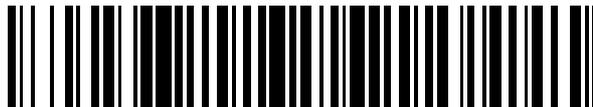


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 490 266**

51 Int. Cl.:

C07D 471/10 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2011 E 11715201 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2558464**

54 Título: **Derivados azacíclicos como inhibidores de HSL**

30 Prioridad:

15.04.2010 EP 10160030

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

03.09.2014

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**ACKERMANN, JEAN;
CONTE, AURELIA;
HUNZIKER, DANIEL;
NEIDHART, WERNER;
NETTEKOVEN, MATTHIAS;
SCHULZ-GASCH, TANJA y
WERTHEIMER, STANLEY**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 490 266 T3

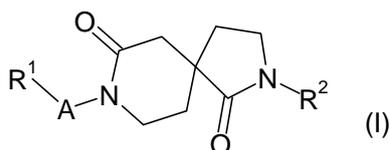
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados azacíclicos como inhibidores de HSL

5 La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para la terapia o la profilaxis de un mamífero, y en especial para inhibir la de lipasa sensible a las hormonas (HSL) para el tratamiento de la diabetes, el síndrome metabólico y la obesidad.

La presente invención proporciona nuevos compuestos que tienen la fórmula general (I)



10 en la que

R¹ es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidilo o piridazinilo o
 15 en la que piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidilo y piridazinilo están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi e hidroxihaloalquilo;
 R² es fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidilo o piridazinilo o
 20 en la que fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidilo y piridazinilo están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi e hidroxihaloalquilo;
 A es -(CH₂)_n-, -C(O)- o -S(O)₂-;
 n es el número cero, 1 ó 2;
 25 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

El rol fisiológico principal del tejido adiposo blanco (WAT) es aportar energía cuando los demás tejidos la necesitan. En los mamíferos, el tejido adiposo blanco es el depósito primario de almacenamiento energético, que acumula
 30 reservas de carburante en forma de triacilglicerina (TAG) durante los tiempos de exceso de energía. La liberación de ácidos grasos libres (FFA) por parte de la TAG progresa de manera ordenada y regulada por hormonas tales como la insulina, el glucagón y la epinefrina. La enzima más importante en el WAT, de la que se cree que produce la hidrólisis de los triglicéridos regulada por hormonas, es la lipasa sensible a las hormonas (HSL).

La desregulación de la lipólisis de los adipocitos, que se traduce en una cantidad elevada de ácidos grasos no esterificados en circulación (NEFA), se ha asociado con la obesidad y co-morbilidades, incluido el desarrollo de la
 35 diabetes de tipo 2. Los sujetos obesos o resistentes a la insulina tienen más depósitos viscerales de tejido adiposo. Estos depósitos contienen niveles elevados de la proteína HSL y despliegan una mayor actividad lipolítica, ya que son resistentes a la supresión de la lipólisis mediada por la insulina. Esto se traduce en niveles elevados de ácidos grasos libres (FFA) en el plasma, que sigue exacerbando la resistencia a la insulina debida a la acumulación de triglicéridos en tejidos distintos al WAT, como son el hígado, el páncreas y el músculo. Por tanto, los niveles elevados de FFA en el plasma debidos a una mayor actividad de la HSL contribuye a y empeora la resistencia a la
 40 insulina en individuos obesos o diabéticos de tipo 2. El restablecimiento de los niveles exagerados de FFA y triglicéridos en el plasma por la inhibición de la HSL reduciría la acumulación de triglicéridos en tejidos diferentes al WAT, como son el hígado, el músculo y el páncreas, resultando de ello una menor producción de glucosa en el hígado, una mayor oxidación de ácidos grasos en los músculos y una mejora de la función de las células β.

Los niveles elevados de FFA están asociados además con un mayor riesgo cardiovascular, incluida la aterosclerosis y la disfunción de miocardio. Además, una alta actividad lipolítica y un nivel elevado de FFA conduce a una mayor
 50 resistencia a la insulina y a la hipertensión en ratas hipertensas. Los FFA desembocan en el hígado y conducen a una mayor producción de la TAG, que se empaqueta dentro de las lipoproteínas de densidad muy baja (VLDL) que se secretan. Por consiguiente, la reducción de la actividad de la HSL disminuiría la liberación de los FFA a la sangre, con lo cual se limitaría el aporte de FFA al hígado para la síntesis de la TAG. Por lo tanto, los inhibidores de la HSL podrían tener efectos beneficiosos para el tratamiento de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y de la esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

55 Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y ésteres antes mencionados un proceso de obtención de dichos compuestos, compuestos intermedios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, y el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para la producción de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de la
 60 diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares,

la disfunción de miocardio, la inflamación, la enfermedad de hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

5 El término "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 8 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 6 átomos de carbono y con preferencia especial los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de ello el metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, metilbutilo, dimetilpropilo, etilpropilo, n-hexilo, metilpentilo, dimetilbutilo, trimetilpropilo y etilmetilpropilo. Son ejemplos especiales el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y dimetilpropilo.

10 El término "cicloalquilo", solo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono y con preferencia un anillo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos son el ciclopropilo, metilciclopropilo, dimetilciclopropilo, ciclobutilo, metil-ciclobutilo, ciclopentilo, metil-ciclopentilo, ciclohexilo, metil-ciclohexilo, dimetil-ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Un cicloalquilo especial es el ciclopropilo.

15 El término "hidroxi", solo o en combinación, significa un grupo -OH.

20 El término "hidroxialquilo", solo o en combinación, significa un grupo alquilo ya definido antes, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de hidroxialquilo son el hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroximetilpropilo y dihidroxipropilo. Los ejemplos especiales son el hidroxietilo y el hidroximetilpropilo.

25 El término "alcoxi", solo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alquil-O-, en la que el término "alquilo" tiene el significado definido anteriormente. Los ejemplos son el metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi.

Los términos "halógeno" y "halo", solos o en combinación, significan flúor, cloro, bromo o yodo. Los ejemplos especiales son el flúor y el cloro.

30 El término "haloalquilo", solo o en combinación, significa un alquilo ya definido antes, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por halógeno. Los ejemplos de haloalquilo son el fluormetilo, difluormetilo, trifluormetilo, trifluoretilo, trifluormetiletilo o pentafluoretilo. Un ejemplo especial es el trifluoretilo.

35 El término "haloalcoxi", solo o en combinación, significa un alcoxi ya definido antes, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por un halógeno. Los ejemplos de haloalcoxi son el fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, trifluoretoxi, trifluormetiletoxi, trifluordimetiletoxi o pentafluoretoxi. Los ejemplos especiales son el trifluormetoxi y el trifluoretoxi.

El término "carbonilo", solo o en combinación, significa el grupo -C(O)-.

40 El término "sulfonilo", solo o en combinación, significa el grupo -S(O)₂-.

45 El término "grupo protector" indica un grupo que se emplea para bloquear la reactividad de un grupo funcional, por ejemplo un grupo amino o un grupo hidroxilo. Los ejemplos de grupos protectores son el tert-butoxicarbonilo (Boc), el benciloxicarbonilo (Cbz), el fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), o el bencilo (Bn). Un grupo protector especial es el grupo tert-butoxicarbonilo (Boc).

La eliminación de un grupo protector se realiza aplicando métodos estándar ya conocidos de los expertos, por ejemplo la hidrogenación o la presencia de un ácido, p.ej. HCl o TFA, o de una base, p.ej. la trietilamina.

50 El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres, que no son indeseables en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, con preferencia ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales pueden obtenerse por adición de una base inorgánica o una base orgánica a un ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a: las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a: sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de poliimina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los compuestos de la fórmula (I) son las sales clorhidrato, las sales del ácido metanosulfónico y las sales del ácido cítrico.

65

Los compuestos de la fórmula (I) pueden estar también solvatados, p.ej., hidratados. La solvatación puede efectuarse en el curso del proceso de obtención o puede tener lugar p.ej. como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto de la fórmula (I) inicialmente anhidro (hidratación). El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye también a los solvatos fisiológicamente aceptables.

5 Los "ésteres farmacéuticamente aceptables" indican que los compuestos de la fórmula general (I) pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para generar derivados, que son capaces de convertirse de nuevo "in vivo" en los compuestos originales. Los ejemplos de tales compuestos incluyen los derivados éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, por ejemplo los ésteres de metoximetilo, de metiltiometilo y de pivaloiloximetilo. Además se incluyen también dentro del alcance de la presente invención todos los equivalentes fisiológicamente aceptables de los compuestos de la fórmula general (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que son capaces de producir "in vivo" los compuestos originales de la fórmula general (I).

15 Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, por ejemplo racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

20 Según la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener una configuración "R" o "S".

25 Son también una forma de ejecución de la presente invención compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables o, en particular compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente y sus sales farmacéuticamente aceptables, más en especial los compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente.

30 Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente, en la que R¹ es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, fenilo o piridinilo o en la que fenilo y piridinilo están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi e hidroxihaloalquilo.

35 Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente, en la que R¹ es alquilo, fenilo o fenilo sustituido de una a tres veces por halógeno.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente, en la que R¹ es alquilo o fenilo sustituido de una a tres veces por halógeno.

40 Son también una forma de ejecución especial de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente, en la que R¹ es alquilo.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente, en la que R¹ es tert-butilo o 2,2-dimetilpropilo.

45 Una forma de ejecución alternativa de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente, en la que R¹ es fenilo sustituido de una a tres veces por halógeno.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente, en la que R¹ es clorofenilo.

50 En otra forma de ejecución de la presente invención son compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente, en la que R² es fenilo o piridinilo o n la que fenilo y piridinilo están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi e hidroxihaloalquilo.

55 En una forma de ejecución especial de la presente invención son compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente, en la que R² es fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre haloalquilo y haloalcoxi.

60 La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente, en la que R² es trifluoretilfenilo o trifluormetoxifenilo.

Una forma de ejecución especial de la presente invención son compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente, en la que A es -C(O)-.

65 Otra forma especial de ejecución de la presente invención son compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente, en la que A es -S(O)₂-.

Son también una forma de ejecución de la presente invención compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente, en la que A es $-(\text{CH}_2)_n-$.

5 Una forma de ejecución especial de la presente invención son compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente, en la que n es 1.

Los ejemplos especiales de compuestos de la fórmula (I) se eligen entre:

- 8-bencil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]-decano-1,7-diona;
 8-propil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]-decano-1,7-diona;
 10 8-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona;
 8-(2-metil-propano-1-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona;
 8-(3,3-dimetil-butiril)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona;
 8-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]-decano-1,7-diona;
 15 8-etil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]-decano-1,7-diona;
 8-butil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]-decano-1,7-diona;
 8-(2,2-dimetil-propil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona;
 8-(2-clorofenilsulfonil)-2-(4-(2,2,2-trifluoretil)fenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,7-diona;
 8-(3,3-dimetilbutanoil)-2-(4-(2,2,2-trifluoretil)fenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,7-diona; y
 20 8-(3,3-dimetilbutanoil)-2-(4-(2,2,2-trifluoretil)fenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,7-diona.

Otros ejemplos especiales de compuestos de la fórmula (I) se eligen entre:

- 8-(2,2-dimetil-propil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona;
 8-(2-clorofenilsulfonil)-2-(4-(2,2,2-trifluoretil)fenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,7-diona; y
 25 8-(3,3-dimetilbutanoil)-2-(4-(2,2,2-trifluoretil)fenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,7-diona.

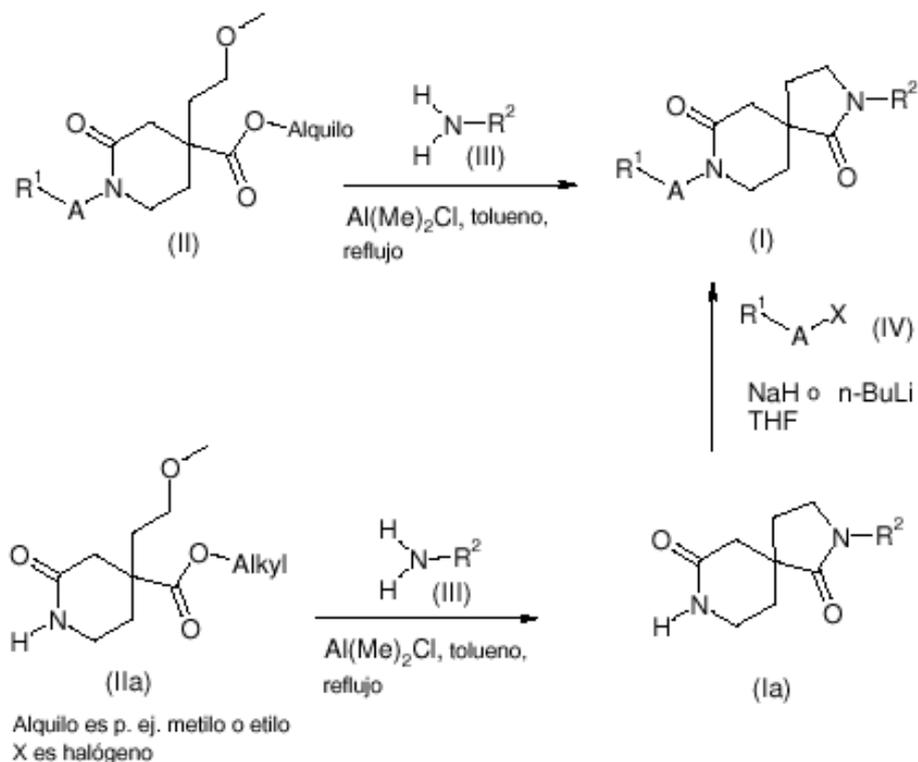
25 Los procesos de obtención de los compuestos de la fórmula (I) son objeto de la invención.

La obtención de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención puede llevarse a cabo por métodos de síntesis sucesivos o convergentes. Las síntesis de la invención se representan en los esquemas siguientes. Los expertos ya conocen los procesos necesarios para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes. En caso de que durante la reacción se produzca una mezcla de enantiómeros o de diastereoisómeros, dichos enantiómeros o diastereoisómeros podrán separarse por métodos aquí descritos o por métodos ya conocidos de los expertos, p.ej. cromatografía quiral o cristalización. Los sustituyentes e índice empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados definidos anteriormente.

35 Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse fácilmente con arreglo al esquema 1 calentando a la temperatura de reflujo los compuestos de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula general (III) y cloruro de dimetilaluminio, en un disolvente del tipo tolueno. La reacción de cierre del anillo puede efectuarse también utilizando dioxano como disolvente y trimetilaluminio como reactivo organometálico. Esta transformación permite acceder a los compuestos de la fórmula general (I).

Una alternativa consiste en la obtención de los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención representada en el esquema 1 consiste en realizar en primer lugar la reacción de cierre de anillo de los compuestos de la fórmula (IIa) haciéndolos reaccionar con compuesto de la fórmula general (III) y cloruro de dimetilaluminio del modo antes descrito para generar los compuestos de la fórmula general (Ia), que después se funcionalizan para formar los compuestos de la fórmula general (I). La transformación de los compuestos de la fórmula general (Ia) para obtener los compuestos de la fórmula general (I) puede realizarse haciendo reaccionar los compuestos de la fórmula general (IV), en la que X es halógeno: en particular Cl, en el caso de que A sea $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$; e yodo o bromo en el caso de que A sea $-(\text{CH}_2)_n-$; en un disolvente del tipo THF y con una base, por ejemplo hidruro sódico o n-butillitio, a una temperatura entre -78°C y t.amb.

Esquema 1

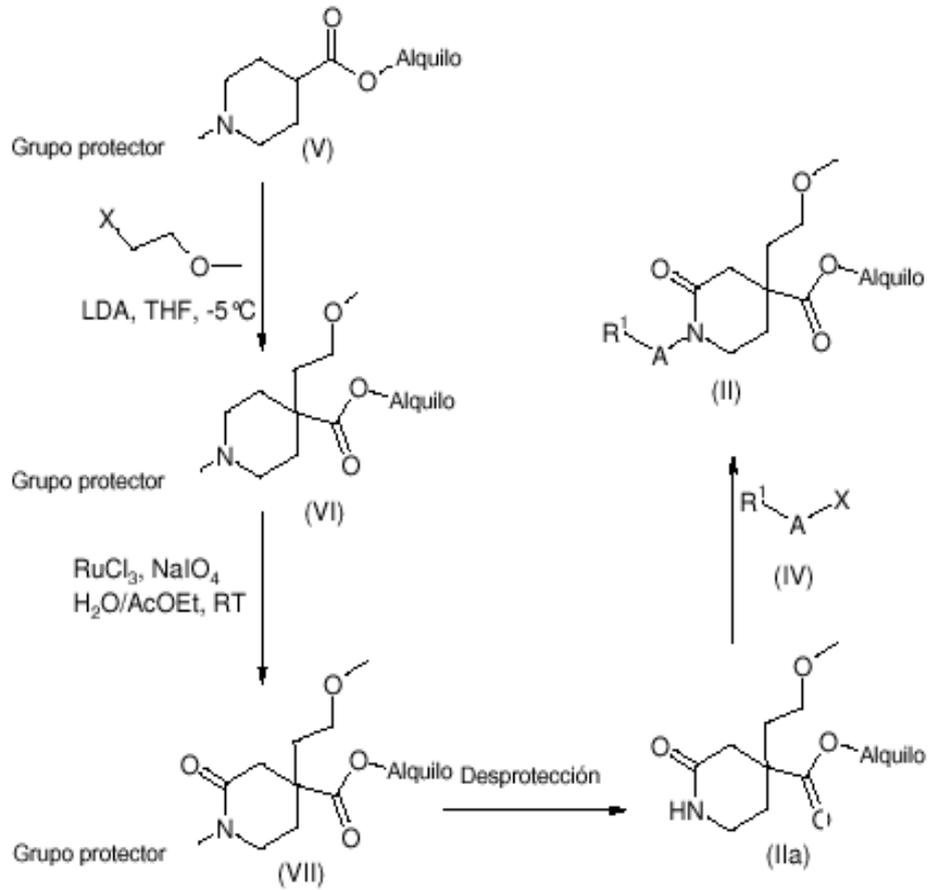


5 Los materiales de partida que se emplean en el esquema 1 se obtienen a partir de compuestos que son productos comerciales o compuestos descritos en la bibliografía técnica aplicando los procedimientos generales de reacción ya conocidos de la técnica o descritos en el esquema 2.

10 Por consiguiente, por alquilación del compuesto (V), cuyo grupo protector es p.ej. el Boc, con LDA como base, en un disolvente del tipo THF, a una temperatura baja, p.ej. -5°C , con 1-bromo-2-metoxi-etano se obtienen los compuestos de la fórmula (VI). Los compuestos de la fórmula general (VI) pueden oxidarse selectivamente con $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ en acetato de etilo/agua a t.amb., formándose los compuestos de la fórmula general (VII). Por eliminación posterior del grupo protector, p.ej. con un ácido del tipo ácido trifluoracético en cloruro de metileno en el caso de que el grupo protector sea el Boc, se obtienen los compuestos de la fórmula general (IIa). La conversión de los compuestos de la fórmula (IIa) en los de la fórmula (II) puede realizarse de modo similar al descrito anteriormente por reacción con compuestos de la fórmula general (IV), en la X es halógeno: en particular Cl en el caso de que A sea $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$; e yodo o bromo en el caso de que A sea $-(\text{CH}_2)_n-$; en un disolvente del tipo THF y con una base, por ejemplo hidruro sódico o n-butil-litio, a una temperatura entre -78°C y t.amb.

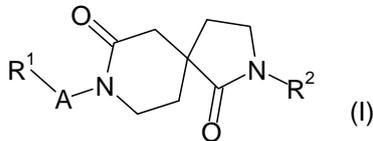
15

Esquema 2



X es halógeno
 Alquilo es p. ej. metilo o etilo
 Grupo protector es p. ej. el Boc

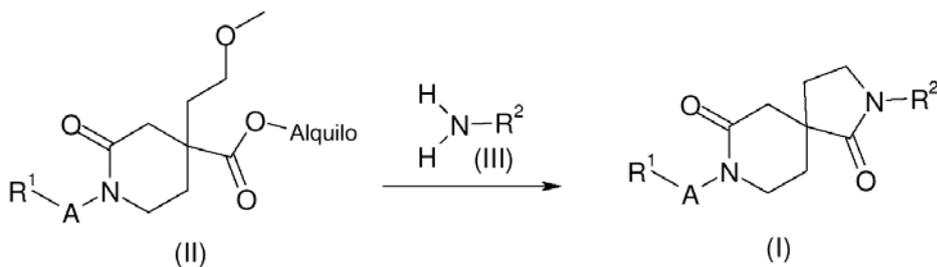
Es también una forma de ejecución de la presente invención un proceso para obtener un compuesto de la fórmula (I) definida previamente



5

que consiste en hacer reaccionar

a) un compuesto de la fórmula (II) en presencia de un compuesto de la fórmula (III);

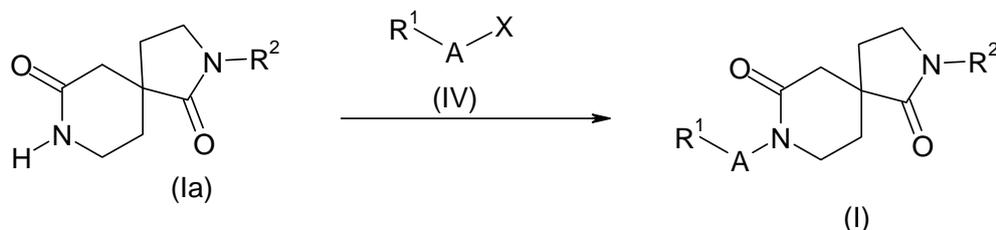


En particular en presencia de un reactivo orgánico de aluminio de la fórmula $\text{Al}(\text{alquilo})_3$ o $\text{Al}(\text{alquilo})_2\text{X}$, en especial cloruro de dimetilaluminio o trimetilaluminio, en un disolvente, en especial en tolueno, a una temperatura comprendida entre t.amb. y la temperatura de reflujo del disolvente, en especial la temperatura de reflujo del tolueno, dichos R^1 , R^2 y A tienen los significados definidos previamente y X es halógeno, en especial cloro;

5

o

b) un compuesto de la fórmula (Ia) en presencia de un compuesto de la fórmula (IV);



10

En particular en presencia de una base, en especial hidruro sódico o n-butil-litio, en un disolvente, en especial THF, a una temperatura comprendida entre -78°C y t.amb., dichos R^1 , R^2 y A tienen los significados definidos previamente y X es halógeno: en especial cloro en el caso de que A sea $-\text{C}(\text{O})-$ o $-\text{S}(\text{O})_2-$; e yodo o bromo en el caso de que A sea $-(\text{CH}_2)_n-$.

15

Los compuestos intermedios especiales se eligen entre:

- 4-(2-metoxi-etil)-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 4-etilo;
- 4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 4-etilo;
- 4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-piperidina-4-carboxilato de etilo;
- 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona;
- 4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-1-propil-piperidina-4-carboxilato de etilo;
- 2-(4-(2,2,2-trifluoretil)fenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,7-diona; y
- 2-(4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,7-diona.

20

Otro objeto de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) descrita anteriormente, cuando se obtiene con arreglo a uno de los procesos descritos anteriormente.

25

Son también objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) descrita anteriormente para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

30

De igual manera son objeto de la presente invención las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula (I) definida previamente y un vehículo terapéuticamente inerte.

35

Son también objeto de la presente invención los compuestos antes descritos para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de enfermedades causadas por trastornos asociados p.ej. con la enzima lipasa sensible a las hormonas.

Otra forma preferida de ejecución de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) ya descrita antes para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la diabetes, la dislipidemia, la aterosclerosis o la obesidad.

40

Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) antes descrita para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de enfermedades cardiovasculares, la disfunción de miocardio, la inflamación, la enfermedad de hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

45

Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) antes descrita para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de la diabetes.

Son también otra forma especial de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) antes descrita para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de la diabetes de tipo II.

50

La presente invención se refiere también la uso de un compuesto de la fórmula (I) definida previamente para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o la profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis o la obesidad.

55

Es también una forma de ejecución de la presente invención el uso de un compuesto de la fórmula (I) definida previamente para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o la profilaxis de las enfermedades

cardiovasculares, la disfunción de miocardio, la inflamación, la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica.

Una forma especial de ejecución de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) definida previamente para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o la profilaxis de la diabetes.

Otra forma especial de ejecución de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) definida previamente para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o la profilaxis de la diabetes de tipo II.

Es también objeto de la invención un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis o la obesidad; dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) ya definida previamente.

Otra forma de ejecución de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades cardiovasculares, la disfunción de miocardio, la inflamación, la enfermedad del hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) ya definida previamente.

Una forma especial de ejecución de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) ya definida previamente.

Otra forma especial de ejecución de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) para uso en un método para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes de tipo II, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) ya definida previamente.

Procedimientos de ensayo

Producción de la lipasa-His⁶ humana de longitud completa sensible a las hormonas

1) Clonación: se obtiene el cDNA del poliA+ RNA de cerebro humano (producto comercial) y se emplea como molde en una PCR de solapamiento para generar una HSL-ORF humana de longitud completa con un marcador 3'-His6. Se clona este inserto de longitud completa en el vector pFast-BAC y se verifica la secuencia de DNA de varios clones individuales. Se emplea el DNA de un clon correcto de longitud completa con el marcador 3'-His6 para transformar la cepa DH10BAC de *E. coli*. Se emplea el RNA bácmido resultante para generar una solución patrón valorada de baculovirus para la generación de proteínas. La secuencia de la HSL codificada equivale a la entrada Q05469 del Swissprot, con el marcador adicional His6 del extremo C.

2) Purificación de las proteínas: cultivo: 5,5 l, células High 5 que expresan la HSL-His⁶ humana de longitud completa, 48 h, que contienen 25 μ M E-64. Recuento de las células: $1,78 \times 10^{10}$ células/ml, un 90% de ellas es viable.

Se descongelan las células. Sobre hielo se suspenden las células en un tampón base que contiene un 10% de glicerina, 25 mM Tris-Cl, 300 mM NaCl, 10 mM imidazol, 10 mM 2-mercaptoetanol, 2 μ g pepstatina/ml, 2 μ g leupeptina/ml, 2 μ g antipaina/ml, pH 8,0 a 4°C, en un volumen final de 475 ml con $3,75 \times 10^7$ células/ml. Se efectúa el saneamiento a 3 x 30 s, se añade el Lubrol PX hasta una concentración final del 0,2% y después se agita a 4°C durante 15 min y se centrifuga a 25k x g, a 4°C durante 60 min. Se mezclan las proteínas solubles con 60 ml de agarosa Ni-NTA prelavada y equilibrada (Qiagen 30210), se vuelca extremo sobre extremo a 4°C, 45 min, se centrifuga a 1000 rpm durante 5 min y se deja sedimentar la resina durante 5 min. Se separa el líquido sobrenadante, se lava la resina en el tambor de la centrífuga empleando 5 volúmenes del tampón base que contienen un 0,2% de Lubrol PX. Se repite la centrifugación y se desecha el líquido sobrenadante. Se vierte la resina sobre una membrana de 0,8 μ m en una unidad de filtro desechable (Nalge 450-0080) y se lava con 5 volúmenes del tampón base que contienen un 0,2% de Lubrol PX. Después se lava con 30 volúmenes del tampón base que contienen 60 mM imidazol de pH 7,5 a 4°C. Se eluye la proteína con 5 volúmenes de 25 mM Tris-Cl, 300 mM NaCl, 200 mM imidazol, 10 mM 2-mercaptoetanol, pH 7,5 a 4°C, después se lava la resina con tampón extremo sobre extremo, a 4°C durante 30 min. Se captura la resina sobre una membrana de 0,2 μ m de una unidad de filtro desechable (Millipore SCGP U02 RE) y se recoge el líquido eluido en un recipiente. Se concentra el líquido eluido empleando un dispositivo MWCO de filtración centrífuga a 30k (Sartorius Vivascience Vivacell 100, VC1022), hasta 20 ml. Se dializa a 4°C durante una noche, dos veces frente a 2 l de 10% glicerina, 25 mM Tris-Cl, 300 mM NaCl, 0,2 mM EDTA, 0,2 mM DTT, pH 7,5 a 4°C. Se filtra la proteína empleando una unidad de filtro desechable de 0,22 μ m (Millipore SCGP00525). Se calcula la concentración de proteína a partir de la absorbancia a 280 nm, empleando $280 = 0,67 \text{ cm}^{-1} \text{ mg}^{-1}$. El rendimiento es de 235 mg, en total. Se almacena la proteína a -80°C.

Ensayo de inhibición de la enzima lipasa humana sensible a las hormonas (HSL)

Se mide la actividad de la enzima HSL en un ensayo colorimétrico empleando como sustrato el tributirato del 2,3-dimercapto-1-propanol (Aldrich, St. Louis, MO). Por ejemplo el tributirato de 2,3-dimercapto-1-propanol 1,5 mM (DMPT) en MOPS 100 mM, de pH 7,2, 0,2 mg/ml de BSA sin ácidos grasos se prepara por tratamiento con ultrasonidos a 4°C formándose una suspensión homogénea. Los compuestos a ensayar (solución patrón 2 mM en DMSO) se diluye en serie 3 veces en DMSO. Las soluciones de compuesto se diluyen 24 veces en una solución que contiene DMPT 1,5 mM y se añaden 18 μ l a cada hoyo de las microplacas de 384 hoyos (Corning Costar). Se añaden doce microlitos de HSL humana (15 μ g/ml) a cada hoyo y se incuba la mezcla reaccionante a 37°C durante

20 minutos. Se añaden seis microlitros del ácido ditio-bis-(2-nitrobenzoico) (DTNB) 12 mM en DMSO más un 1,2% de SDS y un 0,6% de Triton X-100 y se incuba la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se hace el seguimiento de la generación de producto por lectura de la absorbancia a 405 nm en un lector de tipo Envision Reader (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Shelton, CT).

5 Ensayo celular
Se realiza el siguiente ensayo para medir el efecto de los compuestos para inhibir la lipólisis en células intactas (adipocitos).

10 Se depositan las células de preadipocitos 3T3-L1 en placas de 96 hoyos, en una densidad de 20.000 células/hoyo en 200 µl de medio de cultivo (DMEM / suero bovino al 10% / 1x antibiótico/antimicótico) hasta confluencia. Después de 48 horas de la confluencia, se quita el medio y se diferencian las células en adipocitos con un medio de diferenciación (DMEM / 10% FBS / 1x antibiótico/antimicótico PLUS: 1 µM IBMX (3-isobutil-1-metilxantina) inhibidor de fosfodiesterasas, 1 µM dexametasona, 1 µM rosiglitazona, 10 µg/ml insulina). Se incuban las células en dicho medio durante 3 días, después se cambia el medio introduciendo un medio de post-diferenciación (DMEM / 10% FBS PLUS: 10 µg/ ml de insulina) y se incuban las células durante 3 días más. Se sustituye el medio por un medio de mantenimiento (DMEM / 10% FBS). Se alimentan las células cada 3 días con medio de mantenimiento hasta el momento del uso. Se puede realizar el ensayo de lipólisis en los días 9-14 después del inicio de la diferenciación en las placas de 96 hoyos.

20 El ensayo de lipólisis se realiza del modo siguiente. Se lavan los adipocitos 2x con 200 µl de tampón Krebs Ringer bicarbonato Hepes (KRBH) / 3% de BSA. La concentración de los compuestos a ensayar es de 10 mM en DMSO y se diluyen inicialmente hasta 5 mM en DMSO. Se diluyen en serie 5 veces en DMSO (de 5 mM a 320 pM). Después se diluye cada compuesto 200 veces en KRBH / 3% de BSA (concentración final del DMSO: 0,5%). Las soluciones resultantes tienen una concentración final comprendida entre 25 µM y 1,6 pM. Se añaden ciento cincuenta µl de los compuestos diluidos a cada hoyo (por triplicado) y se preincuban las células a 37°C durante 30 min. Se añade la forskolina (concentración final: 50 µM) a los hoyos y se incuban las células a 37°C durante 120 minutos. Se recogen cien µl en una placa nueva de 96 hoyos para el análisis de glicerina. Se determina la cantidad de glicerina producida empleando un kit de determinación de glicerina (Sigma).

ej.	HSL hum IC ₅₀ (µM)	ej.	HSL hum IC ₅₀ (µM)	ej.	HSL hum IC ₅₀ (µM)
1	0,27	5	0,11	9	0,08
2	0,25	6	6,02	10	0,03
3	0,03	7	0,81	11	0,06
4	0,16	8	0,1	12	0,14

30 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables descritos previamente tienen valores IC₅₀ comprendidos entre 0,0001 µM y 1000 µM, los compuestos especiales tienen valores IC₅₀ comprendidos entre 0,001 µM y 500 µM, otros compuestos especiales tienen valores IC₅₀ comprendidos entre 0,001 µM y 5 µM. Estos resultados se han obtenido realizando el anterior ensayo de inhibición de la enzima HSL (µM significa micromolar).

35 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos (p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse internamente, por ejemplo por vía oral (p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (p.ej. en forma de nebulizadores nasales) o por vía rectal (p.ej. en forma de supositorios). Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía parenteral, por ejemplo intramuscular o intravenosa (p.ej. en forma de soluciones inyectables).

40 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes orgánico o inorgánicos, farmacéuticamente inerte, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. La lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc., pueden utilizarse por ejemplo como adyuvantes de este tipo para la fabricación de tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura.

45 Los adyuvantes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, las sustancias semisólidas, los polioles líquidos, etc.

50 Los adyuvantes idóneos para la producción de soluciones y jarabes son por ejemplo el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa, etc.

55 Los adyuvantes idóneos para las soluciones inyectables son por ejemplo el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos o líquidos, etc.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Según la invención, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis, la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, la disfunción de miocardio, la inflamación, la enfermedad de hígado graso no alcohólico o la esteatohepatitis no alcohólica. La dosificación puede variar dentro de amplios límites y se ajustará, obviamente, a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, en el caso de administración oral, podría ser apropiada una dosis diaria de 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, con preferencia de 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (p.ej. en torno a 300 mg por persona), dividida con preferencia en 1-3 subdosis, que pueden tener, por ejemplo, la misma cantidad cada una. Sin embargo, está claro que podrá rebasarse el límite superior si se considera indicado.

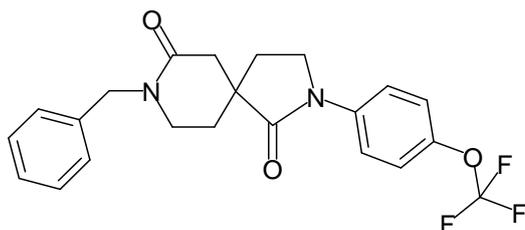
La invención se ilustra a continuación con los ejemplos, que no tienen carácter limitante.

En el caso de que los ejemplos de obtención den lugar a una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros puros podrán separarse por métodos descritos en la presente o por métodos ya conocidos por los expertos, p.ej. por cromatografía quiral o por cristalización.

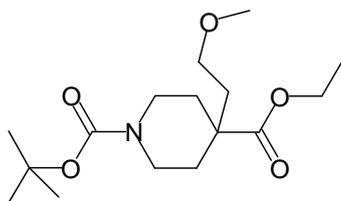
Ejemplos

Ejemplo 1

8-bencil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro-[4.5]decano-1,7-diona

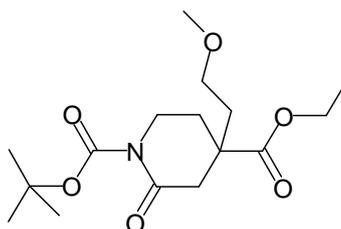


Paso A): 4-(2-metoxi-etil)-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 4-etilo



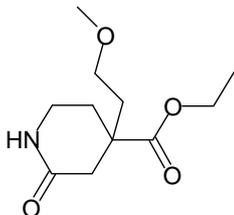
En atmósfera de argón se añade a -5°C el LDA (solución 2M en THF/heptano/etilbenceno, 24,48 ml, 0,049 moles) al THF (150 ml), después se le añade por goteo el piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 4-etilo (6,3 g, 6 ml) en THF (100 ml) y se agita la mezcla a 0°C durante 2 horas. Se le añade a 0°C el 1-bromo-2-metoxi-etano (6,8 g) y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se evapora el disolvente, se reparte el residuo entre AcOEt y agua. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose 4-(2-metoxi-etil)-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 4-etilo (8 g) en forma de aceite marrón, que es esencialmente puro y se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): 216,3 [(M-Boc) H^+].

Paso B): 4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 4-etilo



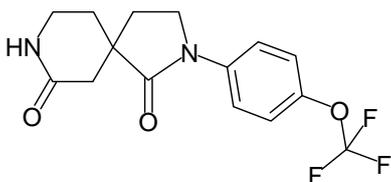
En atmósfera de argón se añade a t.amb. el 4-(2-metoxi-etil)-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 4-etilo (13 g) en AcOEt (300 ml) a una solución agitada vigorosamente de $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (1,71 g) y NaIO_4 (44,078 g) en agua (300 ml). Se agita vigorosamente esta mezcla a t.amb. durante 30 minutos. Se le añaden agua y AcOEt y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con sulfato magnésico y se concentra, obteniéndose el producto en bruto en forma de aceite marrón (8,78 g) que se emplea en la reacción siguiente sin más purificación. EM (ESI): 352,17 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ y 230,13 [$(\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2)\text{H}$]⁺.

Paso C): 4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-piperidina-4-carboxilato de etilo



En atmósfera de argón se disuelve el 4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 4-etilo (8,7 g) en diclorometano (300 ml), se trata con ácido trifluoroacético (60,32 g, 39,11 ml) y se agita a t.amb. durante 3 horas. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se disuelve el residuo en AcOEt, se lava con una solución acuosa 3M de NaOH, salmuera y se seca con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente con vacío y se cromatografía el residuo a través de gel de sílice (acetona/ CH_2Cl_2 , gradiente del 0 al 10%), obteniéndose el producto deseado en forma de aceite viscoso de color ligeramente marrón (1,49 g). EM (ESI): 230,13 (MH)⁺.

Paso D): 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro-[4.5]decano-1,7-diona



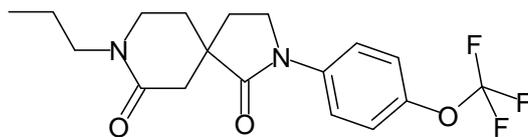
En atmósfera de argón se disuelve a t.amb. el 4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-piperidina-4-carboxilato de etilo (2 g) y 4-(trifluorometoxi)anilina (3,09 g) en tolueno (100 ml), se le añade el cloruro de dimetilaluminio en hexano (1 molar, 39,25 ml) y se calienta la mezcla a reflujo durante 8 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se diluye con AcOEt, se trata con agua (9 ml), se seca con MgSO_4 , se filtra y se evapora el disolvente. Se adsorbe el residuo sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice (acetona/ CH_2Cl_2 , gradiente del 0 al 40%), obteniéndose la 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona en forma de sólido ligeramente marrón. EM (ESI): 329,1(MH)⁺.

Paso E): 8-bencil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona

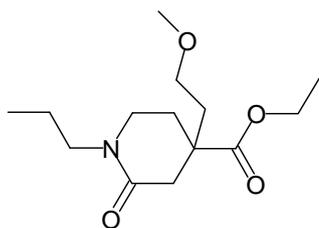
En atmósfera de argón, al NaH (0,093 g, suspensión al 55 % en aceite), lavado dos veces con pentano (cada vez 4 ml), se le añade a t.amb. la 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona (0,093 g) en THF (15 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante 20 minutos. Se le añade en una porción el bromuro de bencilo (0,073 g) y se agita la mezcla a t.amb. durante 3 h hasta que se complete la conversión, según análisis por espectroscopía de masas. Se trata la mezcla reaccionante con HCl acuoso 3M (una gotas), se evapora el disolvente, se adsorbe el residuo sobre gel de sílice y se cromatografía a través de gel de sílice (AcoEt/heptano, gradiente del 0 al 50%), obteniéndose el producto deseado (0,046 g) en forma de sólido blanco. EM (ESI): 419,15(MH)⁺.

Ejemplo 2

8-propil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona



Paso A): 4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-1-propil-piperidina-4-carboxilato de etilo

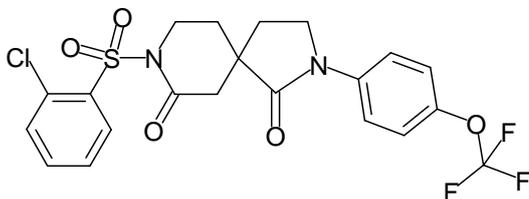


5 En atmósfera de argón, al NaH (0,38 g, suspensión al 55 % en aceite), lavado dos veces con pentano (cada vez 6 ml), se le añade a t.amb. el 4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-piperidina-4-carboxilato de etilo (0,4 g) en THF (15 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante 5 minutos. Se le añade en una porción el 1-bromopropano (1,073 g) y se agita la mezcla durante una noche a t.amb. hasta que se haya completado la conversión según análisis por espectroscopía de masas. Se trata la mezcla reaccionante con HCl acuoso 3M (5 gotas) y se reparte la mezcla reaccionante entre AcOEt y agua. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato magnésico. Se evapora el disolvente, obteniéndose el producto deseado en forma de semisólido ligeramente amarillo (0,2 g) que se emplea directamente en el paso siguiente sin más purificación. EM (ESI): 272,3(MH⁺).

15 Paso B): 8-propil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona
En atmósfera de argón se disuelven a t.amb. el 4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-1-propil-piperidina-4-carboxilato de etilo (0,205 g) y la 4-(trifluorometoxi)anilina (0,268 g) en tolueno (15 ml). Se les añade el cloruro de dimetilaluminio en hexano (1 molar en hexano, 3,02 ml) y se mantiene la mezcla a reflujo durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se le añade agua (1 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante 15 minutos. Se elimina el disolvente con vacío, se adsorbe el residuo sobre gel de sílice y se purifica por cromatografía flash a través de gel de sílice (eluyentes: AcOEt/CH₂Cl₂, gradiente del 0 al 50% y después AcOEt al 70 % en heptano), obteniéndose el material deseado (0,072 g) en forma de aceite viscoso de color ligeramente amarillo. EM (ESI): 371,2(MH⁺).

20 Ejemplo 3

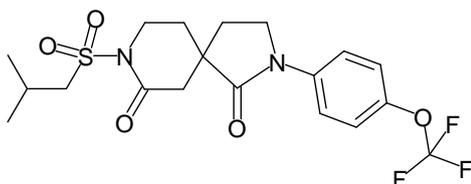
8-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona



25 Se disuelve la 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona (0,105 g), producto del ejemplo 1, paso D), en THF seco (10 ml), en atmósfera de argón se enfría a -78°C, se le añade por goteo el n-butil-litio (solución 1,6 molar en hexanos, 0,22 ml) y se agita a -78°C durante 20 minutos. Se le añade por goteo el cloruro de 2-clorobenceno-sulfonilo (0,074 g) en THF (2 ml), se agita la mezcla a -78°C durante 15 min, se retira el baño de enfriamiento y se continúa la agitación durante 75 minutos más, dejando que la mezcla reaccionante vuelva a la t.amb. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se adsorbe el residuo sobre gel de sílice y se cromatografía a través de gel de sílice (AcOEt/heptano, gradiente del 0 al 30%), obteniéndose el producto deseado (0,051 g) en forma de sólido blanco mate. EM (ESI): 503,0 (MH⁺).

35 Ejemplo 4

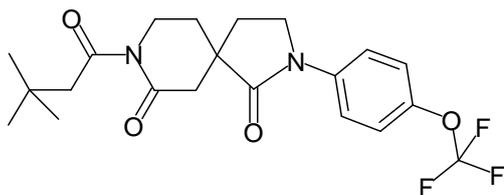
8-(2-metil-propano-1-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona



40 Se obtiene este material en forma de sólido blanco de modo similar al ejemplo 3 a partir de la 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona, producto de ejemplo 1, paso D), y del cloruro de 2-metil-propano-1-sulfonilo. EM (ESI): 466,1(M+NH₄)⁺.

Ejemplo 5

8-(3,3-dimetil-butiril)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona

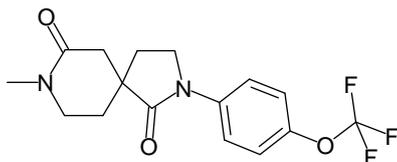


Se obtiene este material en forma de sólido blanco de modo similar al ejemplo 3 a partir de la 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona, producto de ejemplo 1, paso D), y del cloruro de 3,3-dimetil-butirilo. EM (ESI): 427,1 (MH⁺).

5

Ejemplo 6

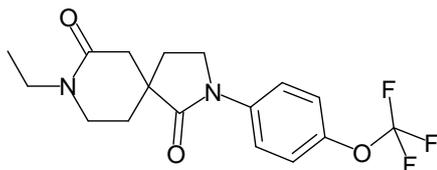
8-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro-[4.5]decano-1,7-diona



10 Se obtiene este material en forma de semisólido amarillo de modo similar al ejemplo 1, paso E) a partir de la 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona y del yoduro de metilo. EM (ESI): 343,1 (MH⁺).

Ejemplo 7

8-etil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro-[4.5]decano-1,7-diona

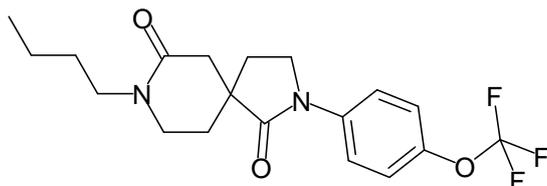


15

Se obtiene este material en forma de sólido blanco mate de modo similar al ejemplo 1, paso E) a partir de la 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona y del yoduro de etilo. EM (ESI): 357,1 (MH⁺).

Ejemplo 8

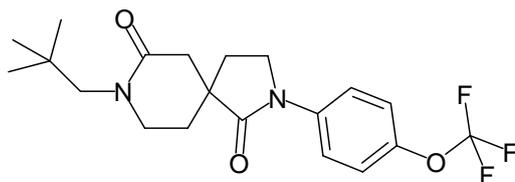
8-butil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro-[4.5]decano-1,7-diona



25 Se obtiene este material en forma de sólido blanco de modo similar al ejemplo 1, paso E) a partir de la 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona y del 1-bromo-butano. EM (ESI): 385,1 (MH⁺).

Ejemplo 9

8-(2,2-dimetil-propil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona

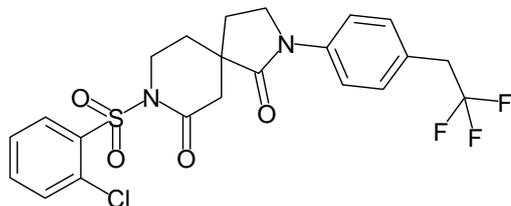


30

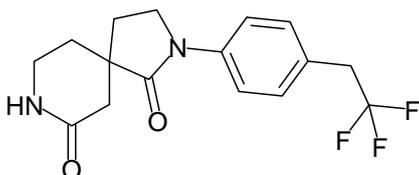
Se obtiene este material en forma de semisólido blanco mate de modo similar al ejemplo 1, paso E) a partir de la 2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona y del yoduro de neopentilo. EM (ESI): 399,1 (MH⁺).

Ejemplo 10

8-(2-clorofenilsulfonil)-2-(4-(2,2,2-trifluoretil)-fenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,7-diona



5 Paso A): 2-(4-(2,2,2-trifluoretil)fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona



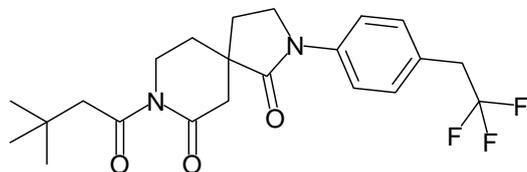
10 Se obtiene este material en forma de sólido blanco (0,72 g) de modo similar al ejemplo 1, paso D) a partir del 4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-piperidina-4-carboxilato de etilo (1,03 g), el cloruro de dimetilaluminio (0,9 M en hexano, 20 ml) y la 4-(2,2,2-trifluoretil)anilina (1,2 g). EM (ESI): 327,13 (MH⁺).

Paso B): 8-(2-clorofenilsulfonil)-2-(4-(2,2,2-trifluoretil)fenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,7-diona

15 Se obtiene este material en forma de sólido blanco de modo similar al ejemplo 3) a partir de la 2-(4-(2,2,2-trifluoretil)fenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,7-diona y el cloruro de 2-clorobencenosulfonilo. EM (ESI): 501,08 (MH⁺).

Ejemplo 11

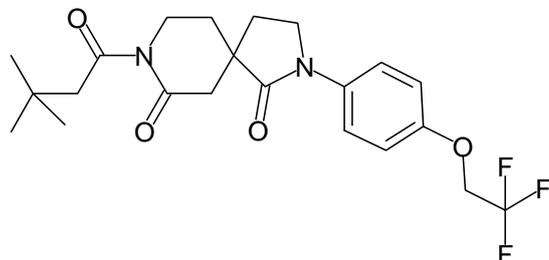
8-(3,3-dimetilbutanoil)-2-(4-(2,2,2-trifluoretil)-fenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,7-diona



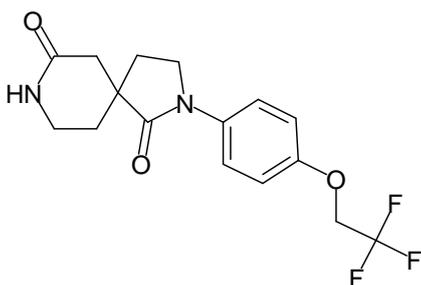
20 Se obtiene este material en forma de sólido blanco de modo similar al ejemplo 3) a partir de la 2-(4-(2,2,2-trifluoretil)fenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,7-diona, producto del ejemplo 10, paso A), y el cloruro de 3,3-dimetilbutirilo. EM (ESI): 425,2 (MH⁺).

Ejemplo 12

25 8-(3,3-dimetilbutanoil)-2-(4-(2,2,2-trifluoretoxi)-fenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,7-diona



Paso A): 2-(4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona



5 Se obtiene este material en forma de sólido ligeramente marrón (0,685 g) de modo similar al ejemplo 1, paso D) a partir del 4-(2-metoxi-etil)-2-oxo-piperidina-4-carboxilato de etilo (1 g), cloruro de dimetilaluminio (1 M en hexano, 17,4 ml) y 4-(2,2,2-trifluor-etoxi)-fenilamina (1,25 g). EM (ESI): 343,12 (MH⁺).

Paso B) 8-(3,3-dimetilbutanoil)-2-(4-(2,2,2-trifluor-etoxi)fenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,7-diona

10 Se obtiene este material en forma de sólido blanco de modo similar al ejemplo 3) a partir de la 2-(4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,7-diona y el cloruro de 3,3-dimetil-butirilo. EM (ESI): 441,19 (MH⁺).

Ejemplo A

Puede utilizarse de manera de por sí conocida un compuesto de la fórmula (I) como ingrediente activo para la fabricación de tabletas de la composición siguiente:

15	ingrediente activo	<u>por tableta</u>
	celulosa microcristalina	200 mg
	almidón de maíz	155 mg
	talco	25 mg
	hidroxipropilmetilcelulosa	25 mg
20		20 mg

		425 mg

Ejemplo B

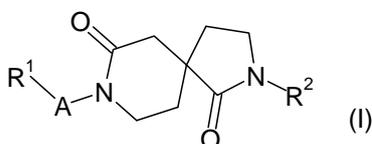
Puede utilizarse de manera de por sí conocida un compuesto de la fórmula (I) como ingrediente activo para la fabricación de cápsulas de la siguiente composición:

25	ingrediente activo	<u>por cápsula</u>
	almidón de maíz	100,0 mg
	lactosa	20,0 mg
	talco	95,0 mg
30	estearato magnésico	4,5 mg
		0,5 mg

		220,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



5 en la que:

R¹ es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidilo o piridazinilo o

10 en la que piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidilo y piridazinilo están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi e hidroxihaloalquilo;

R² es fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidilo o piridazinilo o

15 en la que fenilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidilo y piridazinilo están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi e hidroxihaloalquilo;

A es $-(CH_2)_n-$, $-C(O)-$ o $-S(O)_2-$;

n es el número cero, 1 ó 2;

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, fenilo o piridinilo o en el que fenilo y piridinilo están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi e hidroxihaloalquilo.

25 3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R¹ es alquilo, fenilo o fenilo sustituido de una a tres veces por halógeno.

30 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que R² es fenilo o piridinilo o en el que fenilo y piridinilo están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi e hidroxihaloalquilo.

35 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que R² es fenilo sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre haloalquilo y haloalcoxi.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que A es $-C(O)-$.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que A es $-S(O)_2-$.

40 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que A es $-(CH_2)_n-$.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en el que n es el número 1.

45 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, elegido entre:

8-bencil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]-decano-1,7-diona;

8-propil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]-decano-1,7-diona;

8-(2-cloro-bencenosulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona;

8-(2-metil-propano-1-sulfonil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona;

50 8-(3,3-dimetil-butiril)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona;

8-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]-decano-1,7-diona;

8-etil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]-decano-1,7-diona;

8-butil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]-decano-1,7-diona;

8-(2,2-dimetil-propil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona;

8-(2-clorofenilsulfonil)-2-(4-(2,2,2-trifluoretil)fenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,7-diona;

55 8-(3,3-dimetilbutanoil)-2-(4-(2,2,2-trifluoretil)fenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,7-diona; y

8-(3,3-dimetilbutanoil)-2-(4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,7-diona.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, elegido entre:

8-(2,2-dimetil-propil)-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-1,7-diona;

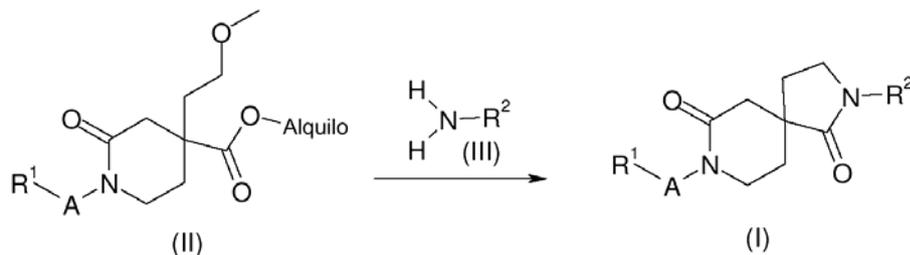
60 8-(2-clorofenilsulfonil)-2-(4-(2,2,2-trifluoretil)fenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,7-diona; y

8-(3,3-dimetilbutanoil)-2-(4-(2,2,2-trifluoretil)fenil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-1,7-diona.

12. Un proceso para obtener un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 que consiste en hacer reaccionar

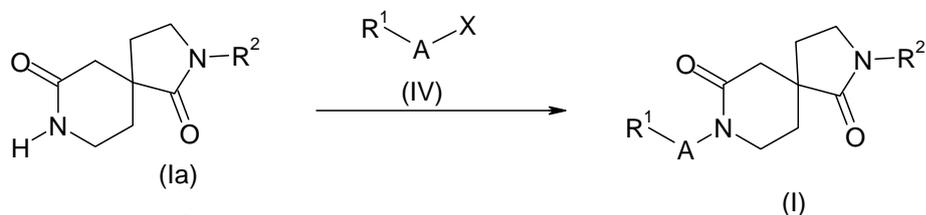
5

a) un compuesto de la fórmula (II) en presencia de un compuesto de la fórmula (III);



o

10 b) un compuesto de la fórmula (Ia) en presencia de un compuesto de la fórmula (IV);



en las que R¹, R² y A tienen los significados definidos en la reivindicación 1 y X es halógeno.

15 13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 para uso como sustancia terapéuticamente activa.

14. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 y un vehículo terapéuticamente aceptable.

20 15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, el síndrome metabólico, la dislipidemia, la aterosclerosis o la obesidad.