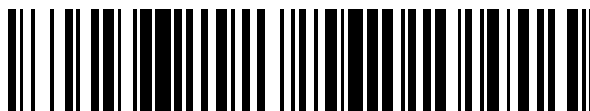


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 475 209**

51 Int. Cl.:

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2009** **E 09716230 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014** **EP 2247587**

54 Título: **Amidas del ácido 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico y amidas del ácido 2,3-dihidrobenczo[b]oxepin-4-carboxílico para el tratamiento y prevención de la diabetes de tipos 1 y 2.**

30 Prioridad:

01.03.2008 EP 08003856

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

10.07.2014

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**SAAL, CHRISTOPH;
BURGDORF, LARS, THORE;
EMDE, ULRICH;
BEIER, NORBERT;
GLEITZ, JOHANNES y
CHARON, CHRISTINE**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 475 209 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

Amidas del ácido 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico y amidas del ácido 2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico para el tratamiento y prevención de la diabetes de tipos 1 y 2.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a compuestos nuevos que tienen propiedades valiosas, en particular a compuestos que pueden usarse para la preparación de medicamentos.

La presente invención se refiere a compuestos que son útiles para el tratamiento y/o prevención de la diabetes de tipos 1 y 2, la obesidad, la neuropatía y/o la nefropatía y a métodos para preparar dichos compuestos.

- 10 Sorprendentemente se ha encontrado que las amidas del ácido 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico y las amidas del ácido 2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico activan la glucoquinasa; por tanto, estos compuestos son especialmente adecuados para la prevención y tratamiento de la diabetes de tipos 1 y 2, la obesidad, la neuropatía y/o la nefropatía. Se ha encontrado que los compuestos según la invención y sus sales tienen propiedades farmacológicas muy valiosas a la vez que se toleran bien.
- 15 En particular, muestran efectos de activación de la glucoquinasa.

El documento EP-A-1 1 182 195 (Takeda) se refiere a antagonistas de CCR para el tratamiento de infecciones por VIH.

El documento EP-A-1 1 264 820 (Fujisawa) se refiere a compuestos útiles como antagonistas de 5-HT para el tratamiento o prevención de trastornos del SNC.

- 20 Sarabu y col., en «Targeting glucokinase activation for the treatment of type 2 diabetes A status review», CURRENT OPINION IN DRUG DISCOVERY AND DEVELOPMENT; CURRENT DRUGS; LONDON; GB; [Online], vol. 8, n.º 5. 1 de septiembre de 2005 (2005-09-01) páginas 631-637, describen moduladores de GK que no cuentan con un anillo de benzoxepina o un equivalente monocíclico o bicíclico del mismo, lo que los diferencia de los compuestos de la presente invención.

- 25 Por tanto, la presente invención se refiere al uso de compuestos según la invención como medicamentos y/o principios activos de medicamentos en el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas y al uso de compuestos según la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas y también a un proceso para el tratamiento de las enfermedades mencionadas que comprende la administración de uno o más compuestos según la invención a un paciente que necesita dicha administración.
- 30

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, especialmente humanos; roedores, como ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son interesantes para las investigaciones experimentales, donde proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

- 35 La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad progresiva asociada a menudo con la obesidad que se caracteriza por deficiencia de insulina y resistencia a la insulina, o ambas. La glucemia en ayunas y postprandial está elevada, exponiendo al paciente a complicaciones agudas y crónicas (micro y macrovasculares) que inducen ceguera, insuficiencia renal, cardiopatía, ictus y amputaciones. Se ha demostrado que la mejora del control glucémico reduce el riesgo de estas complicaciones. Debido a la naturaleza progresiva de la enfermedad, es necesaria una estrategia de tratamiento adaptable para mantener el control glucémico. Se conocen dos formas de diabetes mellitus: de tipo 1, diabetes juvenil o diabetes mellitus insulino dependiente (DMID), y de tipo 2, diabetes del adulto o diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID). Los pacientes con diabetes de tipo 1 presentan una insuficiencia de insulina absoluta debido a la destrucción inmunológica de las células β del páncreas que sintetizan y secretan la insulina. La diabetes de tipo 2 es de etiología más compleja y se caracteriza por una deficiencia de insulina relativa, reducción de la acción de la insulina y resistencia a la insulina. La DMNID de inicio temprano o la diabetes hereditaria juvenil de tipo 2 (MODY) comparten muchas de las características de la forma más frecuente de DMNID cuya aparición tiene lugar a mediana edad (Rotter y col. 1990). Se ha observado un tipo de herencia claro (autosómica dominante) para la MODY. Al menos se han identificado tres mutaciones diferentes en las familias con MODY (Bell y col. 1996).
- 40
- 45
- 50

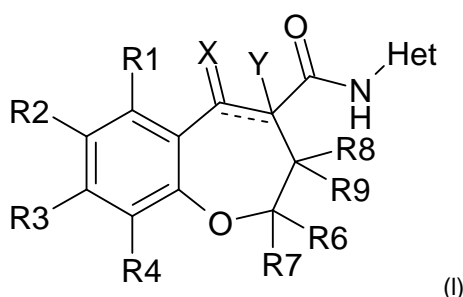
La importancia de la glucoquinasa (GK) en la homeostasis de la glucosa se ha demostrado por la asociación de mutantes de GK con la diabetes mellitus en humanos (MODY-2) y por la alteración del metabolismo de la glucosa en ratones transgénicos y en ratones con genes silenciados (Froguel y col. 2003; Bali y col. 1995, Postic y col. 1999).

ES 2 475 209 T3

- La GK, también conocida como hexoquinasa IV o D, es una de las cuatro isoenzimas de la hexoquinasa que transforma metabólicamente la glucosa en glucosa 6-fosfato [Wilson, 2004]. Se sabe que la GK se expresa en células neuronales/neuroendocrinas, hepatocitos y células pancreáticas y tiene una función principal en la homeostasis del organismo completo [Matschinsky y col. 1996; 2004]. La GK tiene una función importante como sensor de la glucosa para controlar la homeostasis de la glucemia potenciando la secreción de insulina a partir de las células β del páncreas y el metabolismo de la glucosa en el hígado, así como también aumentado la secreción de GLP1 a partir de las células L. Las células β , sensibles a la glucosa en el núcleo arqueado (ARC) del hipotálamo pueden depender de la GK para detectar una elevación de la glucosa y facilitar la secreción de insulina inducida por glucosa.
- El mecanismo de acción múltiple sugiere que los activadores de GK ejercerán sus efectos biológicos en pacientes diabéticos y obesos mejorando la apreciación general de la glucosa corporal, lo que proporciona la expectativa racional de que el aumento de la actividad GK podría ser una nueva estrategia terapéutica para los trastornos metabólicos. Es previsible que los activadores de GK restablezcan los niveles de hormonas pancreáticas apropiados y la secreción de incretina asociada con una supresión de la producción de glucosa hepática sin inducir hipoglucemia severa.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de la siguiente fórmula I



donde

- R^1 a R^4 indican independientemente entre sí H, A, Hal, Ar, Het, OR^{10} , $S(O)_nR^{10}$, $NR^{10}R^{11}$, NO_2 , CN, $COOR^{10}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}COR^{11}$, $NR^{10}CONR^{11}R^{12}$, $NR^{10}SO_nR^{11}$, CHO, COR^{10} , SO_3H , $SO_nNR^{10}R^{11}$, O-A- $NR^{10}R^{11}$, O-A- $CONR^{10}R^{11}$, O-A- $NR^{10}COR^{11}$, O-A-Het, O-A-Ar, A-Ar, A-Het, $S(O)_n$ -A-Het, $S(O)_n$ -A-Ar,

- Y puede estar presente o no, y si está presente, indica H, A, Hal, Ar, Het, OR^{10} , $S(O)_nR^{10}$, $NR^{10}R^{11}$, NO_2 , CN, $COOR^{10}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}COR^{11}$, $NR^{10}CONR^{11}R^{12}$, $NR^{10}SO_nR^{11}$, CHO, COR^{10} , SO_3H , $SO_nNR^{10}R^{11}$, O-A- $NR^{10}R^{11}$, O-A- $CONR^{10}R^{11}$, O-A- $NR^{10}COR^{11}$, O-A-Het, O-A-Ar, A-Ar, A-Het, $S(O)_n$ -A-Het, $S(O)_n$ -A-Ar,

X indica O si Y está presente, y H o A si Y no está presente,

----- indica un enlace sencillo o doble,

- R^6 a R^9 indican independientemente entre sí H, A, Hal, Ar, Het, OR^{10} , $S(O)_nR^{10}$, $NR^{10}R^{11}$, NO_2 , CN, $COOR^{10}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}COR^{11}$, $NR^{10}CONR^{11}R^{12}$, $NR^{10}SO_nR^{11}$, CHO, COR^{10} , SO_3H , $SO_nNR^{10}R^{11}$, O-A- $NR^{10}R^{11}$, O-A- $CONR^{10}R^{11}$, O-A- $NR^{10}COR^{11}$, O-A-Het, O-A-Ar, A-Ar, A-Het, $S(O)_n$ -A-Het, $S(O)_n$ -A-Ar,

R^{10} a R^{12} indican independientemente entre sí: H, A, Ar o Het,

- A indica alquilo ramificado o no ramificado no sustituido o mono, di o ternario sustituido con =S, = NR^{10} (imina) y/u =O (carboxi) con 1 a 10 átomos de C, en el que uno, dos o tres grupo CH_2 se sustituyen por O, S, SO, SO_2 , NH, NAr, NHet y/o por grupos $-CH=CH$ y/o 1 a 7 átomos de H por F y/o Cl, o cicloalquilo con 3 a 7 átomos de C donde de 1 a 7 átomos de H podrían estar sustituidos por F, Cl, OR^{10} , SO_nR^{11} y/o $NR^{10}R^{11}$,

Ar indica fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono, di, ternario o terciario sustituido, independientemente entre sí, con A, Hal, Ar, Het, OR^{10} , $S(O)_nR^{10}$, $NR^{10}R^{11}$, NO_2 , CN, $COOR^{10}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}COR^{11}$, $NR^{10}CONR^{11}R^{12}$, $NR^{10}SO_nR^{11}$, CHO, COR^{10} , SO_3H , $SO_nNR^{10}R^{11}$, O-A- $NR^{10}R^{11}$, O-A- $CONR^{10}R^{11}$, O-A- $NR^{10}COR^{11}$, O-A-Het, O-A-Ar, A-Ar, A-Het, $S(O)_n$ -A-Het, $S(O)_n$ -A-Ar,

- Het indica heterociclo mono o binuclear saturado o insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N-, O- y/o S- que puede estar mono o di, ternario o cuádruple sustituido, independientemente entre sí, con A, Hal, Ar, Het, OR^{10} , $S(O)_nR^{10}$, $NR^{10}R^{11}$, NO_2 , CN, $COOR^{10}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}COR^{11}$, $NR^{10}CONR^{11}R^{12}$, $NR^{10}SO_nR^{11}$,

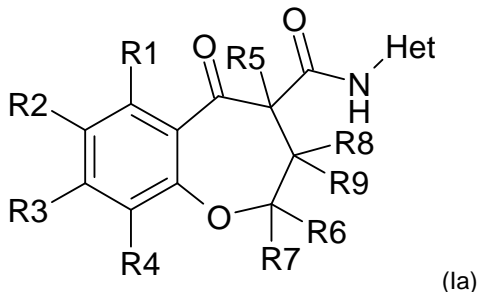
ES 2 475 209 T3

CHO, COR¹⁰, SO₃H, SO_nNR¹⁰R¹¹, O-A-NR¹⁰R¹¹, O-A-CONR¹⁰R¹¹, O-A-NR¹⁰COR¹¹, O-A-Het, O-A-Ar, A-Ar, A-Het, S(O)_n-A-Het, S(O)_n-A-Ar, =S, =NR¹⁰ y/o =O;

Hal indica F, Cl, Br o I,

n es 0, 1 o 2.

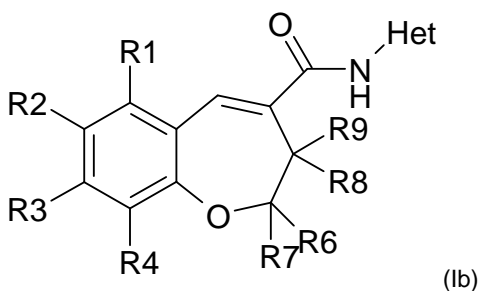
- 5 En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ia) siguiente



donde R¹ a R⁴ y R⁶ a R⁹, Het, Hal, n, Ar, A y R¹⁰ a R¹² tienen el significado que se establece para la fórmula (I) y

- 10 R⁵ indica H, A, Hal, Ar, Het, OR¹⁰, S(O)_nR¹⁰, NR¹⁰R¹¹, NO₂, CN, COOR¹⁰, CONR¹⁰R¹¹, NR¹⁰COR¹¹, NR¹⁰CONR¹¹R¹², NR¹⁰SO_nR¹¹, CHO, COR¹⁰, SO₃H, SO_nNR¹⁰R¹¹, O-A-NR¹⁰R¹¹, O-A-CONR¹⁰R¹¹, O-A-NR¹⁰COR¹¹, O-A-Het, O-A-Ar, A-Ar, A-Het, S(O)_n-A-Het y S(O)_n-A-Ar.

En una realización preferida adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (Ib) siguiente



- 15 donde R¹ a R⁴ y R⁶ a R⁹, Het, Hal, n, Ar, A y R¹⁰ a R¹² tienen el significado que se establece para la fórmula (I).

Anteriormente y a continuación, los radicales y parámetros R¹ a R¹² y n tienen el significado indicado en la fórmula I, siempre que no es indicado expresamente otra cosa.

- 20 A indica alquilo, sin ramificar (lineal) o ramificado y con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A preferiblemente indica metilo, adicionalmente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, adicionalmente también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, preferiblemente además, por ejemplo, trifluorometilo.

- 25 A muy en particular preferiblemente indica alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

Además, A preferiblemente indica alquilo no ramificado o ramificado con 1 a 10 átomos de C, en el que 1 a 7 átomos de H pueden estar sustituidos por OH, F y/o Cl.

Cicloalquilo preferiblemente indica ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

- 30 A preferiblemente indica CH₂ o CH₂CH₂.

ES 2 475 209 T3

Ar indica por ejemplo, fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-acetamidofenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-ureidofenilo, o-, m- o p-formilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-aminosulfonilfenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-carboximetilfenilo, o-, m- o p-carboximetoxifenilo, además preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

Ar preferiblemente indica fenilo, que no está sustituido o está mono, di, tri, tetra o pentasustituido con A, Hal y/o $O(CR^6R^7)_mR^8$.

Independientemente de sustituciones adicionales, Het indica, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o 5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzo-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-innolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo.

Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcial o completamente hidrogenados. Así, Het también pueden indicar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piraniilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo.

Het preferiblemente indica un heterociclo mono o bicíclico insaturado o aromático que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que puede estar mono, di o trisustituido con Hal, A y/o (CR^6R^7) .

Het en particular preferiblemente indica pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, bencimidazolilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, indolilo, indazolilo que pueden estar mono, di o trisustituidos con Hal, A y/o $(CR^6R^7)_mCOOR^8$.

Es principalmente preferido cuando R^1 es H, R^2 es Hal, preferiblemente F o Cl, R^3 es Hal, A, Ar u OAr, el Ar de R^3 , si está presente, preferiblemente sustituido con Cl, F, etilo, fenilo, preferiblemente fenilo sustituido con Hal, preferiblemente F, R^4 a R^7 preferiblemente son H, R^8 y R^9 preferiblemente son H o A, cuando es A, se prefiere metilo, X preferiblemente es O e Y preferiblemente es H. Het preferiblemente indica piridinilo o tiazolilo.

Preferiblemente, el compuesto se selecciona entre el grupo compuesto por

Piridin-2-ilamida del ácido 7,8-dicloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico (compuesto N.º 1),

Tiazol-2-ilamida del ácido 8-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico (compuesto N.º 2),

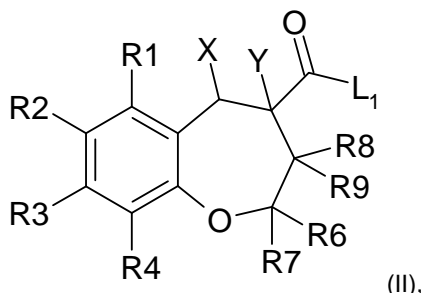
ES 2 475 209 T3

- Piridin-2-ilamida del ácido 8-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico (compuesto N.º 3),
- Piridin-2-ilamida del ácido 2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico (compuesto N.º 4),
- Piridin-2-ilamida del ácido 8-cloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico (compuesto N.º 5),
- Piridin-2-ilamida del ácido 5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico (compuesto N.º 6),
- 5 Tiazol-2-ilamida del ácido 8-cloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico (compuesto N.º 7),
- Tiazol-2-ilamida del ácido 7,8-dicloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico (compuesto N.º 8),
- Tiazol-2-ilamida del ácido 8-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico (compuesto N.º 9),
- Piridin-2-ilamida del ácido 7-cloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico (compuesto N.º 10),
- Tiazol-2-ilamida del ácido 7-cloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico (compuesto N.º 11),
- 10 Piridin-2-ilamida del ácido 7-metoxi-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico (compuesto N.º 12),
- Piridin-2-ilamida del ácido 8-(4-fluoro-fenil)-3,3-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico (compuesto N.º 13),
- Tiazol-2-ilamida del ácido 5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico (compuesto N.º 14),
- Piridin-2-ilamida del ácido 5-oxo-7-fenoxi-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico (compuesto N.º 15),
- 15 Piridin-2-ilamida del ácido 8-cloro-7-fluoro-3,3-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico (compuesto N.º 16),
- Piridin-2-ilamida del ácido 8-etil-3,3-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico (compuesto N.º 17) y
- Tiazol-2-ilamida de ácido 2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico (compuesto N.º 18).
- 20 La expresión «cantidad eficaz» significa la cantidad de un medicamento o principio farmacéuticamente activo que causa la respuesta biológica o médica que, por ejemplo, un investigador o médico busca o pretende en un tejido, sistema, animal o humano.
- Además, la expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» significa una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene las siguientes consecuencias:
- 25 mejora del tratamiento, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, afección, molestia, trastorno o prevención de efectos adversos o también la reducción en el progreso de una enfermedad, afección, trastorno o efectos adversos y también la reducción del progreso de una enfermedad, afección o trastorno.
- 30 La expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» también abarca las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.
- La invención también se refiere a mezclas de los compuestos de fórmula I según la invención, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1.000.
- Estas son mezclas especialmente preferidas de compuestos estereoisoméricos, enantiómeros z.b.
- 35 Los compuestos según la invención y también las materias primas para su preparación se preparan, además, mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la literatura (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes conocidas *per se*, que no se mencionan en este documento con mayor detalle.
- 40 Si se desea, las materias primas pueden formarse también *in situ* de modo que no se aíslen de la mezcla de reacción, sino que en su lugar se conviertan inmediatamente en los compuestos de la invención.

ES 2 475 209 T3

Las materias primas generalmente son conocidas. Si son nuevas, sin embargo, se pueden preparar por métodos conocidos *per se*.

Los compuestos de la invención pueden obtenerse, por ejemplo, mediante la reacción de los compuestos de la siguiente fórmula (II)

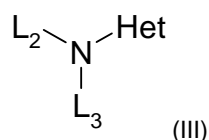


5

donde R¹ a R⁹, X e Y son como se define en la fórmula (I), y

L₁ es Cl, Br, I, OH, N₃, un grupo OH reactivo esterificado o un resto diazonio,

reacciona con un compuesto de la siguiente fórmula (III):



10 donde L₂ y L₃ son independientemente entre sí H o un ión metálico, y Het es como se define anteriormente para la fórmula (I),

y opcionalmente aislar y/o tratar el compuesto de fórmula (I) obtenido mediante dicha reacción con un ácido para obtener la sal correspondiente.

15 En general, los compuestos de fórmula (II) y/o de fórmula (III) son nuevos. En cualquier caso, pueden prepararse según los procedimientos conocidos en la técnica o análogos a esos procedimientos.

20 En los compuestos de fórmula (II), L¹ es preferiblemente Cl, Br, I, OH, un resto OH derivatizado reactivo, especialmente un resto OH esterificado reactivo, por ejemplo, un resto alquilsulfoniloxi que comprende de 1 a 6 átomos de carbono (preferiblemente metilsulfoniloxi) o un resto arilsulfoniloxi que comprende de 6 a 10 átomos de carbono (preferiblemente fenilo o p-tolilsulfoniloxi) o resto de diazonio, más preferido Cl, Br o I e incluso más preferido Cl, o N₃.

Es especialmente preferido si L¹ es metoxi.

25 En los compuestos de fórmula (III), L₂ y/o L₃ son preferiblemente H o un resto que activa el grupo amino al que está unido, por ejemplo, a un ión metálico. Los iones metálicos adecuados se seleccionan preferiblemente a partir del grupo compuesto por iones metálicos alcalinos, iones metálicos alcalinotérreos e iones de aluminio. Son especialmente preferidos los iones metálicos alcalinos, de los cuales son especialmente preferidos Li, Na y K. En el caso de iones metálicos multivalentes, los iones metálicos y los compuestos de fórmula IV forman un complejo que contiene uno o más compuestos de fórmula IV y uno o más iones metálicos donde la proporción entre compuestos de fórmula IV e iones metálicos depende de la valencia de los iones metálicos según las normas de la estequiometría y/o la electroneutralidad.

30 La reacción entre los compuestos de fórmula (II) y los compuestos de fórmula (III) se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un medio de unión a ácido, por ejemplo, una o más bases. Los medios de unión de ácidos adecuados son conocidos en la técnica. Entre los medios de unión a ácidos preferidos están las bases inorgánicas y, especialmente, las bases orgánicas. Son ejemplos de bases inorgánicas los hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos, los carbonatos alcalinos o alcalinotérreos y los bicarbonatos alcalinos o alcalinotérreos u otras sales de un ácido débil y metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio. Son ejemplos de bases orgánicas la trietilamina, diisopropiletilamina (DIPEA), dimetilaniilina, piridina o quinolina. Si se usa una base orgánica, resulta ventajoso en general usar una base con un punto de ebullición superior a la temperatura de reacción más alta empleada durante la reacción. La diisopropiletilamina es especialmente preferida como base orgánica.

35

ES 2 475 209 T3

- Los tiempos de reacción están generalmente dentro del intervalo de algunos minutos a varios días, dependiendo de la reactividad de los respectivos compuestos y de las respectivas condiciones de reacción. Los tiempos de reacción idóneos se determinan fácilmente mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, controlando la reacción. En base a las temperaturas de reacción proporcionadas anteriormente, los
- 5 tiempos de reacción adecuados generalmente están dentro del intervalo de 10 min a 24 horas, preferiblemente entre 30 min y 12 horas, y especialmente entre 45 min y 8 horas, por ejemplo aproximadamente 1 h, aproximadamente 2 h, aproximadamente 4 h o aproximadamente 6 h, y la temperatura de reacción está entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre -10° y 110°, en particular entre aproximadamente 20° y aproximadamente 100°.
- 10 Preferiblemente, la reacción de los compuestos de fórmula (II) con los compuestos de fórmula (III) se lleva a cabo en presencia de un solvente adecuado, que preferiblemente es inerte en las respectivas condiciones de reacción. Son ejemplos de solventes idóneos los hidrocarburos, como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorometano, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres,
- 15 como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, como éter monometílico o monoetílico del etilenglicol o éter dimetílico del etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, como acetonitrilo; sulfóxidos, como dimetilsulfóxido (DMSO); compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres, como acetato de etilo, o mezclas de los solventes mencionados. En general, se prefieren los
- 20 solventes polares. Son ejemplos de solventes polares adecuados los hidrocarburos clorados, alcoholes, éteres de glicol, nitrilos, amidas y sulfóxidos o mezclas de los mismos. Las amidas son las más preferidas, especialmente la dimetilformamida (DMF).

Sales y otras formas farmacéuticas

- Los compuestos mencionados según la invención pueden usarse en sus formas finales no sales. Por otro
- 25 lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivar de varios ácidos orgánicos e inorgánicos y bases mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se preparan en su mayor parte mediante métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula I contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse mediante la reacción
- 30 del compuesto con una base adecuada para obtener la sal de adición de base correspondiente. Estas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de
- 35 fórmula I son similares a las incluidas. En el caso de determinados compuestos de fórmula I, las sales de adición de ácido pueden formarse tratando estos compuestos 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 correspondientes sales, como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil y monoarilsulfonatos, como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales, como acetato, trifluoroacetato,
- 40 tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Por consiguiente, entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato,
- 45 fumarato, galacturato (a partir de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-
- 50 naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, aunque esto no represente una restricción.

- Adicionalmente, entre las sales de base de los compuestos según la invención se incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y cinc, aunque no se pretende que esto represente una restricción. De las sales mencionadas anteriormente,
- 55 se da preferencia al amonio, a las sales de los metales alcalinos sodio y potasio y a las sales de los metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos de fórmula I que derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletildiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-
- 60 dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliaminas, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina,

ES 2 475 209 T3

trimetilamina, tripropilamina y tri(hidroximetil)metilamina (trometamina), aunque no se pretende que esto represente una restricción.

5 Los compuestos de la presente invención que contienen grupos con nitrógeno básico pueden cuaternizarse usando agentes como haluros de alquilo(C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos de dialquilo(C₁-C₄), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; haluros de alquilo(C₁₀-C₁₈), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo y haluros de arilalquilo(C₁-C₄), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Usando estas sales pueden prepararse tanto compuestos hidrosolubles como liposolubles según la invención.

10 Entre las sales farmacéuticas preferidas mencionadas anteriormente se incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato sódico, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, aunque no se pretende que esto represente una restricción.

15 Las sales de adición de ácido de compuestos básicos de fórmula I se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal de una forma convencional. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de una forma convencional. Las formas de base libre difieren en un determinado respecto de sus correspondientes formas de sales con respecto a determinadas propiedades físicas, como solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales por los demás se corresponden con las respectivas formas de base libre de las mismas.

20 Como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se forman con metales o aminas, como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminas orgánicas. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

25 Las sales de adición de base de compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, provocando la formación de la sal en una forma convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de una forma convencional. Las formas de ácido libre difieren en un determinado respecto de sus correspondientes formas de sales con respecto a determinadas propiedades físicas, como solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los objetivos de la invención las sales por los demás se corresponden con las respectivas formas de ácido libre de las mismas.

30 Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también incluye sales múltiples. Entre las formas de sales múltiples típicas se incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, bifosfato, disodio y trihidrocloruro, aunque no se pretende que esto represente una restricción.

35 Con respecto a lo establecido anteriormente, puede observarse que la expresión «sal farmacéuticamente aceptable» en la conexión presente se refiere a un principio activo que comprende un compuesto de fórmula I en forma de una de sus sales, en especial si esta forma de sal confieren propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo utilizada anteriormente. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio activo por primer vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía previamente y puede incluso tener influencia positiva sobre la farmacocinética de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

40 Los compuestos de fórmula I según la invención puede ser quirales debido a su estructura molecular y pueden, por consiguiente, aparecer en diversas formas enantioméricas. Por tanto, pueden encontrarse en forma racémica u ópticamente activa.

45 Puesto que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos según la invención puede diferir, puede ser deseable utilizar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los productos intermedios pueden separarse en compuestos enantioméricos por medios químicos o físicos conocidos por el experto en la materia y incluso emplearse como tal en la síntesis.

50 En el caso de aminas racémicas, los diastereoisómeros se forman a partir de la mezcla mediante reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Son ejemplos de agentes de resolución adecuados los ácidos ópticamente activos, como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, ácidos amino adecuadamente N protegidos (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-bencenosulfonilprolina) o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos. También resulta ventajosa la resolución cromatográfica de enantiómeros con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros

ES 2 475 209 T3

derivados de hidratos de carbono o polímeros de metacrilado quiralmente derivatizados inmovilizados en gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este fin son mezclas de solventes adecuados o alcohólicos como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetónitrilo, por ejemplo, en la proporción 82:15:3.

5 La invención además se refiere al uso de los compuestos y/o sus sales fisiológicamente aceptables para la preparación de un medicamento (composición farmacéutica), en especial mediante métodos no químicos. Estos se pueden convertir en una forma farmacéutica adecuada aquí junto con al menos un excipiente o adyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, si se desea, en combinación con uno o más principios activos adicionales.

10 La invención además se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto según la invención, sus solvatos y estereoisómeros, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente excipientes y/o adyuvantes.

15 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprender una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Dicha unidad puede comprender, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, en particular, preferiblemente de 5 mg a 100 mg, de un compuesto según la invención, dependiendo de la enfermedad tratada, el método de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que comprenden una dosis diaria o dosis divididas, como se indica a continuación, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse usando un proceso que es generalmente conocido en la técnica farmacéutica.

25 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración mediante cualquier procedimiento adecuado deseado, por ejemplo, mediante procedimientos orales (como bucal o sublingual), rectales, nasales, tópicos (como bucal, sublingual o transdérmico), vaginales o parenterales (como subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Estas formulaciones pueden prepararse usando todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el principio activo con los excipientes o adyuvantes.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral pueden administrarse como unidades independientes, tal como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, espumas comestibles o alimentos espumosos o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

35 Así, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente principio activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan fragmentando el compuesto hasta un tamaño pequeño adecuado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico fragmentado de forma similar, como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, como por ejemplo, almidón o manitol. Así mismo, puede presentar un agente saborizante, conservante, dispersante y colorante.

40 Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla de polvo como se describe anteriormente y con la que se llenan los cuerpos de gelatina. Pueden añadirse deslizantes y lubricantes, como por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, a la mezcla de polvo antes de la operación de llenado. Asimismo, puede añadirse un desintegrante o solubilizante, como por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

45 Además, si se desea o es necesario, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados, así como colorantes. Entre los aglutinantes adecuados se incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, como por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes derivados del maíz, gomas naturales y sintéticas, como por ejemplo, de acacia, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Entre los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas se incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Entre los desintegrantes se incluyen, sin restricciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un desintegrante, y presionando la mezcla completa para obtener los comprimidos. Una mezcla de polvo se prepara mezclando el compuesto fragmentado de forma adecuada con un diluyente o una base, como se describe anteriormente y, opcionalmente, con un aglutinante, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución, como por ejemplo, parafina, un acelerador de la absorción, como por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un absorbente, como por ejemplo, bentonita, caolina o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo puede granularse mojándola con un aglutinante como, por ejemplo, sirope, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y haciéndolo pasar a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo

ES 2 475 209 T3

puede hacerse pasar a través de una máquina de obtención de comprimidos, obteniéndose trozos de forma no uniforme que se rompen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral para evitar que se peguen a los moldes de vaciado de comprimidos. La mezcla lubricada se prensa a continuación para obtener los comprimidos. Los compuestos según la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y, a continuación, prensarse directamente para obtener los comprimidos sin llevar a cabo los pasos de granulación o prensado en seco. Puede presentarse una capa protectora transparente u opaca compuesta por una capa sellante de goma laca shellac, una capa de azúcar o de material polimérico y una capa satinada de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para poder diferenciar entre diferentes unidades de dosis.

Pueden prepararse líquidos orales, como por ejemplo, soluciones, jarabes y elixires en forma de unidades de dosis de modo que una cantidad determinada comprenda una cantidad preespecificada de los compuestos. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Asimismo, pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcoholes isoestearilo etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos de sabor, como por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina, u otros edulcorantes artificiales y similares.

Las formulaciones de unidades de dosis para administración oral pueden estar, si se desea, encapsuladas en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de manera que la liberación sea prolongada o retardada tal como, por ejemplo, recubriéndola o embebiéndola en material particulado en polímeros, ceras y similares.

Los compuestos según la invención, sus sales y solvatos, también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, como por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Pueden formarse liposomas a partir de varios fosfolípidos, como por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos según la invención, sus sales y solvatos pueden también administrarse usando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se unen las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden unirse a polímeros solubles como vehículos para medicamentos dirigidos. Estos polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o poli-(óxido de etileno)polilisina sustituido con radicales palmitoilo. Los compuestos pueden además unirse a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-epsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles entrecruzados o anfipáticos.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden administrarse como esparadrapos independientes para el contacto próximo y prolongado con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el principio activo puede administrarse a partir del esparadrappo mediante iontoforesis como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados para su administración tópica pueden estar formulados como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, ungüentos, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

Para el tratamiento de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican, preferiblemente como pomada o crema tópica. En el caso de la formulación para administrar una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de crema parafínica o miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para obtener una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica a los ojos incluyen colirios, en los que el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, en particular, un solvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca abarca grageas, pastillas y colutorios.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que la sustancia vehículo es un sólido comprenden un polvo grueso que contiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, que se administra de manera que se pueda aspirar, es decir, mediante inhalación rápida a

ES 2 475 209 T3

través de las fosas nasales a partir de un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administración como pulverizador nasal o gotas para la nariz con un líquido como sustancia vehículo abarcan soluciones del principio activo en agua o en aceite.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración mediante inhalación abarcan polvos o vapores, que pueden generarse mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden administrarse como formulaciones en óvulos, tampones, cremas, geles, ungüentos, espumas o nebulizadores.

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante los cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y conservarse en estado liofilizado, de modo que solo es necesaria la adición del líquido

15 vehículo estéril, por ejemplo, agua para los fines de la inyección, inmediatamente antes de su uso.

Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas según la fórmula pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

20 No que decir tiene que, además de los constituyentes mencionados especialmente arriba, las formulaciones también pueden comprender otros agentes normales en la técnica con respecto al tipo de formulación en particular; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para la administración oral pueden comprender sabores.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención depende de varios factores, como por ejemplo, la edad y peso del ser humano o animal, la enfermedad precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el método de administración y es determinada finalmente por el doctor o veterinario responsable del tratamiento. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto según la invención está generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y, en particular, típicamente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg normalmente está entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una dosis individual al día o normalmente en una serie de dosis divididas (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato de la misma puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto según la invención *per se*. Puede asumirse que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras afecciones mencionadas anteriormente.

25

30

35 La invención además se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto según la invención y/o sus solvatos y estereoisómeros, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y al menos un principio activo de medicamento adicional.

Además la invención se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto seleccionado a partir del grupo.

La invención también se refiere a un conjunto (kit) compuesto por envases independientes de

40 a) una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sus solvatos y estereoisómeros, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones,

y

b) una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional.

45 El conjunto comprende recipientes adecuados, como cajas, frascos individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas independientes, conteniendo cada una cantidad eficaz de un compuesto según la invención y/o sus solvatos y estereoisómeros, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones y una cantidad eficaz de un principio activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

USO

50 Los presentes compuestos son adecuados como principios activos farmacéuticos para mamíferos, en especial para humanos, en el tratamiento de la diabetes de tipos 1 y 2, la obesidad, la neuropatía y/o la nefropatía.

ES 2 475 209 T3

Por tanto, la invención se refiere al uso de compuestos solvatos y estereoisómeros según la reivindicación 1, como mezclas de los mismos en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes de tipos 1 y 2, la obesidad, la neuropatía y/o la nefropatía.

5 Los compuestos de la presente invención pueden usarse como agentes profilácticos o terapéuticos para tratar enfermedades o trastornos mediados por niveles deficientes de actividad glucoquinasa o que pueden tratarse mediante la activación de la glucoquinasa incluyendo, pero sin limitaciones, diabetes mellitus, alteración de la tolerancia a la glucosa, IFG (alteración de la glucosa en ayunas) e IFG (alteración de la glucemia en ayunas), así como otras enfermedades y trastornos como los que se describen a continuación.

10 Además, los compuestos de la presente invención también pueden usarse para prevenir la progresión del tipo prediabetes, alteración de la tolerancia a la glucosa, IFG (alteración de la glucosa en ayunas) o IFG (alteración de la glucemia en ayunas) en la diabetes mellitus.

15 Los compuestos de la presente invención también pueden usarse como agentes profilácticos o terapéuticos de complicaciones diabéticas como, pero sin limitaciones, neuropatía, nefropatía, retinopatía, cataratas, macroangiopatía, osteopenia, coma hiperosmolar diabético, enfermedades infecciosas (p. ej., infección respiratoria, infección urinaria, infección del aparato digestivo, infección de los tejidos blandos dérmicos, infección de las extremidades inferiores, etc.), gangrena diabética, xerostomía, disminución del sentido de la audición, enfermedad cerebrovascular, alteración de la circulación periférica, etc.

20 Los compuestos de la presente invención también pueden usarse como agentes profilácticos o terapéuticos en el tratamiento de enfermedades y trastornos como, pero sin limitaciones, obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), hiperinsulinemia, trastorno sensorial inducido por hiperinsulinemia, dislipoproteinemia (lipoproteínas anómalas en sangre) incluyendo dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia (exceso de lipoproteínas en sangre) incluyendo tipo I, II-a (hipercolesterolemia), II-b, III, IV (hipertrigliceridemia) y V (hipertrigliceridemia), niveles bajos de HDL, niveles altos de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, restenosis vascular, enfermedad neurodegenerativa, depresión, trastornos del SNC, esteatosis hepática, osteoporosis, hipertensión, enfermedades renales (p. ej., nefropatía diabética, nefritis glomerular, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva, enfermedad renal terminal, etc.), infarto de miocardio, angina de pecho y enfermedad cerebrovascular (p. ej., infarto cerebral, apoplejía cerebral).

30 Los compuestos de la presente invención pueden usarse también como agentes profilácticos o terapéuticos en el tratamiento de enfermedades y trastornos como, pero sin limitaciones, osteoporosis, hígado graso, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, enfermedades inflamatorias (p. ej., artritis reumatoide crónica, espondilitis deformante, osteoartritis, lumbago, gota, inflamación postoperatoria o traumática, remisión de hinchazón, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, hepatitis (incluyendo esteatohepatitis no alcohólica), neumonía, colitis inflamatoria, colitis ulcerosa), pancreatitis, síndrome de obesidad visceral, caquexia (p. ej., caquexia carcinomatosa, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia hemopática, caquexia endocrinopática, caquexia infecciosa, caquexia inducida por síndrome de inmunodeficiencia adquirida), síndrome de ovario poliquístico, distrofia muscular, tumor (p. ej., leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de piel, etc.), síndrome de intestino irritable, diarrea aguda o crónica, espondilitis deformante, osteoartritis, remisión de la hinchazón, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) y similares.

40 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con uno o más fármacos adicionales como se describe a continuación. La dosis del segundo fármaco puede seleccionarse apropiadamente en base a una dosis empleada a nivel clínico. La proporción entre el compuesto de fórmula I y el segundo fármaco puede determinarse de forma adecuada según el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad objetivo, la situación clínica, la combinación y otros factores. En casos en los que el sujeto de administración es un humano, por ejemplo, el segundo fármaco puede usarse en una cantidad de 0,01 a 100 partes en peso por parte en peso del compuesto de fórmula I.

50 El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o pauta posológica preferiblemente tiene actividades complementarias al compuesto de fórmula I de modo que no se afecten de forma adversa entre sí. Dichos fármacos están presentes de forma adecuada en combinación con cantidades que son eficaces para el objetivo previsto. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula I, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un segundo fármaco, como se describe en este documento.

55 El compuesto de fórmula I y los principios farmacéuticamente activos adicionales pueden administrarse juntos en una composición farmacéuticamente unitaria o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede ocurrir de forma simultánea o secuencial en cualquier orden. Dicha administración secuencial puede realizarse próxima en el tiempo o distante en el tiempo. Las cantidades del compuesto de fórmula I y los segundos principios activos y los momentos de administración relativos se seleccionarán para conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

La politerapia puede proporcionar «sinergia» y comprobarse que es «sinérgica», es decir, el efecto logrado cuando los principios activos se usan a la vez es mayor que la suma de los efectos obtenidos usando los compuestos por separado. Puede obtenerse un efecto sinérgico cuando los principios activos: 1) se coformulan y administran o suministran de forma simultánea en una formulación de administración unitaria combinada; 2) se administran mediante la alternancia o en paralelo como formulaciones independientes o 3) mediante alguna otra pauta. Cuando se administra como terapia alterna, puede obtenerse un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran de forma secuencial, por ejemplo, mediante diferentes inyecciones en jeringas independientes. En general, durante la terapia de alternancia, se administra una dosis eficaz de cada principio activo de forma secuencial, es decir, en serie, mientras que en la politerapia, las dosis eficaces de dos o más principios activos se administran conjuntamente.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse, por ejemplo en combinación con fármacos adicionales como un agente terapéutico para diabetes mellitus y/o un agente terapéutico para complicaciones diabéticas, como se define anteriormente.

Entre los ejemplos de agentes terapéuticos conocidos para la diabetes mellitus que pueden usarse en combinación con un compuesto de fórmula I se incluyen preparaciones de insulina (p. ej., preparaciones de insulina animal extraída del páncreas bovino o porcino; preparaciones de insulina humana sintetizadas mediante técnicas de ingeniería genética usando *Escherichia coli* o una levadura), un fragmento de insulina o sus derivados (p. ej., INS-i), agentes para mejorar la resistencia a la insulina (p. ej., clorhidrato de pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona o su malato; GI-262570, JTT-50 1, MCC-555, YM-440, KRP-297, CS-Oil, FK-614), inhibidores de la alfa-glucosidasa (p. ej., voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitalo), biguanidas (p. ej., fenformina, metformina, buformina), secretagogos de insulina [sulfonilureas (p. ej., tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o su sal de calcio hidratada, GLP-1J, inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (p. ej., NVP-DPP-278, PT-100), agonistas beta-3 (p. ej., CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140, etc.), agonistas de amilina (p. ej., pramlintida), inhibidores de la fosfotirosina fosfatasa (p. ej., ácido vanádico), inhibidores de la gluconeogénesis (p. ej., inhibidores de la glucógeno fosforilasa, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, antagonistas del glucagón), inhibidores del SGLT (contransportador de sodio-glucosa) (p. ej., T-1095) y similares.

Entre los ejemplos de agentes terapéuticos conocidos para complicaciones diabéticas se incluyen inhibidores de la aldosa reductasa (p. ej., tolrestat, epairestat, zenarestat, zopobestat, minairestat, fidarestat [SNK-860], CT-i12), factores neurotróficos (p. ej., NGF, NT-3, BDNF), promotores de secreción-producción de factores neurotróficos, inhibidores de PKC (p. ej., LY-333531), inhibidores de AGE (p. ej., ALT946, pimagedina, piratoxatina, bromuro de N-fenaciltriazolio [ALT766], EXO-226), antioxidantes de oxígeno activo (p. ej., ácido tióctico) y vasodilatadores cerebrales (p. ej., tiapurida, mexiletina).

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse, por ejemplo, en combinación con fármacos antihiperlipidémicos. Los datos epidemiológicos han establecido con firmeza la hiperlipidemia como principal factor de riesgo causante de enfermedad cardiovascular (ECV) debido a la aterosclerosis. En los últimos años se ha hecho hincapié en la reducción de los niveles plasmáticos de colesterol y, especialmente de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, como un paso esencial para la prevención de la ECV.

La enfermedad cardiovascular es especialmente prevalente entre las personas con diabetes, al menos en parte debido a la existencia de múltiples factores de riesgo independientes en esta población. El tratamiento eficaz de la hiperlipidemia en la población general y en las personas con diabetes en particular, es por tanto de una importancia médica excepcional. Entre los ejemplos de fármacos antihiperlipidémicos se incluyen compuestos estatina que son inhibidores de la síntesis del colesterol (p. ej., cerivastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, itavastatina o sus sales, etc.), inhibidores de la síntesis de escualeno o compuestos fibrato (p. ej., bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato) que presentan una acción de reducción de los triglicéridos y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse, por ejemplo, en combinación con fármacos hipotensores. La hipertensión se ha asociado con niveles elevados de insulina en sangre, afección conocida como hiperinsulinemia. La insulina, una hormona peptídica cuyas acciones principales son promover la utilización de la glucosa, la síntesis de proteínas y la formación y almacenamiento de lípidos neutros, también actúa promoviendo el crecimiento de las células vasculares y el aumento de la retención de sodio renal, entre otras cosas. Estas últimas funciones pueden conseguirse sin que se vean afectados los niveles de glucosa y son causas conocidas de hipertensión. El crecimiento de la vasculatura periférica, por ejemplo, puede causar estrechamiento de los capilares periféricos, mientras que la retención de sodio aumenta el volumen de sangre. Por tanto, la reducción de los niveles de insulina en pacientes hiperinsulinémicos puede prevenir el crecimiento vascular anómalo y la retención de sodio renal causada por niveles altos de insulina y, por tanto, aliviar la hipertensión. Entre los ejemplos fármacos hipotensores se incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (p. ej., captoprilo, enalaprilo, delapirilo), antagonistas de la angiotensina II (p. ej., candesartán, cilexetilo, losartán, eprosartán, valsartán, termisartán, irbesartán, tasosartán), antagonistas de calcio (p. ej., manidipina, nifedipina, nifedipina, nifedipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina) y clonidina.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse, por ejemplo, en combinación con fármacos antiobesidad. El término «obesidad» supone un exceso de tejido adiposo. La obesidad es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de muchas enfermedades muy frecuentes como diabetes, aterosclerosis e hipertensión. En cierto grado, el apetito es controlado por áreas discretas del hipotálamo: un centro de la alimentación en el núcleo ventrolateral del hipotálamo (VLH) y un centro de la saciedad en el hipotálamo ventromedial (VMH). La corteza cerebral recibe señales positivas del centro de la alimentación que estimulan a comer y el centro de la saciedad modula este proceso enviando impulsos inhibidores al centro de alimentación. Varios procesos reguladores pueden influir sobre estos centros hipotalámicos. El centro de la saciedad puede activarse por el aumento de la glucemia y/o la insulina que se produce tras una comida. Entre los ejemplos de fármacos antiobesidad se incluyen fármacos antiobesidad que actúan sobre el sistema nervioso central (p. ej., dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramon, dexanfetamina, mazindol, fenilpropranolamina, clobenzorex), inhibidores de la lipasa pancreática (p. ej., orlistat), agonistas beta-3 (p. ej., CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140), péptidos anorexígenos (p. ej., leptina, CNTF (factor neurotrófico ciliar) y agonistas de colecistoquinina (p. ej., lantitriptá, FPL-15849).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención y no deben interpretarse como una limitación de la misma y del alcance de la protección conferida por lo que se define en las reivindicaciones a cualquier respecto.

20 ENSAYOS

Ensayo de análisis de activación de la glucoquinasa

La actividad GK (enzima humana o de rata) se determina mediante un ensayo con enzima conjugada usando piruvato quinasa (PK) y lactato deshidrogenasa (LDH) como enzimas conjugadas. La actividad GK se calcula a partir del descenso de NADH controlado mediante fotometría con un lector de placas de microvaloración (MTP) a 340 nm.

Para los fines de cribado, el ensayo de GK se realiza de forma rutinaria en un formato de 384-MTP en un volumen total de 33 µl/pocillo. Se mezclaron 10 µl de la solución de regeneración de ATP (en tampón HEPES*, pH 7,0, piruvato quinasa a 6,73 U/ml, lactato deshidrogenasa a 6,8 U/ml) y 10 µl de la solución glucoquinasa/glucosa (15 µg/ml de glucosa 6,6 mM, en tampón HEPES*, pH 7,0; la concentración de la solución stock de glucosa era de 660 mM en H₂O de Millipore) junto con 3 µl de una solución de DMSO al 10% (en tampón HEPES*, pH 7,0) que contenía 3,3 veces las cantidades de los compuestos para obtener concentraciones finales del compuesto en el intervalo comprendido entre 1 nM y 30 µM (en ocasiones 300 µM) en la solución del ensayo (v. a continuación). Las soluciones se mezclaron durante 5 s, y tras la centrifugación a 243×g durante 5 min, las soluciones se preincubaron durante 25 min a temperatura ambiente.

La reacción se inició mediante la adición de 10 µl de la solución NADH/ATP (NADH 4,29 mM, ATP 4,95 mM, en tampón HEPES*). La MTP se agitó durante 5 s y, a continuación, se monitorizó la absorbancia a 340 nm de forma continua en un lector de MTP (TECAN Spectro fluor plus) durante los siguientes 27 min (con un tiempo de ciclo de lectura de MTP de 199 s). Las concentraciones finales de los diversos componentes eran las siguientes: Hepes 49,5 mM, pH 7,0; PEP 1,49 mM; NADH 1,3 mM; KCl 49,5 mM; MgCl₂ 4,96 mM; Mg-ATP 1,5 mM; DTT 1,98 mM; piruvato quinasa 2,04 U/ml; lactato deshidrogenasa 2,06 U/ml; DMSO al 0,91%; glucoquinasa 0,15 µg/pocillo y los compuestos de ensayo en el intervalo de entre 1 nM y 300 µM.

El cambio en la densidad óptica ($\Delta DO_{340 \text{ nm}}$) en presencia del compuesto se expresó en relación con el $\Delta DO_{340 \text{ nm, ctrl}}$ de la incubación control (en presencia de glucosa 2 mM y DMSO al 0,91%), teniendo en cuenta la densidad óptica de la muestra blanco (incubación en ausencia de glucosa 2 mM). Para la determinación de la mitad de la concentración eficaz máxima (EC₅₀), se representaron los valores de % del control en una gráfica semilogarítmica frente a la concentración del compuesto de interés. Los puntos de datos se ajustaron a una función de curva sigmoideo ($f(x) = (\% - \text{Ctrl}_{\text{máx}} - \% - \text{Ctrl}_{\text{mín}}) / (1 - (\text{EC}_{50} / x^{**n(\text{Hill})})) + \% - \text{Ctrl}_{\text{mín}}$) mediante un análisis de regresión no lineal.

* Tampón Hepes (Hepes 50 mM, pH 7,0; MgCl₂ 5 mM; KCl 50 mM; PEP 1,5 mM; BSA al 0,1%). Se añadió DTT al tampón Hepes a partir de una solución stock concentrada 200 veces (en H₂O Millipore) preparada cada día. La concentración final de DTT en el tampón Hepes es de 2 mM.

Cultivo de células INS-1 pancreáticas

Las células INS-1 se cultivaron en un medio completo RPMI 1640 que contenía piruvato sódico 1 mM, 2-mercaptoetanol 50 µM, glutamina 2 mM, HEPES 10 mM, penicilina 100 UI/ml y estreptomycin (CM)

ES 2 475 209 T3

100 µg/ml, suplementado con glucosa 10 mM y suero de ternera fetal (STF) al 10% (v/v) inactivado por calor, como se describe en Asfari y col. (Endocrinology 130: 167-178, 1992).

Ensayo de secreción de insulina

5 Las células INS-1 se dispusieron y cultivaron en placas de 48 pocillos. Tras 2 días de cultivo, se eliminó el medio y las células se cultivaron durante 24 h con un cambio de medio a glucosa 5 mM, STF al 1%. A continuación, las células se lavaron con tampón HEPES bicarbonato de Krebs-Ringer (KRBH; NaCl 135 mM; KCl 3,6 mM; NaHCO₃ 5 mM; NaH₂PO₄ 0,5 mM; MgCl₂ 0,5 mM; CaCl₂ 1,5 mM y HEPES 10 mM; pH 7,4), BSA al 0,1% con glucosa 2,8 mM y se preincubaron durante 30 min a 37°C en el mismo tampón. A continuación las células se lavaron dos veces y se incubaron durante 1 h en KRBH BSA al 0,1% con glucosa 2,8 o 4,2 mM y diferentes concentraciones de la molécula analizada. La concentración de insulina en los sobrenadantes recogidos se midió mediante ELISA empleando un anticuerpo de rata anti-insulina (Insulin Rat Elit PLUS, ref. cat. 10-1145-01).

Para ilustrar la invención se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, se entenderá que estos ejemplos no limitan la invención y solo pretenden sugerir un método para poner en práctica la invención.

15 Los expertos en la materia reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar varios activadores de la glucoquinasa diferentes de la invención y se considera que los métodos alternativos de preparación de los compuestos de esta invención están dentro del objetivo de la misma. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no incluidos como ejemplos según la invención puede realizarse con éxito mediante modificaciones aparentes para los expertos en la materia, por ejemplo, mediante grupos de interferencia protegidos de forma adecuada, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos a los descritos y/o realizando modificaciones habituales en las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones descritas en este documento o conocidas en la técnica tienen aplicabilidad a la preparación de otros compuestos de la invención.

25 Anteriormente y a continuación, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes «proceso habitual» significa: se añade agua si es necesario, se ajusta el pH, si es necesario, entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores de R_f en gel de sílice, eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

30 Espectrometría de masas (EM): IE (ionización por impacto electrónico) M⁺
FAB (bombardeo rápido de átomos) (M+H)⁺
ESI (ionización por electropulverización) (M+H)⁺
(siempre que no se indique otra cosa)

Puntos de fusión (pf): los puntos de fusión se determinan con un aparato BÜCHI Melting Point B-540.

35 Condiciones de EM-CL

Los datos de masa (MH⁺, administrados como valores m/z) se obtuvieron de las mediciones de LC-MS y se registraron un sistema Hewlett Packard de la serie HP 1110 con un detector ELS Secex 75 de ERC con las siguientes características: fuente de iones: electropulverización (modo positivo); barrido: 100-1000 m/z; voltaje de fragmentación: 60 V; temperatura del gas: 300°C, DAD: 220 nm.

40 Caudal: 2,4 ml/min. El divisor utilizado reducía el caudal después de la DAD para la EM a 0,75 ml/min.

Columna: Chromolith Speed ROD RP-18e 50-4.6

Solvente: LiChrosolv (Merck KGaA)

Solvente A: H₂O (TFA al 0,01%)

Solvente B: ACN (TFA al 0,01%)

45 Método A: en 2,6 min de 96% de A a 100% de B. Seguido de 0,7 min a 100% de B.

Ejemplo 1

Piridin-2-ilamida del ácido 7,8-dicloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico

Etapa A: Se añadió una suspensión de hidruro sódico en parafina (0,35 g, 60%) a 5 ml de dimetilcarbonato. A esta suspensión se añadió 7,8-dicloro-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona (4,3 mmol) disuelto en 2 ml de dimetilcarbonato gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante dos horas, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se añadieron a la mezcla 25 ml de ácido clorhídrico a 2 mol/l. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en éter dietílico. El éster de metilo del ácido 7,8-dicloro-5-oxo-2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[b]oxepin-4-carboxílico se obtuvo mediante cristalización a partir de esta solución con un rendimiento del 40%. CL-EM 2,3 min, 289,0 (MH⁺), 2,8 min, 289,0 (MH⁺).

Etapa B: El éster de metilo del ácido 7,8-dicloro-5-oxo-2,3,4,5-tetra-hidrobenzo[b]oxepin-4-carboxílico (0,2 mmol) y 2-aminopiridina (0,2 mmol) se disolvieron en 1 ml de xileno. La reacción se llevó a cabo mediante irradiación con microondas durante una hora a 150°C. La solución obtenida a partir de esta reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con 2 mol/l de ácido clorhídrico y acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico y el solvente se eliminó al vacío. El residuo restante se purificó mediante HPLC (Chromolith prep. RP18, solvente A: agua:acetonitrilo 90:10 + ácido fórmico al 0,1%; solvente B: agua:acetonitrilo 10:90 + ácido fórmico al 0,1%; flujo: t = 0 min 25 ml/min, t = 1 min 50 ml/min, gradiente: t = 0 min 10% B, t = 1 min 10% B, t = 2 min 10% B, t = 2,2 min 20% B, t = 7,5 min 50% B, t = 7,6 min 100% B, t = 8,5 min 100% B). Tras la evaporación del solvente al vacío se obtuvo piridina-2-ilamida del ácido 7,8-dicloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico como un polvo blanco con un rendimiento del 14%. EM-CL: 1.9 min, 351.0 (MH⁺), ¹H RMN: (DMSO-d₆, 500 MHz): □ [ppm]: 10,543 (s, 1H), 8,304 (s, 1H), 8,135 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,809 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,758 (s, 1H), 7,524 (s, 1H), 7,114 (s, 1H), 4,652 (m, 1H, J = 2,8 Hz), 4,360 (t, 1H, J = 8,9 Hz), 4,042 (m, 1H, J = 4,9 Hz), 2,512 (m, 2H, J = 1,8 Hz).

Ejemplo 2

Tiazol-2-ilamida del ácido 8-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico

Etapa A: Se añadió una suspensión de hidruro sódico en parafina (0,49 g, 60%) a 5 ml de dimetilcarbonato. A esta suspensión se añadió 8-fluoro-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona (6,2 mmol) disuelta en 2 ml de dimetilcarbonato gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante dos horas, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se añadieron a la mezcla 25 ml de ácido clorhídrico a 2 mol/l. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en éter dietílico. El éster de metilo del ácido 8-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico se obtuvo mediante cristalización a partir de esta solución con un rendimiento del 7%. EM-CL: 1,8 min, 238,0 (MH⁺), 2,4 min, 238,0 (MH⁺).

Etapa B: El éster de metilo del ácido 8-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico (0,6 mmol) y 2-aminotiazol (0,6 mmol) se disolvieron en 2,5 ml de xileno. La reacción se llevó a cabo mediante irradiación con microondas durante 30 minutos a 140°C. La solución obtenida a partir de esta reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con 2 mol/l de ácido clorhídrico y acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico y el solvente se eliminó al vacío. Tras la evaporación del solvente al vacío se obtuvo piridina-2-ilamida del ácido 8-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico como un polvo blanco con un rendimiento del 7%. EM-CL: 1,9 min, 307,0 (MH⁺), ¹H RMN: (DMSO-d₆, 500 MHz): d [ppm]: 12,102 (s, 1H), 7,731 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,464 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,234 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,056 (m, 2H, J = 7,8 Hz), 4,654 (m, 1H, J = 2,6 Hz), 4,340 (m, 1H, J = 7,6 Hz), 4,013 (m, 1H, J = 7,2 Hz), 2,502 (m, 2H, J = 1,8 Hz).

Ejemplo 3

Piridin-2-ilamida del ácido 8-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico

Etapa A: Se añadió una suspensión de hidruro sódico en parafina (0,42 g, 60%) a 4 ml de dimetilcarbonato. A esta suspensión se añadió 8-etil-3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona (5,3 mmol) disuelta en 2 ml de dimetilcarbonato gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante dos horas, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se añadieron a la mezcla 25 ml de ácido clorhídrico a 2 mol/l. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el solvente se eliminó al vacío. El éster de metilo del ácido 8-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico se obtuvo como un aceite marrón con un rendimiento del 87%. EM-CL: 2,2 min, 249,0 (MH⁺), 2,7 min, 249,0 (MH⁺).

Etapa B: El éster de metilo del ácido 8-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico (0,6 mmol) y 2-aminopiridina (0,6 mmol) se disolvieron en 2,5 ml de xileno. La reacción se llevó a cabo mediante irradiación con microondas durante una hora a 150°C. La solución obtenida a partir de esta reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con 2 mol/l de ácido clorhídrico y acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico y el solvente se eliminó al vacío. Tras la evaporación del solvente al

ES 2 475 209 T3

vacío se obtuvo piridina-2-ilamida del ácido 8-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico como un polvo blanco con un rendimiento del 5%. EM-CL: 1,8 min, 311,2 (MH⁺), ¹H RMN: (DMSO-d₆, 500 MHz): □ [ppm]: 10,543 (s, 1H), 8,296 (s, 1H), 8,152 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,798 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,605 (m, 1H, J = 8,1 Hz), 7,102 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 7,032 (m, 1H, J = 8,1 Hz), 6,983 (s, 1H), 4,594 (m, 1H, J = 3,0 Hz), 4,364 (t, 1H, J = 4,8 Hz), 3,942 (m, 1H, J = 5,2 Hz), 2,640 (q, 2H, J = 7,7 Hz), 2,512 (t, 2H, J = 1,7 Hz), 1,193 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 4

Piridin-2-ilamida del ácido 2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico

Etapa A: A una suspensión de hidruro sódico en parafina (2,5 g, 60%) se añadió dimetilcarbonato (36 ml). A esta suspensión se añadió 3,4-dihidro-2H-benzo[b]oxepin-5-ona (31 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante dos horas, se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante otras dos horas. Se añadieron a la mezcla 100 ml de ácido clorhídrico a 2 mol/l. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se secó sobre sulfato de magnesio. El éster de metilo del ácido 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepin-4-carboxílico se obtuvo mediante evaporación del solvente al vacío con un rendimiento del 12%. EM-CL: 1,8 min, 221,0 (MH⁺), 2,3 min, 221,0 (MH⁺).

Etapa B: Se preparó una solución de éster de metilo del ácido 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico (5 mmol) en 120 ml de metanol. La solución se sometió a hidrogenación catalítica mediante «H-cube» (Thales Nanotechnology, caudal 0,5 ml/min, catalizador Pd/C al 10% 30×4 mm, temperatura ambiente, presión ambiente). Este procedimiento se repitió tres veces. Mediante evaporación del solvente al vacío se obtuvieron 1,1 g del producto sin procesar. El producto sin procesar se purificó mediante HPLC preparativa (Chromolith prep. RP18, solvente A: agua:acetonitrilo 90:10 + ácido fórmico al 0,1%; solvente B: agua:acetonitrilo 10:90 + ácido fórmico al 0,1%; flujo: t = 0 min 25 ml/min, t = 1 min 50 ml/min, gradiente: t = 0 min 10% B, t = 1 min 10% B, t = 2 min 10% B, t = 2,2 min 20% B, t = 7,5 min 50% B, t = 7,6 min 100% B, t = 8,5 min 100% B) produciendo 0,58 g de éster de metilo del ácido 2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico. EM-CL: 2,0 min, 205,2 (MH⁺).

Etapa C: El éster de metilo del ácido 2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico (2,4 mmol) se disolvió en metanol. Se añadieron 5 ml de hidróxido sódico a 2 mol/l y la solución se agitó durante dos horas. El solvente se eliminó al vacío. Se añadió ácido clorhídrico a 2 mol/l y, de nuevo, el solvente se eliminó al vacío. El residuo se extrajo con dietiléter. La evaporación del solvente produjo 0,5 g de ácido 2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico. EM-CL: 1,8 min, 191,2 (MH⁺).

Etapa D: El ácido 2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico (2,3 mmol) se disolvió en 15 ml de tetrahidrofurano. Se añadieron 0,7 ml de cloruro de tionilo gota a gota y la solución se agitó durante dos horas. La reacción se detuvo con metanol. El metanol y el cloruro de tionilo se eliminó al vacío, produciendo 340 mg de cloruro de 2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-carbonilo. Este se usó para la etapa E sin purificación adicional.

Etapa E: Se disolvieron 10 ml de 2-aminopiridina en 10 ml de tetrahidrofurano. Se añadió gota a gota cloruro de 2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-carbonilo (1,1 mmol) disuelto en 2 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se detuvo con agua y se extrajo con dietiléter. La fase dietiléter se lavó con hidróxido sódico a 1 mol/l y se secó sobre sulfato sódico. La evaporación del solvente produjo 230 mg de producto sin procesar que se purificó mediante HPLC preparativa (Chromolith prep. RP18, solvente A: agua:acetonitrilo 90:10 + ácido fórmico al 0,1%; solvente B: agua:acetonitrilo 10:90 + ácido fórmico al 0,1%; flujo: t = 0 min 25 ml/min, t = 1 min 50 ml/min, gradiente: t = 0 min 10% B, t = 1 min 10% B, t = 2 min 10% B, t = 2,2 min 20% B, t = 7,5 min 50% B, t = 7,6 min 100% B, t = 8,5 min 100% B). Esto produce 85 mg de piridin-2-ilamida del ácido 2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico. CL-EM 1,6 min, 267,2 (MH⁺), ¹H RMN: (DMSO-d₆, 500 MHz) d [ppm] 10,358 (s, 1H), 8,370 (m, 1H, J = 1 Hz), 8,109 (m, 1H, J = 4 Hz), 7,815 (m, 1H, J = 2,4 Hz), 7,474 (m, 1H, J = 2,3 Hz), 7,392 (s, 1H), 7,277 (m, 1H, J = 1,7 Hz), 7,140 (m, 1H, J = 1,9 Hz), 7,068 (m, 1H, J = 3,2 Hz), 6,983 (m, 1H, J = 1,9 Hz), 4,259 (m, 2H, J = 3,1 Hz), 2,985 (m, 2H, J = 2,6 Hz).

Los compuestos de los ejemplos siguientes se han obtenido mediante procedimientos similares:

Ejemplo 5

Piridin-2-ilamida del ácido 8-cloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico

EM-CL: 1,7 min, 317,0 (MH⁺)

Ejemplo 6

Piridin-2-ilamida del ácido 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico

ES 2 475 209 T3

EM-CL: 1,5 min, 283,2 (MH⁺)

Ejemplo 7

Tiazol-2-ilamida del ácido 8-cloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico

EM-CL: 2,0 min, 323,0 (MH⁺)

5 **Ejemplo 8**

Tiazol-2-ilamida del ácido 7,8-dicloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico

EM-CL: 2,2 min, 357,0 (MH⁺)

Ejemplo 9

Tiazol-2-ilamida del ácido 8-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico

10 EM-CL: 2,0 min, 317,0 (MH⁺)

Ejemplo 10

Piridin-2-ilamida del ácido 7-cloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico

EM-CL: 1,7 min, 317,0 (MH⁺)

Ejemplo 11

15 Tiazol-2-ilamida del ácido 7-cloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico

EM-CL: 2,1 min, 323,0 (MH⁺)

Ejemplo 12

Piridin-2-ilamida del ácido 7-metoxi-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico

EM-CL: 1,5 min, 313,2 (MH⁺)

20 **Ejemplo 13**

Piridin-2-ilamida del ácido 8-(4-fluoro-fenil)-3,3-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico

EM-CL: 2,3 min, 405,0 (MH⁺)

Ejemplo 14

Tiazol-2-ilamida del ácido 5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico

25 EM-CL: 1,9 min, 289,0 (MH⁺)

Ejemplo 15

Piridin-2-ilamida del ácido 5-oxo-7-fenoxi-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico

EM-CL: 1,9 min, 375,2 (MH⁺)

Ejemplo 16

30 Piridin-2-ilamida del ácido 8-cloro-7-fluoro-3,3-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico

EM-CL: 2,0 min, 363,0 (MH⁺)

Ejemplo 17

ES 2 475 209 T3

Piridin-2-ilamida del ácido 8-etil-3,3-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico

EM-CL: 1,9 min, 339,2 (MH⁺)

Ejemplo 18

Tiazol-2-ilamida del ácido 2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico

5 EM-CL: 1,9 min, 273,2 (MH⁺)

Ejemplo 19

Datos farmacológicos:

N.º de compuesto	% hGK de CTL
1	312
2	218
3	291
4	129
5	388
6	245
7	215
8	194
9	207
10	192
11	121
12	149
13	124
14	115
15	94
16	181
17	104
18	161

Se muestra la activación de la GK humana en porcentaje de CTR.

Bibliografía

- 10 Wilson J.E.: The hexokinase gene family. En Glucokinase and Glycemic Disease: From Basics to Novel Therapeutics. Front Diabetes. Vol. 16. Matschinsky F.M., Magnuson MA, Eds. Basel, Karger, 2004

Matschinsky, F. M. Diabetes 1996, 45, 223-41.

Matschinsky F.M.; Magnuson M.A. eds. Glucokinase and Glycemic Disease: From Basics to Novel Therapeutics. Basel: Karger, 2004

ES 2 475 209 T3

Rotter et al. Diabetes mellitus (1990): Theory and practice Rifkin and Porte (Eds) NY, 378-413

Bell et al. 1996

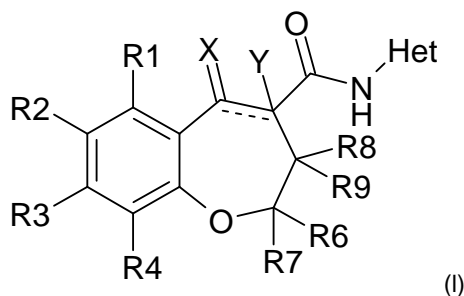
Froguel et al. 2003

Bali et al. 1995

5 Postic et al. 1999

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula I



5

donde

R¹ a R⁴ indican independientemente entre sí H, A, Hal, Ar, Het, OR¹⁰, S(O)_nR¹⁰, NR¹⁰R¹¹, NO₂, CN, COOR¹⁰, CONR¹⁰R¹¹, NR¹⁰COR¹¹, NR¹⁰CONR¹¹R¹², NR¹⁰SO_nR¹¹, CHO, COR¹⁰, SO₃H, SO_nNR¹⁰R¹¹, O-A-NR¹⁰R¹¹, O-A-CONR¹⁰R¹¹, O-A-NR¹⁰COR¹¹, O-A-Het, O-A-Ar, A-Ar, A-Het, S(O)_n-A-Het, S(O)_n-A-Ar,

10 Y puede estar presente o no, y si está presente, indica H, A, Hal, Ar, Het, OR¹⁰, S(O)_nR¹⁰, NR¹⁰R¹¹, NO₂, CN, COOR¹⁰, CONR¹⁰R¹¹, NR¹⁰COR¹¹, NR¹⁰CONR¹¹R¹², NR¹⁰SO_nR¹¹, CHO, COR¹⁰, SO₃H, SO_nNR¹⁰R¹¹, O-A-NR¹⁰R¹¹, O-A-CONR¹⁰R¹¹, O-A-NR¹⁰COR¹¹, O-A-Het, O-A-Ar, A-Ar, A-Het, S(O)_n-A-Het, S(O)_n-A-Ar,

X indica O si Y está presente, y H si Y no está presente,

----- indica un enlace sencillo o doble,

15 R⁶ a R⁹ indican independientemente entre sí H, A, Hal, Ar, Het, OR¹⁰, S(O)_nR¹⁰, NR¹⁰R¹¹, NO₂, CN, COOR¹⁰, CONR¹⁰R¹¹, NR¹⁰COR¹¹, NR¹⁰CONR¹¹R¹², NR¹⁰SO_nR¹¹, CHO, COR¹⁰, SO₃H, SO_nNR¹⁰R¹¹, O-A-NR¹⁰R¹¹, O-A-CONR¹⁰R¹¹, O-A-NR¹⁰COR¹¹, O-A-Het, O-A-Ar, A-Ar, A-Het, S(O)_n-A-Het, S(O)_n-A-Ar,

R¹⁰ a R¹² indican independientemente entre sí: H, A, Ar o Het,

20 A indica alquilo ramificado o no ramificado no sustituido o mono, di o ternario sustituido con =S, =NR¹⁰ (imina) y/u =O (carboxi) con 1 a 10 átomos de C, en el que uno, dos o tres grupo CH₂ se sustituyen por O, S, SO, SO₂, NH, NAr, NHet y/o por grupos -CH=CH y/o 1 a 7 átomos de H por F y/o Cl, o cicloalquilo con 3 a 7 átomos de C donde de 1 a 7 átomos de H podrían estar sustituidos por F, Cl, OR¹⁰, SO_nR¹¹ y/o NR¹⁰R¹¹,

25 Ar indica fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o mono, di, ternario o terciario sustituido, independientemente entre sí, con A, Hal, Ar, Het, OR¹⁰, S(O)_nR¹⁰, NR¹⁰R¹¹, NO₂, CN, COOR¹⁰, CONR¹⁰R¹¹, NR¹⁰COR¹¹, NR¹⁰CONR¹¹R¹², NR¹⁰SO_nR¹¹, CHO, COR¹⁰, SO₃H, SO_nNR¹⁰R¹¹, O-A-NR¹⁰R¹¹, O-A-CONR¹⁰R¹¹, O-A-NR¹⁰COR¹¹, O-A-Het, O-A-Ar, A-Ar, A-Het, S(O)_n-A-Het, S(O)_n-A-Ar,

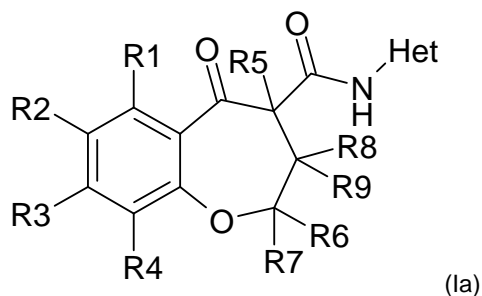
30 Het indica heterociclo mono o binuclear saturado o insaturado o aromático con 1 a 4 átomos de N-, O- y/o S- que puede estar mono o di, ternario o cuádruple sustituido, independientemente entre sí, con A, Hal, Ar, Het, OR¹⁰, S(O)_nR¹⁰, NR¹⁰R¹¹, NO₂, CN, COOR¹⁰, CONR¹⁰R¹¹, NR¹⁰COR¹¹, NR¹⁰CONR¹¹R¹², NR¹⁰SO_nR¹¹, CHO, COR¹⁰, SO₃H, SO_nNR¹⁰R¹¹, O-A-NR¹⁰R¹¹, O-A-CONR¹⁰R¹¹, O-A-NR¹⁰COR¹¹, O-A-Het, O-A-Ar, A-Ar, A-Het, S(O)_n-A-Het, S(O)_n-A-Ar, =S, =NR¹⁰ y/o =O;

Hal indica F, Cl, Br o I,

n es 0, 1 o 2,

para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipos 1 y 2, la obesidad, la neuropatía y/o la nefropatía.

35 2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado a través de la siguiente fórmula (Ia)

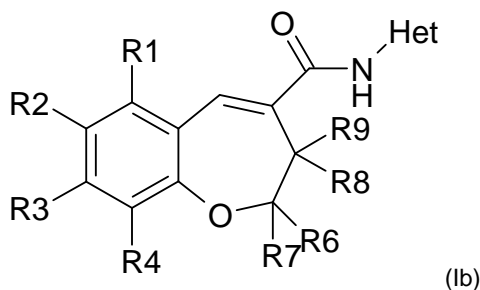


donde

R¹ a R⁴ y R⁶ a R⁹, Het, Hal, n, Ar, A y R¹⁰ a R¹² tienen el significado que se establece para la reivindicación 1 y

- 5 R⁵ indica H, A, Hal, Ar, Het, OR¹⁰, S(O)_nR¹⁰, NR¹⁰R¹¹, NO₂, CN, COOR¹⁰, CONR¹⁰R¹¹, NR¹⁰COR¹¹, NR¹⁰CONR¹¹R¹², NR¹⁰SO_nR¹¹, CHO, COR¹⁰, SO₃H, SO_nNR¹⁰R¹¹, O-A-NR¹⁰R¹¹, O-A-CONR¹⁰R¹¹, O-A-NR¹⁰COR¹¹, O-A-Het, O-A-Ar, A-Ar, A-Het, S(O)_n-A-Het y S(O)_n-A-Ar, para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipos 1 y 2, la obesidad, la neuropatía y/o la nefropatía.

3. Compuesto según la reivindicación 1 caracterizado a través de la siguiente fórmula (Ib)



10

donde

R¹ a R⁴ y R⁶ a R⁹, Het, Hal, n, Ar, A y R¹⁰ a R¹² tienen el significado que se establece para la fórmula (I),

para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipos 1 y 2, la obesidad, la neuropatía y/o la nefropatía.

- 15 4. Compuesto según una de las reivindicaciones precedentes donde R¹ R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son H, R² es Hal, R³ es Hal, A, Ar u OAr, R⁸ y R⁹ preferiblemente son H o A, X preferiblemente es O e Y preferiblemente es H para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipos 1 y 2, la obesidad, la neuropatía y/o la nefropatía.

5. Compuesto según la reivindicación 4 en el que R³ es F o Cl para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipos 1 y 2, la obesidad, la neuropatía y/o la nefropatía.

- 20 6. Compuesto según la reivindicación 4 en el que Ar en R³ si está presentes está sustituido con Cl, F, etilo o fenilo para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipos 1 y 2, la obesidad, la neuropatía y/o la nefropatía.

7. Compuesto según la reivindicación 6 en el que Ar es fenilo sustituido con Hal, preferiblemente con F, para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipos 1 y 2, la obesidad, la neuropatía y/o la nefropatía.

8. Compuesto según la reivindicación 4 en el que R⁸ y R⁹ son metilo para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipos 1 y 2, la obesidad, la neuropatía y/o la nefropatía.

- 25 9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que Het indica piridinilo o tiazolilo para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipos 1 y 2, la obesidad, la neuropatía y/o la nefropatía.

10. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo compuesto por:

- 30 piridin-2-ilamida del ácido 8-dicloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 8-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico, piridin-2-ilamida del ácido 8-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico, piridin-2-ilamida del ácido 2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico, piridin-2-ilamida del ácido 8-cloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico, piridin-2-

ES 2 475 209 T3

- ilamida del ácido 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 8-cloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 7,8-dicloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 8-etil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico, piridin-2-ilamida del ácido 7-cloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 7-cloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico, piridin-2-ilamida del ácido 7-metoxi-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico, piridin-2-ilamida del ácido 8-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico, tiazol-2-ilamida del ácido 5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico, piridin-2-ilamida del ácido 5-oxo-7-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico, piridin-2-ilamida del ácido 8-cloro-7-fluoro-3,3-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico, piridin-2-ilamida del ácido 8-etil-3,3-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico, y tiazol-2-ilamida del ácido 2,3-dihidro-benzo[b]oxepin-4-carboxílico, para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipos 1 y 2, la obesidad, la neuropatía y/o la nefropatía.

11. Compuesto según la reivindicación 11 en el que la enfermedad es diabetes.