres.

Si un compuesto de la fórmula I contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente aceptables de esta clase, entonces la fórmula I comprende también sales múltiples. Entre las formas de sales múltiples típicas figuran por ejemplo el bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, sal disódica, y trihidrocloruro, lo cual sin embargo no debe considerarse de forma restrictiva.

Con respecto a lo mencionado anteriormente, puede observarse que, dentro de este contexto, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" debe entenderse como una sustancia activa que contiene un compuesto de la fórmula I en forma de una de sus sales, en particular cuando esta forma de sal, en comparación con la forma libre de la sustancia activa o de otra forma de sal de la sustancia activa, utilizada anteriormente, proporciona a la sustancia activa propiedades farmacocinéticas mejoradas. La forma de sal farmacéuticamente aceptable de la sustancia activa puede también otorgar a esta sustancia activa primero una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influenciar positivamente la farmacodinámica de esta sustancia activa con respecto a su efectividad terapéutica en el cuerpo.

Los compuestos de la fórmula I acordes a la invención, debido a su estructura molecular, pueden ser quirales y, conforme a ello, pueden presentarse en diferentes formas enantioméricas. Por tanto, pueden presentarse en una forma activa racémica u óptica.

Puesto que la efectividad farmacéutica de los racematos o de los estereoisómeros de los compuestos acordes a la invención puede ser diferente, puede ser conveniente utilizar enantiómeros. En estos casos, el producto final o ya los productos intermedios pueden ser separados en compuestos enantioméricos a través de estrategias químicas o físicas conocidas por el experto, o pueden ser empleados directamente de ese modo en la síntesis.

En el caso de aminas racémicas, a partir de la mezcla, se forman diastereómeros a través de la reacción con un agente separador ópticamente activo. Como agentes separadores son apropiados por ejemplo los ácidos ópticamente activos, como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos N-prottegidos (por ej. N-benzoil prolina o N-bencenosulfonil prolina) o los diferentes ácidos sulfónicos de alcanfor ópticamente activos. Se considera también como ventajosa una separación cromatográfica de enantiómeros con la ayuda de un agente separador ópticamente activo (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de hidratos de carbono, o polímeros de metacrilato quiralmente derivatizados, fijados en gel de sílice). Como eluyentes son adecuadas las mezclas de

solventes acuosas o alcohólicas, como por ejemplo hexano/isopropanol/acetoniitrilo, por ejemplo en una proporción de 82:15:3.

Asimismo, es objeto de la presente invención la utilización de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento (preparación farmacéutica), en particular por vías no químicas. Éstos pueden utilizarse de forma conjunta con al menos un excipiente o con un adyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, eventualmente, en combinación con una o con otras varias sustancias activas en una forma de dosis adecuada.

Además, son objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente excipientes y/o adyuvantes.

Estas preparaciones pueden emplearse como medicamentos en medicina humana o veterinaria.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad determinada de sustancia activa por unidad de dosis. A modo de ejemplo, una unidad de esta clase puede contener de 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, y de forma especialmente preferente de 5 mg a 100 mg de un compuesto acorde a la invención, según el estado de la enfermedad tratada, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente; o las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de unidades de dosis que contengan una cantidad predeterminada de sustancia activa por unidad de dosis. Se consideran formulaciones de unidades de dosis preferentes aquellas que, tal como se indicó anteriormente, contienen una dosis diaria o una dosis fraccionada, o una fracción correspondiente, de una sustancia activa. Las formulaciones farmacéuticas de esta clase, asimismo, pueden ser producidas mediante un procedimiento conocido de forma general en el área farmacéutica.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para ser suministradas por cualquier vía apropiada, por ejemplo por vía oral (inclusive bucal o sublingual), rectal, nasal, local (inclusive bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (inclusive subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Las formulaciones de esta clase pueden prepararse mediante todos los procedimientos conocidos en el área farmacéutica, por ejemplo reuniendo la sustancia activa con el o los excipientes o adyuvantes.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser suministradas por vía oral pueden presentarse como unidades separadas, por ejemplo como cápsulas o comprimidos; polvo o granulados; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o cremas comestibles; emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

De este modo, en el caso de una administración por vía oral, por ejemplo en forma de un comprimido o una cápsula, los componentes de la sustancia activa pueden combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo etanol, glicerina, agua, entre otros. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta lograr un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un excipiente triturado farmacéuticamente de forma similar, por ejemplo con un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo almidón o manitol. Eventualmente pueden agregarse también aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

Las cápsulas se preparan realizando una mezcla en polvo tal como se describió más arriba y llenando con ella cápsulas de gelatina moldeada. Antes del proceso de llenado, a la mezcla en polvo se le pueden agregar deslizantes y lubricantes, como por ejemplo ácido silícico, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. En caso necesario, puede añadirse también un agente disgregante o agente solubilizante, como por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato sódico, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de ingerir la cápsula.

Además, en caso de que sea necesario o si se desee, pueden incorporarse a la mezcla también agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes o colorantes. Entre los aglutinantes adecuados figuran el almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo glucosa o beta lactosa, edulcorantes a base de maíz, gomas naturales y sintéticas, como por ejemplo goma arábiga, goma tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, entre otros. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosis figuran el oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, entre otros. Entre los agentes disgregantes, de forma no restrictiva, figuran el almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, xantano, entre otros. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando, granulando o comprimiendo en seco una mezcla en polvo, añadiendo un lubricante y un agente disgregante y comprimiendo todo. Una mezcla en polvo se prepara mezclando de forma adecuada un compuesto triturado con un diluyente o con una base, tal como se describió anteriormente y, eventualmente, con un aglutinante, como por ejemplo carboximetilcelulosa, con un alginato, gelatina o polivinil pirrolidón, con un retardador de disolución, como por ejemplo parafina, con un acelerador de resorción, como por ejemplo una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, como por ejemplo bentonita, caolinita o fosfato dicálcico. La

mezcla en polvo puede ser granulada por ejemplo humedeciendo un aglutinante, como por ejemplo jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones a base de celulosa o materiales de polímeros, y prensándola a través de un tamiz. De forma alternativa con respecto a la granulación, la mezcla en polvo puede ser procesada por una pastilladora, donde se producen grumos conformados de forma irregular que se rompen en gránulos. Los granulados pueden ser lubricados agregando ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para impedir que se adhieran a los moldes de los comprimidos. La mezcla lubricada es entonces prensada para formar los comprimidos. Las sustancias activas pueden ser combinadas también con un excipiente inerte de flujo libre y ser entonces prensadas directamente para formar comprimidos sin la realización del paso de granulación o de compresión en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca, compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o de material de polímeros y una capa de brillo de cera. A estos recubrimientos se les puede agregar colorantes para poder diferenciar entre unidades de dosis diferentes.

Los líquidos orales, como por ejemplo soluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de manera que una cantidad indicada comprenda una cantidad predeterminada de los compuestos. Los jarabes pueden prepararse disolviendo los compuestos en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo (excipiente) alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden ser formuladas a través de la dispersión de los compuestos en un vehículo no tóxico. Eventualmente pueden agregarse agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, entre otros, alcoholes isoestearílicos etoxilados y sorbitoléter de polioxietileno, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales.

Las formulaciones de las unidades de dosis para su administración por vía oral, eventualmente, pueden incluirse en microcápsulas. Las formulaciones pueden prepararse de manera que la liberación se prolongue o se retarde, por ejemplo a través del recubrimiento o la inclusión del material particulado en polímeros, cera, entre otros.

Los compuestos de la fórmula I, así como las sales y solvatos, así como otras sustancias activas, pueden ser administrados también en forma de sistemas de administración de liposomas, como por ejemplo vesículas unilamerales pequeñas, vesículas unilamerales grandes y vesículas multilamerales. Los liposomas pueden formarse a partir de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolina.

Los compuestos de la fórmula I, así como las sales y solvatos, así como otras sustancias activas, pueden suministrarse también utilizando anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que pueden acoplarse las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como excipientes dirigidos a una diana determinada. Los polímeros de esta clase pueden comprender polivinil pirrolidón, copolímero de pirano, polihidroxi propil metacrilamida fenol, polihidroxi etil aspartamida fenol o polietilenglicol polilisina, sustituido con radicales de palmitoil. Asimismo, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biológicamente degradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de una sustancia medicinal, por ejemplo ácidos polilácticos, poli epsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poli-orto-éster, poliactal, poli dihidroxipirano, policianoacrilato y copolímeros en bloque reticulados transversalmente o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones adaptadas para una administración transdérmica pueden presentarse como emplastos individuales para un contacto prolongado y próximo con la epidermis del receptor. De este manera, a modo de ejemplo, la sustancia activa puede suministrarse desde el emplasto mediante iontoforesis, tal como se describe de modo general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para suministrarse por vía tópica pueden ser formulados como pomadas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

Para tratamientos del ojo o de otros tejidos, por ejemplo de la boca y de la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como cremas o pomadas tópicas. En el caso de la formulación de una pomada, la sustancia activa puede ser empleada con una base de crema parafínica o que pueda mezclarse con agua. De forma alternativa, la sustancia activa puede ser formulada para formar una crema con una base de crema de agua en aceite o una base de aceite en agua.

Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en el ojo figuran las gotas oftálmicas, donde la sustancia activa se encuentra disuelta o suspendida en un excipiente adecuado, en especial en un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una aplicación tópica en la boca comprenden pastillas, comprimidos para chupar y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser suministradas por vía rectal pueden presentarse en forma de supositorios o de lavativas.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser suministradas por vía nasal, en las cuales la sustancia portadora es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con un tamaño de las partículas dentro del rango de 20-500 micrómetros que se suministra del mismo modo en el que se utiliza el rapé, es decir, a través de una inhalación rápida a través de las vías nasales desde un contenedor con el polvo que se sostiene de forma próxima a las vías nasales. Las formulaciones adaptadas para ser administradas como espray nasal o gotas para la nariz, con un líquido como sustancia portadora, comprenden soluciones de sustancia activa en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser suministradas a través de inhalación comprenden polvos de partículas finas o niebla que pueden ser producidas mediante diferentes clases de dosificadores que se encuentran bajo presión, con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser administradas por vía vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en forma de espray.

15 Entre las formulaciones farmacéuticas adaptadas para ser suministradas por vía parenteral figuran las soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que contienen antioxidantes, tampones químicos, bacteriostatos y solutos, a través de las cuales la formulación se realiza isotónicamente con la sangre del receptor a ser tratado; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en dosis individuales o en envases para varias dosis, por ejemplo en ampollas y frascos sellados, y pueden almacenarse en un estado deshidratado por congelación (liofilizado), de manera que sólo se requiera el agregado del líquido portador estéril, por ejemplo agua a los fines de una inyección, inmediatamente antes de la utilización. Las soluciones para inyección y las suspensiones preparadas de acuerdo con una receta pueden prepararse en base a polvos estériles, granulados y comprimidos.

20 Se entiende que las formulaciones, junto con los componentes especialmente mencionados más arriba, pueden contener otros agentes utilizados habitualmente en esta área especializada, relativos a la respectiva clase de la formulación; de este modo, por ejemplo, las formulaciones adaptadas para ser suministradas por vía oral pueden contener sustancias saborizantes.

25 Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, así como de la otra sustancia activa, depende de una serie de factores, inclusive por ejemplo de la edad y peso del animal, del estado exacto de la enfermedad que requiere el tratamiento, así como de su gravedad, del estado de la formulación, así como de la vía de administración y, por último, es determinada por el médico o veterinario que se encuentre a cargo del tratamiento. No obstante, por lo general, una cantidad efectiva de un compuesto se ubica dentro del rango de 0,1 a 100 mg/kg del peso corporal del receptor (mamíferos) por día y, de forma típica, dentro del rango de 1 a 10 mg/kg del peso corporal por día. De este modo, en el caso de un mamífero adulto con un peso de 70 kg, la cantidad efectiva por día sería por lo general de entre 70 y 700 mg, donde esa cantidad puede ser suministrada como dosis individual por día o, del modo más habitual, en una serie de dosis fraccionadas (por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de manera que la cantidad diaria total de la dosis es la misma. Una cantidad efectiva de una sal o solvato, o de un derivado fisiológicamente funcional de éstos, puede determinarse por sí misma como parte de la cantidad efectiva del compuesto.

Asimismo, es objeto de la presente invención la utilización de compuestos de la fórmula I, en combinación con al menos otra sustancia activa del medicamento, preferentemente para el tratamiento de la diabetes de tipo 1 y de tipo 2, en particular para reducir el azúcar en la sangre.

40 Son adecuadas como otras sustancias activas para los preparados de combinación:

45 todos los antidiabéticos que se mencionan en la lista roja 2001, capítulo 12. Pueden combinarse con los compuestos de la fórmula I según la invención, en particular para lograr una mejora sinérgica del efecto. La administración de la combinación de sustancias activas puede efectuarse a través de la toma separada de las sustancias activas por los pacientes o en forma de preparados combinados, en donde en una preparación farmacéutica se presentan varias sustancias activas. La mayoría de las sustancias activas que se indican a continuación se describen en el USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001. Los antidiabéticos comprenden la insulina y derivados de insulina, como por ejemplo Lantus® (véase www.lantus.com) o HMR 1964, insulinas de efecto rápido (véase US 6, 221, 633), derivados de GLP-1 como por ejemplo aquellos que se han sido revelados en la solicitud WO 98/08871 por Novo Nordisk A/S, así como sustancias activas hipoglicémicas suministradas por vía oral.

55 De forma preferente, las sustancias activas hipoglicémicas suministradas por vía oral comprenden sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidinedionas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas de glucagón, agonistas de GLP-1, abridores del canal de potasio, como por ejemplo aquellos que han sido revelados en las solicitudes WO 97/26265 y WO 99/03861 de Novo Nordisk A/S, sensibilizadores de insulina, inhibidores de enzimas hepáticas que participan en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de la

absorción de glucosa, compuestos que modifican el lipometabolismo como sustancias activas antihiperlipidémicas, compuestos que reducen la ingesta de alimentos, agonistas de PPAR y PXR, y sustancias activas que actúan en el canal de potasio dependiente del ATP.

5 En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de HMGCoA-reductasa, como simvastatina, fluvastatina, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, cerivastatina, rosuvastatina.

En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de reabsorción de colesisterina, como por ejemplo ezetimiba, tiquesida, pamaquesida.

10 En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un agonista de PPAR gama, como por ejemplo rosiglitazona, pioglitazona, JTT- 501, GI 262570.

En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con agonista de PPAR alfa, como por ejemplo GW 9578, GW 7647.

15 En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con agonistas de PPAR alfa/gama mixtos, como por ejemplo GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, AVE 0897 o como se describe en la solicitudes WO 00/64888, WO 00/64876, WO 03/20269.

En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un fibrato, como por ejemplo fenofibrato, clofibrato, bezafibrato.

20 En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de MTP, como por ejemplo implitapida, BMS-201038, R-103757. En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de absorción de ácido biliar (véanse por ejemplo las solicitudes US 6,245,744 o US 6,221, 897), así como por ejemplo HMR 1741.

En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de CETP, como por ejemplo JTT-705.

25 En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un absorbedor de ácido biliar, como por ejemplo colestiramina, colesevelam.

En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inductor receptor de LDL (véase la solicitud US 6, 342, 512), como por ejemplo HMR1171, HMR1586.

En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de ACAT como por ejemplo avasimibe.

30 En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un antioxidante, como por ejemplo OPC-14117.

En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de lipoproteína-lipasa, como por ejemplo NO-1886.

35 En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de ATP-citrato-liasa, como por ejemplo SB-204990.

40 En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de escualeno sintetasa, como por ejemplo BMS-188494. En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un antagonista de lipoproteína(a), como por ejemplo CI-1027 o ácido nicotínico. En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de lipasa, como por ejemplo orlistat.

En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con insulina.

En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una sulfonilurea, como por ejemplo tolbutamida, glibenclamida, glipizida o glimepirida.

En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una biguanida, como por ejemplo metformina.

En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una meglitinida, como por ejemplo repaglinida.

- 5 En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una tiazolidinediona, como por ejemplo troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona o los compuestos descritos en la solicitud WO 97/41097 de Dr. Reddy's Research Foundation, en particular 5- [[4- [(3, 4- dihidro- 3- metil- 4- oxo- 2- quinazolina-il-metoxi] fenil] metil]- 2, 4- tiazolidinediona.

- 10 En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con un inhibidor de α glucosidasa como por ejemplo miglitol o acarbosa.

En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con una sustancia activa que actúa sobre el canal de potasio dependiente del ATP de las células beta, como por ejemplo tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glimepirida o repaglinida.

- 15 En una forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con más de uno de los compuestos antes mencionados, por ejemplo en combinación con una sulfonilurea y metformina, una sulfonilurea y acarbosa, repaglinida y metformina, insulina y una sulfonilurea, insulina y metformina, insulina y troglitazona, insulina y lovastatina, etc.

- En otra forma de ejecución de la invención, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con moduladores de CART (véase "Cocaine- amphetamineregulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, y otros, M.: *Hormone and Metabolic Research* (2001), 33 (9), 554- 558), antagonistas de NPY, por ejemplo naftalina-1- ácido sulfónico {4- [(4- amino- quinazolina- 2- il-amino)- metil]-ciclohexilmetil}- amida; hidrocloreuro (CGP 71683A), agonistas de MC4 (por ejemplo 1- amino- 1, 2, 3, 4- tetrahidro-naftalina- 2- ácido carboxílico [2- (3a- bencil- 2- metil- 3- oxo- 2, 3, 3a, 4, 6, 7- hexahidro- pirazolo [4, 3- c] piridina- 5- il)- 1- (4- cloro- fenil)- 2- oxo- etil] amida; (solicitud WO 01/91752)), antagonistas de orexina (por ejemplo 1- (2- metil-benzoxazol- 6- il)- 3- [1, 5] naftiridina- 4- il- urea; hidrocloreuro (SB- 334867- A), agonistas de H3 (3- ciclohexil- 1- (4, 4- dimetil- 1, 4, 6, 7- tetrahidro- imidazo [4, 5- c] piridina- 5- il)- propano- 1- ona sal de ácido oxálico (solicitud WO 00/63208)); agonistas de TNF, antagonistas de CRF (por ejemplo [2- metil- 9- (2, 4, 6- trimetil- fenil)- 9H- 1, 3, 9- triazafluoren- 4- il]- dipropil- amina (solicitud WO 00/66585)), CRF antagonistas de BP (por ejemplo urocortina), agonistas de urocortina, β 3- agonistas (por ejemplo 1- (4- cloro- 3- metanesulfonilmetil- fenil)- 2- [2- (2, 3- dimetil- 1H- indol- 6- iloxi) etilamino]- etanol; hidrocloreuro (solicitud WO 01/83451)), agonistas de MSH (melanocit0- hormona estimulante), agonistas de CCK- A (por ejemplo {2- [4- (4- cloro- 2, 5- dimetoxi- fenil)- 5- (2- ciclohexil- etil)- tiazol- 2- ilcarbamoil]- 5, 7- dimetil- indol- 1- il}- ácido acético sal de trifluor-ácido acético (solicitud WO 99/15525)); inhibidores de reabsorción de serotonina (por ejemplo dexfenfluramina), compuestos mixtos de serotonina y sustancias noradrenérgicas (por ejemplo en la solicitud WO 10 00/71549), agonistas de 5HT, por ejemplo 1- (3- etil-benzofurano- 7- il)- piperazina sal de ácido oxálico (solicitud WO 01/09111), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona de crecimiento (por ejemplo hormona de crecimiento humana), compuestos que liberan la hormona de crecimiento (6- benciloxi- 1- (2- diisopropilamino- etilcarbamoil)- 3, 4- dihidro- 1H- isoquinolina- 2- ácido carboxílico- terc. butil éster (solicitud WO 01/85695)), agonistas de TRH (véase por ejemplo la solicitud EP 0 462 884), moduladores de proteína desacoplante 2- ó 3, agonistas de leptina (véase por ejemplo Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaia- Arena, Marina; Grasso, Patricia. *Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity, Drugs of the Future* (2001), 26 (9), 873- 881), agonistas de DA (bromocriptina, dorexina), inhibidores de lipasa/ amilasa (por ejemplo en la solicitud WO 00/40569), moduladores de PPAR (véase por ejemplo la solicitud WO 00/78312), moduladores de RXR o agonistas de TR- β .

- 45 En una forma de ejecución de la invención, la otra sustancia activa consiste en leptina; véase por ejemplo "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622.

En una forma de ejecución la otra sustancia activa consiste en dexanfetamina o anfetamina.

En una forma de ejecución la otra sustancia activa consiste en fenfluramina o dexfenfluramina.

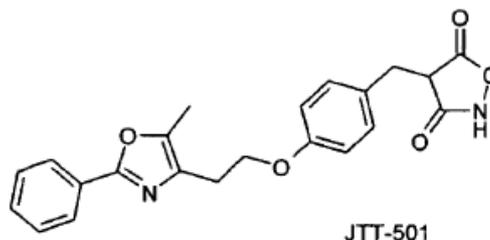
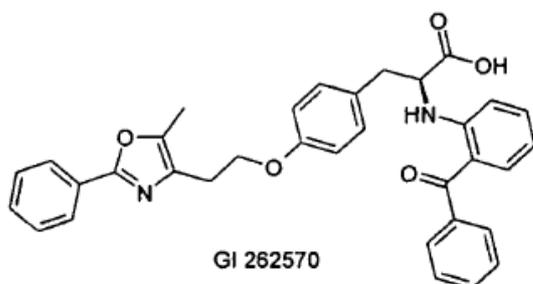
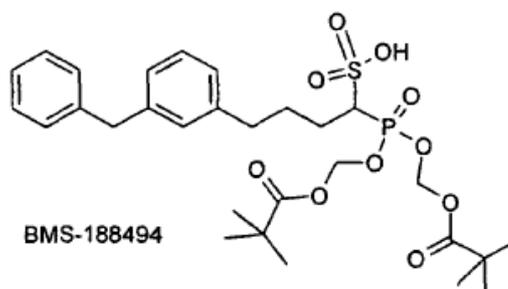
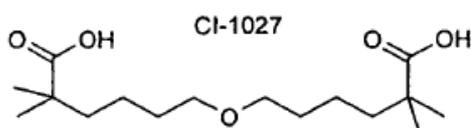
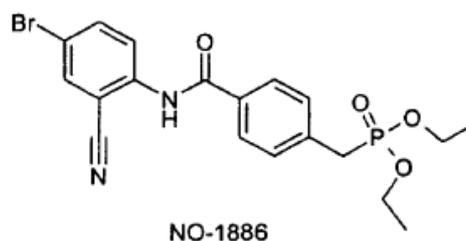
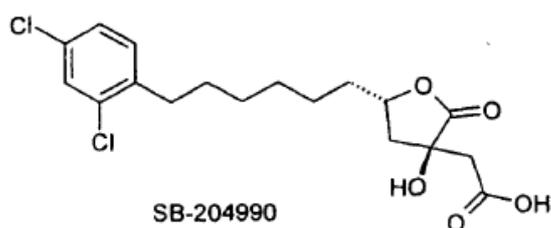
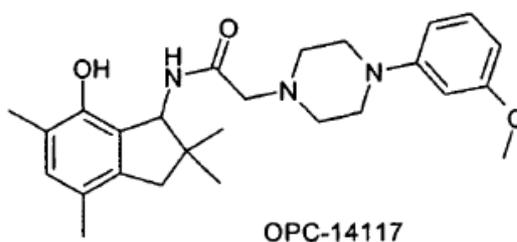
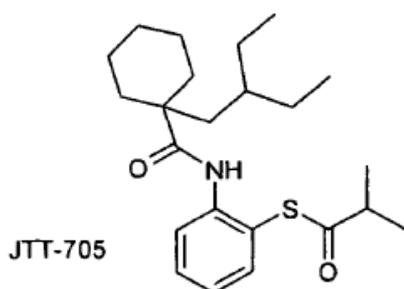
En otra forma de ejecución la otra sustancia activa consiste en sibutramina.

- 50 En una forma de ejecución la otra sustancia activa consiste en orlistat.

En una forma de ejecución la otra sustancia activa consiste en mazindol o fentermina.

En una forma de ejecución, los compuestos de la fórmula I se administran en combinación con fibras alimentarias, preferentemente fibras alimentarias insolubles (véase por ejemplo Carob/ Caromax® (Zunft H J; y otros, Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax es un producto que contiene algarrobo (*Ceratonia siliqua*), de la empresa Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)). La combinación con Caromax® puede tener lugar en una preparación o mediante la toma separada de compuestos de la fórmula I y Caromax®. Caromax® puede administrarse también en forma de alimentos, como por ejemplo en galletas o barras de cereal.

Se entiende que todas las combinaciones adecuadas de los compuestos acordes a la invención con uno o varios de los compuestos mencionados anteriormente y de forma opcional con una o varias de las otras sustancias farmacológicamente activas se encuentran contempladas dentro del ámbito de protección de la presente invención.



Es objeto de la presente invención también un conjunto (kit) compuesto por envolturas separadas de

(a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus derivados,

sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción y

(b) una cantidad efectiva de otra sustancia activa del medicamento.

5 El conjunto comprende recipientes adecuados, como cajas o cajas de cartón, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede por ejemplo comprender ampollas separadas en las cuales respectivamente se encuentra presente, disuelta o de forma liofilizada, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I y/o sus solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y una cantidad efectiva de otra sustancia activa del medicamento.

Los compuestos pueden ser probados en cuanto a sus propiedades inhibitorias mediante células BHK que espresan SGLT1 y SGLT2. La producción de las células y el ensayo pueden realizarse del modo que se describe a continuación:

10 Construcción y expresión de SGLT1 en células BHK

Para construir el vector de expresión SGLT1 (KL225), el gen SLC5A1 (homólogo a NM_000343) de un banco de cADN fue amplificado mediante tecnología pCR estándar y clonado en el vector de expresión pcDNA3.1 (gen in vitro) mediante los sitios NheI/XhoI, donde dicho vector contenía neomicina como marcador de selección. En el caso de este vector, la transcripción utiliza el potenciador/promotor del citomegalovirus en los seres humanos.

15 El vector KL225 ya listo fue introducido en células junto con un vector adicional que contenía un gen de dihidrofolato reductasa como marcador de selección. La transfección en células BHK21 (ATCC CCL-10), cultivadas en un medio DMEM (GIBCO/ BRL), enriquecidas con 10% de suero bovino fetal (FCS) y 20 mM de glutamina, fue efectuada con transfecciones de fosfato de calcio conforme a Graham, F.L. y van der Ebb, A.J. (1973), Virology 52: 456 con 5 - 20 µg de plásmidos no cortados para 10⁷ células. Los transfectantes estables fueron seleccionados en el medio que contenía 1 mg/ml G418 de (GIBCO/BRL) y 20 - 5000 nM de metotrexato como concentración final, donde sólo pudieron crecer las células que expresaban el gen de neomicina y sobreexpresaban el gen dhfr. Después de 2-3 semanas de crecimiento las células fueron clonadas (0,5 células/cavidad) y los clones se analizaron en cuanto a la expresión de SGLT en pruebas de absorción de radioactividad.

Construcción y expresión de SGLT2 en células BHK

25 Para construir el vector de expresión SGLT2 (KL224), el gen SLC5A2 (homólogo a NM_003041) de un banco de cADN fue amplificado mediante tecnología pCR estándar y fue clonado en el vector de expresión PCIneo (promega) mediante los sitios NheI/XhoI, donde dicho vector contenía neomicina como marcador de selección. En este vector, la transcripción utiliza el potenciador/promotor del citomegalovirus en los seres humanos y la señalización de poliadenilación de SV40. El vector KL224 ya listo fue introducido en células junto con un vector adicional que contenía un gen de dihidrofolato reductasa como marcador de selección. La transfección en células BHK21 (ATCC CCL-10), cultivadas en un medio DMEM (GIBCO/ BRL), enriquecidas con 10% de suero bovino fetal (FCS) y 20 mM de glutamina, fue efectuada con transfecciones de fosfato de calcio conforme a Graham, F.L. y van der Ebb, A.J. (1973), Virology 52: 456 con 5 - 20 µg de plásmidos no cortados para 10⁷ células. Los transfectantes estables fueron seleccionados en el medio que contenía 1 mg/ml G418 de (GIBCO/BRL) y 20 - 5000 nM de metotrexato como concentración final, donde sólo pudieron crecer las células que expresaban el gen de neomicina y sobreexpresaban el gen dhfr. Después de 2-3 semanas de crecimiento las células fueron clonadas (0,5 células/cavidad) y los clones se analizaron en cuanto a la expresión de SGLT en pruebas de absorción radioactiva.

Procedimiento para medir la actividad de SGLT1/2

40 En principio se describió la absorción de ¹⁴C- α- metil- D- glucopiranosida (AMG), por ejemplo en ovocitos de xenopus, a los que se inyectó el cARN correspondiente (por ejemplo véase Wen- Sen Lee y otros (1994), J. Biol. Chem. 269, 12032- 12039; Guofeng You y otros (1995), J. Biol. Chem. 270, 29365- 29371). Se desarrollo una prueba a base de células, efectuada en 96 cavidades y se adaptó a las exigencias de HTS:

45 Las células BHK (transfectadas con SGLT1 o SGLT2) fueron inoculadas en placas de microtitulación con 96 cavidades (placas de cultivo, Perkin Elmer). Después de por lo menos 24 horas se retiró el medio y la capa de células fue lavada con tampones químicos de prueba (140 mM NaCl, 2 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, 5 mM Tris, con 1 M KOH, regulado a un valor de pH de 7,4). Después de agregar 40 µl de tampón químico de prueba de 50 µl AMG (50 µM para SGLT1, así como 2 mM para SGLT2) en presencia o en ausencia de compuestos, las células se incubaron en un volumen total de 100 µl a 37°C durante 90 min. El líquido sobrenadante fue succionado y desechado. Las células se lavaron y lisaron a través de la adición de 50 µl de agua. Después de 10 min a temperatura ambiente se agregaron 200 µl de Micsrosocint 40 (Perkin Elmer). La radioactividad se contó en un topcount de contador de centello de microplacas (Perkin Elmer). La absorción no específica se determinó en un tampón químico de prueba libre de sodio (266 mM de sacarosa, 2 mM de KCl, 1 mM de CaCl₂, 1 mM de MgCl₂, 10 mM de HEPES, 5 mM de Tris, con 1 M de KOH, regulado a un valor de pH de 7,4).

- 5 Todas las temperaturas, mencionadas anterior y posteriormente, se indican en °C. En los siguientes ejemplos, "procesamiento habitual" significa: En caso necesario se agrega agua; en caso necesario, de acuerdo con la constitución del producto final, se regulan los valores del pH entre 2 y 10; se extrae con etilacetato o diclorometano, se separa, se deshidrata la fase orgánica mediante sulfato sódico, se evapora y se limpia a través de cromatografía en gel de sílice y/o a través de cristalización. Valores Rf en el gel de sílice; eluyente: etilacetato/metanol 9: 1.

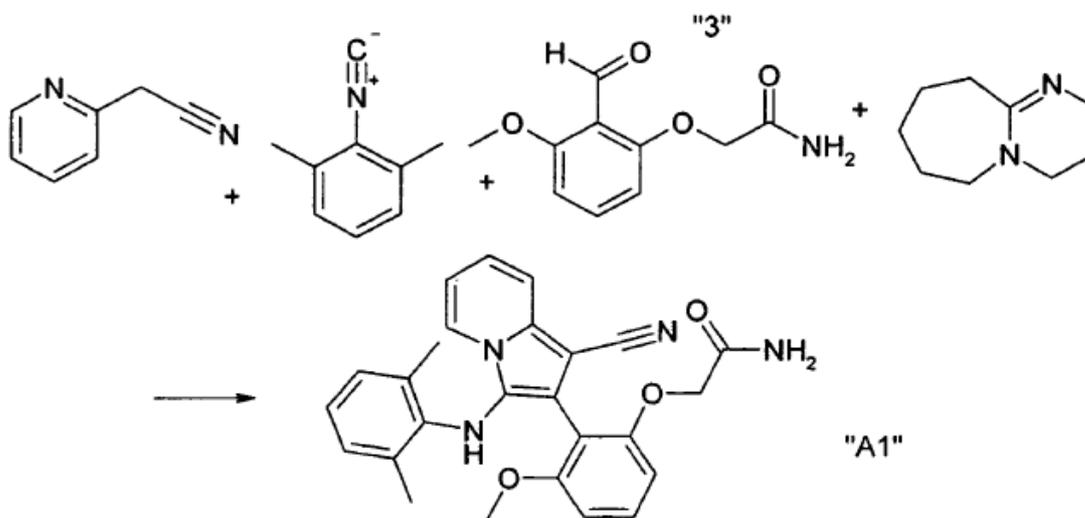
Espectrómetro de masas (MS) : EI (choque de electrones- ionización) M⁺

FAB (Fast Atom Bombardment) (M+H)⁺

ESI (Electrospray Ionization) (M+H)⁺ (si no se indica otra cosa)

Ejemplo 1

- 10 La producción de 2- {2- [1- ciano- 3- (2, 6- dimetil- fenilamino)- indolizina- 2- il]- 3- metoxi- fenoxi}- acetamida ("A1") se efectúa de forma análoga al siguiente esquema:

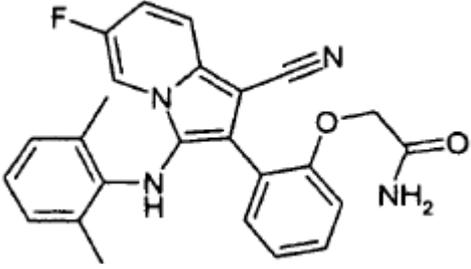


- 15 0,12 g (1.0 mmol) de 2- piridilacetoniitrilo, 0, 14g (1.0mmol) de 2, 6- dimetilfenilisocianida y 0, 21g (1.0mmol) de "3" se disuelven en 15µL de 1- butanol y seguidamente se agregan 15mL (1.4mmol) de 1, 8- diazabiciclo [5.4.0] undec- 7- eno. La mezcla de reacción se calienta a 100°C y se agita 20 horas a esa temperatura. Después de que se enfría se procesa del modo habitual, obteniéndose de este modo 0, 07 g (15%) de "A1" como sustancia sólida; F. 227- 229°; MS- EI (M⁺) = 440; ¹H- NMR (DMSO- d₆) δ7, 87 (1H, d, J = 7, 0 Hz), 7, 60 (1H, d, J = 8, 9 Hz), 7, 45 (1H, s), 7, 22 (1 H, t, J = 8, 4 Hz), 7, 10 (1 H, dd, J = 6, 7 y 8, 1 Hz), 6, 96 (1 H, s), 6, 88- 6, 84 (2H, m), 6, 75 (2H, d, J = 7, 1 Hz), 6, 65- 6, 60 (2H, m), 6, 47 (1H, d, J = 8, 4 Hz), 4, 38 (2H, dd, J = 15, 1 y 11, 2 Hz), 3, 65 (3H, s), 1, 80 (6H, s) .

- 20 De forma análoga se obtienen los siguientes compuestos

Nº	Nombre y/o estructura	F. [°C] / MS-EI (M ⁺)
"A2"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetilfenilamino)-indolizina-2- il]-fenoxi}-acetamida	193-195 / 410
	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ7,83 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,51 (1H, s), 7,32-7,25 (1H, m), 7,18-7,10 (1H, m), 7,09 (1H, s), 6,98 (1H, t, J = 7,4), 6,90 (2H, t, J = 7,9 Hz), 6,78 (2H, d, J = 7,4 Hz), 6,64 (1H, t, J = 7,4 Hz), 4,49 (2H, s), 1,80 (6H, s)	
"A3"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetilfenilamino)-indolizina-2-il]-5-metoxi- 3-metilfenoxi}-acetamida	226-227 / 454

(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura	F. [°C] / MS-EI (M ⁺)
		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 7,88 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,44 (1H, s), 7,13 (1H, dd, J = 6,8 Hz), 7,00 (1H, s), 6,93 (1H, s), 6,88 (1H, t, J = 6,8 Hz), 6,81-6,76 (2H, m), 6,66 (1H, t, J 0 7,4 Hz), 6,46 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,21 (1H, d, J = 2,1 Hz), 4,33 (2H, s), 3,72 (3H, s), 2,11 (3H, s), 1,80 (6H, s)
"A4"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetilfenilamino)-6-flúor-indolizina-2-il]-fenoxi}-acetamida 	
"A5"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-diclorofenilamino)-indolizina-2-il]-fenoxi}-acetamida	
"A6"	2-{2-[1-ciano-3-(2-cloro-6-metilfenilamino)-indolizina-2-il]-fenoxi}-acetamida	
"A7"	2-{2-[1-ciano-3-(2-etil-6-metilfenilamino)-indolizina-2-il]-fenoxi}-acetamida	
"A8"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetilfenilamino)-6,8-diflúor-indolizina-2-il]-fenoxi}-acetamida	
"A9"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetilfenilamino)-6-flúor-indolizina-2-il]-3-metil-fenoxi}-acetamida	
"A10"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetilfenilamino)-6-flúor-indolizina-2-il]-3-metoxi-fenoxi}-acetamida	
"A11"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetilfenilamino)-indolizina-2-il]-3,5-dimetoxi-fenoxi}-acetamida	
"A12"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetilfenilamino)-indolizina-2-il]-3-etilfenoxi}-acetamida	236-237
"A13"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetilfenilamino)-6-flúor-indolizina-2-il]-5-metoxi-fenoxi}-acetamida	
"A14"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetilfenilamino)-6,8-diflúor-indolizina-2-il]-3-metoxi-fenoxi}-acetamida	

(continuación)

Nº	Nombre y/o estructura	F. [°C] / MS-EI (M ⁺)
"A15"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetilfenilamino)-6,8-diflúor-indolizina-2-il]-3-etil-fenoxi}-acetamida	
"A16"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetilfenilamino)-6-flúor-indolizina-2-il]-3-etil-fenoxi}-acetamida	
"A17"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetilfenilamino)-6-flúor-indolizina-2-il]-3,5-dimetoxi-fenoxi}-acetamida	
"A18"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-diclorofenilamino)-indolizina-2-il]-3-etilfenoxi} acetamida	224-226

Datos farmacológicos

- 5 Afinidad con respecto a los receptores

Tabla 1

Compuesto Nº	SGLT ₁ -IC ₅₀	SGLT ₂ -IC ₅₀
"A1"	B	A
"A2"	B	A
"A3"		
IC ₅₀ : 10 nM - 1 µM = A 1 µM - 10 µM = B > 10 µM = C		

Los siguientes ejemplos hacen referencia a preparaciones farmacéuticas:

Ejemplo A: Recipientes de inyección

- 10 Una solución de 100 g de una sustancia activa de la fórmula I y 5 g de fosfato disódico hidrogenado es estandarizada en 3 l de agua doblemente destilada con 2 n de ácido clorhídrico a un pH de 6,5; es filtrada de forma estéril, vertida en recipientes de inyección, liofilizada bajo condiciones estériles, donde dichos recipientes se cierran de forma estéril. Cada recipiente para inyección contiene 5 mg de sustancia activa.

Ejemplo B: Supositorios

- 15 Una mezcla de 20 g de una sustancia activa de la fórmula I se funde con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de sustancia activa.

Ejemplo C: Solución

- 20 Se prepara una solución a partir de 1 g de una sustancia activa de la fórmula I, 9,38 g de NaH₂PO₄ • 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ • 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua doblemente destilada. Se regula a un pH de 6,8 y se esteriliza a través de radiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo D: Pomada

Se mezclan 500 mg de una sustancia activa de la fórmula I con 99,5 g de vaselina, en condiciones asépticas.

Ejemplo E: Comprimidos

5 Una mezcla de 1 kg de sustancia activa de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio es comprimida del modo habitual para formar comprimidos, de manera que cada uno de los comprimidos contenga 10 mg de sustancia activa.

Ejemplo F: Grageas

De forma análoga al ejemplo E, se forman comprimidos que a continuación, del modo habitual, son recubiertos con una capa de sacarosa, almidón de patata, talco, goma tragacanto y colorante.

10 **Ejemplo G: Cápsulas**

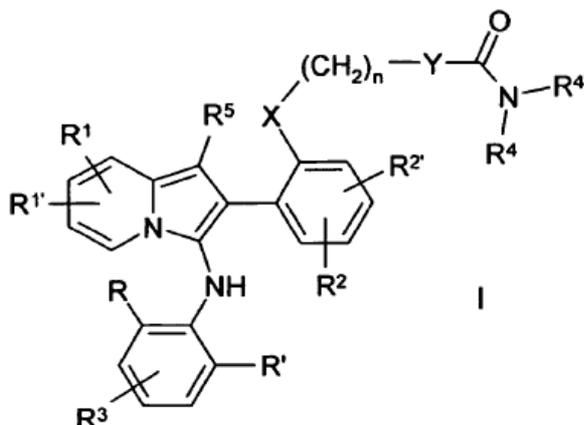
2 kg de sustancia activa de la fórmula I son llenados del modo habitual en cápsulas de gelatina dura, de manera que cada cápsula contenga 20 mg de la sustancia activa.

Ejemplo H: Ampollas

15 Una solución de 1 kg de sustancia activa de la fórmula I es filtrada de forma estéril en 60 l de agua doblemente destilada, vertida en ampollas, liofilizadas bajo condiciones estériles y cerradas de forma estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de sustancia activa.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula I



en donde

5 R, R', respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan A, OA o Hal,

R¹, R^{1'}, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, A, F o Cl,

R², R^{2'}, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, Hal, A, OH, OA, CN, NO₂, NR⁴R^{4'}, CH₂NR⁴R^{4'}, O (CH₂)_mNR⁴R^{4'}, O (CH₂)_mOR⁴, NH (CH₂)_mNR⁴R^{4'}, O (C=O) (CH₂)_mNR⁴R^{4'}, NH (C=O) (CH₂)_mNR⁴R^{4'}, CH₂O (CH₂)_mNR⁴R^{4'}, CH₂OR⁴ o COOR⁴,

10 R³ representa H, A o Hal,

R⁴, R^{4'}, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o A,

R⁵ representa CN, COOA o COOH,

X, Y, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan O, NH, CH₂ o se encuentran ausentes,

15 A representa un alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H pueden ser reemplazados por F, o alquilo cíclico con 3-7 átomos de C,

Hal representa F, Cl, Br o I,

m representa 1, 2 ó 3,

n representa 0, 1 ó 2,

20 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en donde

A representa un alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, en donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F,

25 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

3. Compuestos según la reivindicación 1 ó 2, en donde

R, R', respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan A o Hal,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

4. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-3, en donde

R^1 , $R^{1'}$, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o F,

5 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

5. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-4, en donde

R^2 , $R^{2'}$, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, A u OA,

10 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

6. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-5, en donde

R^4 , $R^{4'}$, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o CH_3 ,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

15 7. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-6, en donde

R^3 representa H,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

8. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-6, en donde

20 R^5 representa CN,

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

9. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-8, en donde

X representa O,

25 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

10. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-9, en donde

Y se encuentra ausente,

30 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

11. Compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1-10,

en donde

R , R' , respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan A o Hal,

R^1 , $R^{1'}$, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o F,

35 R^2 , $R^{2'}$, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H, A u OA,

R³ representa H,

R⁴, R^{4'}, respectivamente de forma independiente el uno del otro, representan H o CH₃,

R⁵ representa CN,

X representa O,

5 Y se encuentra ausente,

A representa un alquilo no ramificado o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de C, en donde 1-5 átomos de H pueden ser reemplazados por F,

Hal representa F, Cl, Br o I,

n representa 1,

10 así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

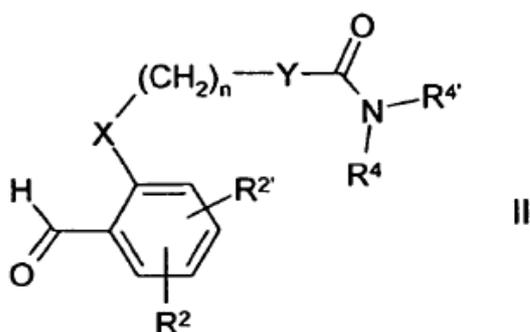
12. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

Nº	Nombre
"A1"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetil-fenilamino)-indolizina-2-il]-3-metoxi-fenoxi}-acetamida
"A2"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetil-fenilamino)-indolizina-2-il]-fenoxi}-acetamida
"A3"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetil-fenilamino)- indolizina-2-il]-5-metoxi-3-metilfenoxi}-acetamida
"A4"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetil-fenilamino)-6-flúor-indolizina-2-il]-fenoxi}-acetamida
"A5"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dicloro-fenilamino)-indolizina-2-il]-fenoxi}-acetamida
"A6"	2-{2-[1-ciano-3-(2-cloro-6-metil-fenilamino)-indolizina-2-il]-fenoxi}-acetamida
"A7"	2-{2-[1-ciano-3-(2-etil-6-metil-fenilamino)-indolizina-2-il]-fenoxi}-acetamida
"A8"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetil-fenilamino)-6,8-diflúor-indolizina-2-il]-fenoxi}-acetamida
"A9"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetil-fenilamino)-6-flúor-indolizina-2-il]-3-metil-fenoxi}-acetamida
"A10"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetil-fenilamino)-6-flúor-indolizina-2-il]-3-metoxi-fenoxi}-acetamida
"A11"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetil-fenilamino)-indolizina-2-il]-3,5-dimetoxi-fenoxi}-acetamida
"A12"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetil-fenilamino)-indolizina-2-il]-3-etil-fenoxi}-acetamida
"A13"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetil-fenilamino)-6-flúor-indolizina-2-il]-5-metoxi-fenoxi}-acetamida
"A14"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetil-fenilamino)-6,8-diflúor-indolizina-2-il]-3-metoxi-fenoxi}-acetamida
"A15"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetil-fenilamino)-6,8-diflúor-indolizina-2-il]-3-etil-fenoxi}-acetamida
"A16"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetil-fenilamino)-6-flúor-indolizina-2-il]-3-etil-fenoxi}-acetamida
"A17"	2-{2-[1-ciano-3-(2,6-dimetil-fenilamino)-6-flúor-indolizina-2-il]-3,5-dimetoxi-fenoxi}-acetamida

así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción.

13. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1-12, así como sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, caracterizado porque

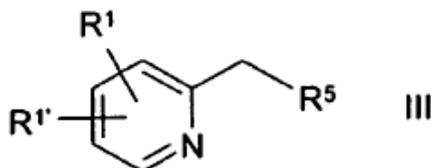
5 a) un compuesto de la fórmula II



en donde

X, Y, R², R^{2'}, R⁴, R^{4'} y n poseen las representaciones indicadas en la reivindicación 1,

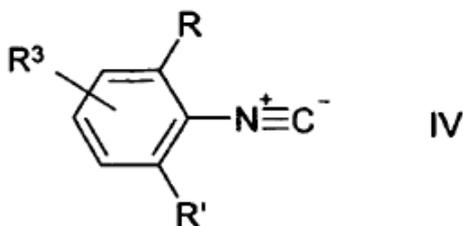
se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III



10

en donde

R¹, R^{1'} y R⁵ poseen las representaciones indicadas en la reivindicación 1 y con un compuesto de la fórmula IV



en donde R, R' y R³ poseen las representaciones indicadas en la reivindicación 1,

15 y/o

una base o un ácido de la fórmula I es convertido en una de sus sales.

14. Medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 12, y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, así como eventualmente excipientes y/o adyuvantes.

15. Medicamentos que contienen al menos un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 12, y/o sus sales, solvatos y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y por lo menos otra sustancia activa del medicamento.
- 5 16. Utilización de compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 12 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para producir un medicamento para el tratamiento de la diabetes de tipo 1 y de tipo 2.
17. Utilización de compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 12 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables para producir un medicamento para reducir el azúcar en la sangre.
- 10 18. Utilización de compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 12 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables y de otra sustancia activa del medicamento para producir un medicamento para el tratamiento de la diabetes de tipo 1 y de tipo 2.
19. Conjunto (kit) compuesto por envolturas separadas de
- (a) una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I según una o varias de las reivindicaciones 1 a 12 y/o sus solvatos, sales y estereoisómeros que pueden utilizarse farmacéuticamente, incluyendo las mezclas de los mismos en cualquier proporción, y
- 15 (b) una cantidad efectiva de otra sustancia activa del medicamento.
20. Utilización de compuestos según una o varias de las reivindicaciones 1 a 12 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables y de otra sustancia activa del medicamento para producir un medicamento para reducir el azúcar en la sangre.