(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 518 315**

(51) Int. CI.:

C07D 277/64 (2006.01) ***A61P 3/10*** (2006.01)
C07D 235/14 (2006.01)
C07D 333/58 (2006.01)
C07D 209/14 (2006.01)
C07D 307/81 (2006.01)
C07C 279/04 (2006.01)
C07C 279/08 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2002 E 02724186 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 1370542**

(54) Título: **Derivados bicíclicos de guanidina y usos terapéuticos de los mismos**

(30) Prioridad:

21.03.2001 FR 0103843

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.11.2014

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

MOINET, GÉRARD y
CRAVO, DANIEL

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

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

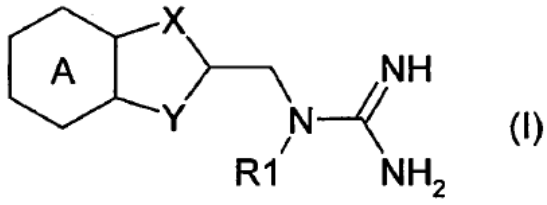
Derivados bicíclicos de guanidina y usos terapéuticos de los mismos.

La presente invención hace referencia a derivados bicíclicos de guanidina que son de utilidad en el tratamiento de patologías asociadas al síndrome de resistencia a la insulina.

Se han descrito derivados bicíclicos de guanidina con propiedades antihipertensivas o antimicrobiana en los documentos US 3 855 242, US 4 260 628 y en Yaoxue Xuebao, 1982, 17(3), 229-232.

La presente invención está dirigida a proporcionar nuevos compuestos bicíclicos de guanidina con propiedades novedosas.

La presente invención, por lo tanto, hace referencia a compuestos únicos, de acuerdo con la reivindicación 1, englobados por la fórmula general (I):



(I)

en la que:

A representa un anillo de benceno o piridina que se sustituye de manera opcional por uno o más de los siguientes grupos:

- alquilo(C_1-C_{20}) ramificado o no ramificado

- OR2, donde R2 representa:

-H,

- alquilo(C_1-C_5) ramificado o no ramificado,

- cicloalquilo(C_3-C_8), o

- bencilo,

- NR3R4, donde R3 y R4 representan, independientemente uno del otro:

- H,

- alquilo(C_1-C_{20}) ramificado o no ramificado,

- bencilo,

- acetilo,

- cicloalquilo(C_3-C_8),

- o, de manera alternativa, R3 y R4 juntos forman un anillo de 3- a 8- miembros que incluye un átomo de nitrógeno,

- SR5, donde R5 representa:

- H,

- alquilo(C_1-C_5) ramificado o no ramificado,

- cicloalquilo(C_3-C_8), o

- bencilo,

- halógeno

- ciano

- nitro

- CO_2R6, donde R6 representa:

- H o

- alquilo(C_1-C_5) ramificado o no ramificado, o

- trifluorometilo,

X representa un radical –CH=, -CH_2-, -N= o –NH-,

Y representa un radical CH_2, un átomo de oxígeno o azufre o un grupo –NR7, donde R7 representa:

- H,

- alquilo(C_1-C_5) ramificado o no ramificado,

- bencilo,

- cicloalquilo(C_3-C_8), o

- un grupo CH_2CO_2H,

R1 representa uno de los siguientes grupos

- H,

- alquilo(C_1-C_5) ramificado o no ramificado, o

- bencilo

con la excepción de los compuestos de la fórmula (I) en los que:

a - A representa un anillo de benceno, X representa –CH= o –CH_2-, Y representa un átomo de oxígeno y R1 es un átomo de hidrógeno;

b - A representa un anillo de benceno sustituido en la posición 5' del anillo doble con un átomo de halógeno, X representa –CH=, Y representa un átomo de azufre y R1 es un átomo de hidrógeno,

c - A representa un anillo de benceno no sustituido, X representa –CH_2-, R1 es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo(C_1-C_5) ramificado o no ramificado e Y representa NR7, donde R7 representa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo(C_1-C_5) ramificado o no ramificado o un radical bencilo,

d - A representa un anillo de benceno no sustituido, X representa –CH=, R1 es un átomo de hidrógeno e Y representa NR7, donde R7 representa un radical etilo, y también las formas tautoméricas, enantioméricas, diastereoisoméricas y epiméricas, los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables.

Entre los radicales alquilo C_1-C_{20} ramificados o no ramificados que pueden ser mencionados especialmente se encuentran los radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, pentadecilo y hexadecilo.

Un grupo en particular de compuestos de la fórmula (I) es aquel en el que los radicales alquilo son radicales alquilo C_1-C_5.

Entre los radicales cicloalquilo C_3-C_8 que pueden ser mencionados especialmente se encuentran radicales ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Anillos de 3- a 8- miembros que incluyen un átomo de nitrógeno que pueden ser mencionados especialmente son anillos de aziridina, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, indolilo, indolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo y piperidilo.

Otro grupo en particular de compuestos de la fórmula (I) es aquel en el que A representa un anillo de benceno sustituido de manera opcional. Un sub-grupo en particular es aquel en el que X representa un radical –CH= o un radical $–CH_2$-. Otro sub-grupo en particular es aquel en el que X representa un radical –N= o un radical –NH-.

Otro grupo en particular de compuestos de la fórmula (I) es aquel en el que Y representa un radical $-CH_2$-, un átomo de azufre o un grupo –NR7, donde X representa preferiblemente –CH= o $–CH_2$.

Un sub-grupo tiene como objetivo estos compuestos de la fórmula (I) en los que A representa un anillo de benceno sustituido, más preferiblemente un anillo de benceno monosustituido en una posición distinta de la posición 5’ del anillo doble, o un anillo de benceno sustituido por al menos dos grupos.

Un sub-grupo en particular de compuestos de la fórmula (I) es aquel en el que Y es un átomo de azufre y A representa un anillo de benceno monosustituido en una posición distinta de la posición 5’ del anillo doble, o un anillo de benceno sustituido por al menos dos grupos.

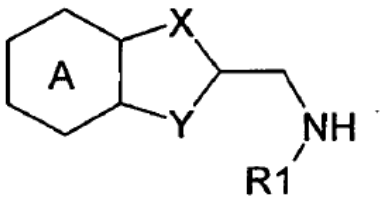
Otro sub-grupo en particular de compuestos de la fórmula (I) es aquel en el que Y es un grupo –NR7 y A representa un anillo de benceno sustituido.

Otro grupo en particular de compuestos de la fórmula (I) es aquel en el que Y representa un radical $–CH_2$-, un átomo de azufre o un grupo –NR7, donde A representa preferiblemente un anillo de benceno sustituido, más preferiblemente un anillo de benceno monosustituido en una posición distinta de la posición 5’ del anillo doble, o un anillo de benceno sustituido por al menos dos grupos.

La invención además hace referencia a las formas tautoméricas, enantioméricas, diastereoisoméricas y epiméricas de los compuestos de la fórmula general (I), de acuerdo a la reivindicación 1.

Los compuestos de la fórmula general (I) contienen átomos de nitrógeno básico que pueden ser monosalificados o disalificados con ácidos orgánicos o minerales.

Los compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo a la reivindicación 1, pueden ser preparados a partir de un compuesto de la fórmula general (II):



(II)

en la que A, X, Y y R1 tienen las definiciones que se han especificado anteriormente,

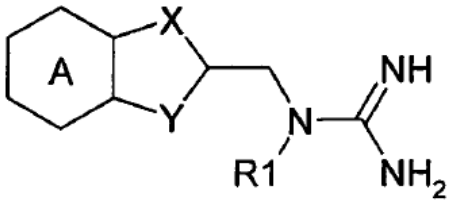
y de acuerdo a los métodos para obtener una guanidina que se encuentran descritos en la literatura.

A modo de ejemplo, estos métodos se encuentran descritos en especial en las siguientes publicaciones: Tetrahedron Letters, 1993, 34(48), 7677-7680 ; Tetrahedron Letters, 1993, 34(21), 3389-3392 ; Tetrahedron Letters, 1996, 37(14), 2483-2486 ; WO 98/52917 ; Journal of Medicinal Chemistry, 1990, 33(1), 434-444 ; Journal of Organic Chemistry, 1998, 63, 3804-3805 ; WO 94/29269 ; Tetrahedron Letters, 1994, 35(7), 977-980 ; Journal of Organic Chemistry, 1992, 57, 2497-2502; Synthesis, 1986, 777-779; Synthetic Communications, 1987, 17(15), 1861-1864.

Los compuestos de la fórmula (II) se preparan mediante reacciones simples y estándar fácilmente disponibles para aquellas personas expertas en el arte. A modo de ejemplo, las siguientes referencias ilustran estas síntesis: Oppi Briefs, 1996, 28(6), 702-704; Heterocycles, 1988, 27(6), 1421-1429; Pharmazie, 1999, 54(9), 651-654; WO 95/09159; WO 91/09023; WO 97/42183; Synthetic Communications, 1993, 23(6), 743-748; Journal of the American Chemical Society, 1952, 74, 664-665; DE 2 739 723; Journal of Medicinal Chemistry, 1994, 37(23), 3956-3968; WO

93/17025; WO 96/00730; Heterocycles, 1995, 41(3), 477-486; Journal of Medicinal Chemistry, 1968, 11, 1164-1167; Monatshefte für Chemie, 1957, 1087-1094; Journal of Medicinal Chemistry, 1989, 32, 1988-1996.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, y más generalmente los compuestos de la fórmula (I)



(I)

en la que:

A representa un anillo de benceno o piridina sustituido opcionalmente por uno o más de los siguientes grupos:

- alquilo(C_1-C_{20}),

- OR2, donde R2 representa:

- H,

- alquilo(C_1-C_5) ramificado o no ramificado,

- cicloalquilo(C_3-C_8), o

- bencilo,

- NR3R4, donde R3 y R4 representan, independientemente uno del otro:

- H,

- alquilo(C_1-C_{20}) ramificado o no ramificado,

- bencilo,

- acetilo,

- cicloalquilo(C_3-C_8),

- o de manera alternativa R3 y R4 juntos forman un anillo de 3- a 8- miembros que incluyen un átomo de nitrógeno,

- SR5, donde R5 representa:

- H,

- alquilo(C_1-C_5) ramificado o no ramificado,

- cicloalquilo(C_3-C_8), o

- bencilo,

- halógeno

- ciano

- nitro

- CO_2R6, donde R6 representa:

- H o

- alquilo(C_1-C_5) ramificado o no ramificado, o

- trifluorometilo,

X representa un radical -CH=, -CH_2-, -N= o -NH-,

Y representa un radical CH_2, un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo –NR7, donde R7 representa:

- H,

- alquilo(C_1-C_5) ramificado o no ramificado,

- bencilo,

- cicloalquilo(C_3-C_8), o

- un grupo CH_2CO_2H,

R1 representa uno de los siguientes grupos

- H,

- alquilo(C_1-C_5) ramificado o no ramificado, o

- bencilo,

y además las formas tautoméricas, enantioméricas, diastereoisoméricas y epiméricas de los mismos, los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

son de utilidad en el tratamiento de patologías asociadas con el síndrome de resistencia a la insulina (síndrome X).

La resistencia a la insulina se caracteriza por una reducción en la acción de la insulina (cf. Presse Médicale, 1997, 26(No. 14), 671-677), y está implicada en un gran número de condiciones patológicas, tales como diabetes y más particularmente diabetes no dependiente de insulina (diabetes tipo II o NIDDM, por sus siglas en inglés), dislipidemia, obesidad y también ciertas complicaciones microvasculares y macrovasculares, por ejemplo aterosclerosis, retinopatías y neuropatías.

A este respecto, se hará referencia, por ejemplo, a Diabètes, Vol. 37, 1988, 1595-1607; Journal of Diabetes and its Complications, 1998, 12, 110-119 o Horm. Res., 1992, 38, 28-32.

Los compuestos de la invención especialmente tienen una fuerte actividad hipoglucemiante.

La presente invención, de este modo, además hace referencia a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto de acuerdo a la invención.

Los compuestos farmacéuticos según la invención pueden ser presentados en formas diversas pensadas para su administración por vía parenteral, oral, rectal, permucosa o percutánea.

Se podrán presentar, por tanto, en forma de soluciones o suspensiones inyectables o botellas multi-dosis, en forma de comprimidos sin recubrir o recubiertos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas de oblea, cápsulas de gel, píldoras, sello para medicamentos, polvos, supositorios o cápsulas rectales, soluciones o suspensiones, para su uso por vía percutánea en un disolvente polar, o para su uso por vía permucosa.

Los excipientes que son adecuados para las administraciones de este tipo son derivados de la celulosa, derivados de la celulosa microcristalina, carbonatos de metales alcalinotérreos, fosfato de magnesio, almidones, almidones modificados y lactosa para las formas sólidas.

Para su uso por vía rectal, los excipientes preferidos son manteca de cacao o estearatos de polietilenglicol.

Para su uso por vía parenteral, agua, soluciones acuosas, suero fisiológico y soluciones isotónicas son los vehículos más adecuados para ser utilizados.

La dosis puede variar dentro de un amplio rango (0,5 mg o menos, hasta 1000 mg), dependiendo de la indicación terapéutica y la vía de administración, y también de la edad y el peso del individuo.

Los ejemplos que siguen a continuación ilustran la preparación de compuestos de la fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1.

Ejemplo 1

Síntesis de clorhidrato de 2-(aminoiminometil(metilamino)metil)-benzo-tiazol

Etapa 1: 2-clorometilbenzotiazo (A)

Se añade gota a gota cloruro de cloroacetilo (81,6 ml) a una solución compuesta de 2-aminotiofenol (112 ml, 1,04 mol), diclorometano (1,2 l) y tres gotas de dimetilformamida, mientras se mantiene la temperatura por debajo de 40ºC. Después de agitar durante 18 horas, el precipitado formado se filtra mediante succión y a continuación se disuelve en una cantidad mínima de agua. Esta fase acuosa se extrae con pentano y los extractos se concentran bajo vacío a temperatura ambiente, obteniendo 120 g (65%) de un sólido escamoso.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ : 8.32, d, 1H, H aromático ; 8.21, d, 1H, H aromático ; 7.77-7.63, m, 2H, H aromático, 5.43, s, 2H, CH_2Cl

Etapa 2: 2-metilaminometilbenzotiazol (B)

A (115 g, 0,62 mol) y 580 ml de una solución acuosa al 40% de metilamina, se calientan a 60ºC en un autoclave durante 18 horas. El medio de reacción se concentra y el residuo se purifica en una columna de sílice (7/3 éter de petróleo/diclorometano) para obtener 96 g (87%) de un aceite de color naranja.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz) : δ : 8.03-7.39, m, 4H, H aromático ; 4.24, s, 1H, CH_2 ; 2.61, s, 3H, CH_3

Etapa 3: clorhidrato de 2-(aminoiminometil(metilamino)metil)benzotiazol

Se añaden 55,7 g (0,449 mol) de ácido aminoiminometilsulfónico en porciones a una solución compuesta de dimetilformamida (400 ml) y B (80 g, 0,449 mol) enfriada a 5ºC, mientras se mantiene la temperatura por debajo de 5ºC. Tras agitar durante 48 horas, el medio de reacción se enfría a 5ºC y se añaden 75 ml (0,9 mol) de ácido clorhídrico concentrado. Después de agitar durante 1 hora, la solución se concentra y el aceite que queda se recupera en acetonitrilo. El precipitado que se forma se filtra mediante succión y a continuación se recristaliza a partir de agua para obtener 40g (35%) de un sólido de color blanco.

P.f. = 203-205°C

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz) : δ : 8.32, d, 1H, H aromático ; 8:25-7.40, m, 8H, H aromático, NH y HCl ; 5.20, s , 2H, CH_2 ; 3.10, s, 3H, NCH_3

^{13}C RMN (DMSO-d_6, 50 MHz): δ : 168.32, 159.08, 154.12, 136.33, C cuaternario; 128.20, 127.27, 124.30 y 124.15, CH aromático ; 53.19, CH_2 ; 38.88, NCH_3

Ejemplo 2

Síntesis de clorhidrato de 2-(aminoiminometilamino)metilbencimidazol

Etapa 1: 2-aminometilbencimidazol (C)

Una solución de 2-aminoanilina (27 g, 0,25 mol), glicina (27,7 g, 0,37 mol) y 250 ml de 5,5M de ácido clorhídrico se somete a reflujo durante 30 horas, y a continuación se almacena en un refrigerador durante 24 horas. El precipitado que se forma se filtra con succión y a continuación se recupera en 400 ml de metanol, y se trata con negro de carbón. La mezcla se filtra y el disolvente se elimina para obtener 22 g (49%) de un sólido de color blanco.

P.f. = 81-83ºC

^{1}H RMN (DMSO-D_6, 200 MHz) : δ : 7.40-6.90, m, 4H, H aromático ; 3.70, s, 2H, CH_2

Etapa 2: clorhidrato de 2-(aminoiminometilamino)metilbencimidazol

Una solución de C (15 g, 0,101 mol), 1-(aminoiminometil)pirazol, clorhidrato (15 g, 0,102 mol) y 50 ml de dioxano se somete a reflujo durante 18 horas y a continuación se concentra a sequedad. El producto crudo se recupera en metanol (300 ml) y se trata con negro de carbón. Después de la filtración y la concentración, el residuo se recupera en un una mínima cantidad de agua y el material insoluble restante se elimina mediante filtración. La solución es entonces liofilizada para obtener 14 g (62%) de un sólido de color blanco.

P.f. = 171-173ºC

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz) : δ : 8.20-7.10, m, 8H, H aromático, NH y HCl ; 4.60, s, 2H, CH_2

^{13}C RMN (DMSO-d_6, 50 MHz): δ : 158.56, 151.26, 138.98, C cuaternario; 122.88, 115.76, CH aromático; 40.32, CH_2

Ejemplo 3

Síntesis de sulfato de 2-(aminoiminometilamino)metilindano

Etapa 1: 2-metilcarboxiindano (D)

Se añade una solución de α,α'-dibromo-*o*-xileno (203,51 g, 0,77 mol) en 1,5 l de éter a una solución de malonato de dietilo (127 g, 0,79 mol), metóxido de sodio (314 ml, 1,70 mol), etanol (100 ml) y éter (500 ml). La mezcla se somete a reflujo durante 5 horas, a continuación se filtra, y finalmente se concentra. El residuo se recupera en 500 ml de agua. Se añaden 173 g de hidróxido de potasio, y la mezcla se somete a reflujo durante 18 horas. El medio de reacción se vierte en una solución de ácido clorhídrico y el precipitado que se forma se filtra mediante succión y a continuación se seca. El sólido obtenido se mantiene a 200ºC durante 20 minutos y el nuevo sólido obtenido es recristalizado a partir de 400 ml de heptano. Los cristales obtenidos se recuperan en 400 ml de metanol y, después de que se hayan añadido 5 gotas de ácido sulfúrico, la mezcla se somete a reflujo durante 4 horas y a continuación se concentra. El residuo se disuelve en 600 ml de éter. Esta fase con éter se lava con solución saturada de bicarbonato sódico y solución saturada de cloruro sódico, y a continuación se seca sobre sulfato de sodio y se concentra, obteniendo 73,6 g (54%) de un aceite transparente.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz) : δ : 6.96, m, 4H, H aromático; 3.43, s, 3H, CH_3 ; 3.11, m, 1 H, CH ; 2.91, m, 4H, CH_2

Etapa 2: 2-carboxamida-indano (E)

Se introducen D (102,1 g, 0,58 mol) y 500 ml de solución concentrada de amoniaco en un autoclave y la mezcla se mantiene a 80ºC durante 18 horas. El sólido así formado se filtra con succión y se lava con agua (63,4 g, 68%).

P.f. = 181-183ºC

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz) : δ : 7.39, s, 1 H, NH ; 7.11, m, 4H, H aromático ; 6.85, s, 1 H, NH ; 3.12-2.97, m, 5H, CH_2 y CH

Etapa 3: 2-aminometil-indano (F)

Se añade una solución de E (63 g, 0,391 mol) en tetrahidrofurano (1,5 l) gota a gota, a una suspensión de $LiAlH_4$ (74,15 g, 1,95 mol) en tetrahidrofurano (300 ml) enfriada utilizando un baño de hielo seco/acetona, y entonces la mezcla se somete a reflujo durante 2 horas. El medio de reacción se neutraliza (75 ml de agua, 75 ml de hidróxido de sodio 5M y 225 ml de agua) y a continuación se filtra. La eliminación del disolvente deja un aceite (56,9 g, 99%) que forma un carbonato con bastante facilidad.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ : 6.95, m, 4H, H aromático; 2.90-2.14, m, 7H, 3CH_2 y CH ; 1.63, s, 2H, NH_2

Etapa 4: sulfato de 2-(aminoiminometilamino)metilindano

Una mezcla de F (20,63 g, 0,140 mol), sulfato de S-metilisotiourea (19,5 g, 0,07 mol) y 10 ml de agua se mantiene a 90ºC durante 30 minutos (fin de la evolución del gas metanotiol). El sólido crudo presente se recristaliza a partir de una mezcla de agua/etanol para obtener 12,7 g (38%) de un sólido de color blanco.

P.f. = 231-233°C

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ : 7.05, m, 4H, H aromático; 2.95, m, 2H, CH_2 ; 2.40, m, 5H, $2CH_2$ y CH

^{13}C RMN (DMSO-d_6, 50 MHz): δ: 157.07, 142.57, C cuaternario; 126.59, 124.83, CH aromático; 45.28, CH_2N; 38.74, CH ; 36.57, $2CH_2$

Ejemplo 4

Síntesis de clorhidrato de 2-(aminoiminometilamino)metilbenzotiofeno

Etapa 1: 2-carboxietilbenzotiofeno (G)

Se añade 2-mercaptoacetato de etilo a una solución de dimetilformamida (800 ml), 2-nitrobenzaldehído (73 g, 0,48 mol) y carbonato potásico (80 g, 0,57 mol) enfriado a 0ºC, mientras se mantiene la temperatura a 0ºC. Tras agitar durante 24 horas, la mezcla se vierte en 2 l de agua y esta fase acuosa se extrae con éter. La fase de éter se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. El producto crudo obtenido se purifica en una columna de alúmina (éter de petróleo) para obtener 34 g (35%9 de un aceite de color amarillo.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz) : δ: 8.04, s, 1H, CH ; 7.90, m, 2H, CH aromático; 7.35, m, 2H, H aromático; 4.20, q, 2H, CH_2 ; 1.93, t, 3H, CH_3

Etapa 2: 2-carboxamidabenzotiofeno (H)

Se mantiene G (34 g, 0,165 mol), amoniaco acuoso concentrado (120 ml) y etanol (50 ml) a 80ºC en un autoclave durante 24 horas. La solución se concentra a continuación y el sólido crudo se tritura en éter isopropílico y se lava con pentano (26 g, 89%).

P. f. = 209-211

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ : 8.59, s, 1H, NH ; 8.32, s, 1H, CH ; 8.15, m, 2H, H aromático; 7.89, s, 1H, NH ; 7.64, m, 2H, H aromático

Etapa 3: 2-aminometilbenzotiofeno (I)

Se añade una suspensión de H (26 g, 0,146 mol) en tetrahidrofurano (500 ml) a una suspensión de $LiAlH_4$ (33,5 g, 0,88 mol) en tetrahidrofurano (100 ml), y la mezcla se somete a reflujo durante 6 horas. El medio de reacción se enfría a continuación hasta 0ºC y el exceso de $LiAlH_4$ se destruye (33 ml de H_2O, 33 ml de hidróxido de sodio 5 molar y 99 ml de H_2O). Tras la filtración y luego la concentración, el producto crudo obtenido se purifica en una columna de sílice (diclorometano y luego diclorometano/metanol en una relación 4/1), para obtener 13 g (56%) de un aceite.

^{1}H RMN (DMSO-d_6, 200 MHz): δ : 7.65, m, 2H, H aromático; 7.12, m, 2H, H aromático; 7.08, s, 1 H, CH ; 5.46, m, 2H, NH_2; 4.60, d, 2H, CH_2

Etapa 4: clorhidrato de 2-(aminoiminometilamino)etilbenzotiofeno

Se somete a reflujo una solución I (11 g, 0,067 mol), clorhidrato de 1-(aminoiminometil)pirazol 89,8 g, 0,067 mol) e isopropanol (50 ml) durante 24 horas. El medio de reacción se concentra, y el sólido crudo se recristaliza a partir de agua (7 g, 41%).

P. f. = 163-165°C

^{1}H RMN (200 MHz) : δ : 8.44-7.26, m, 9H, H aromático y H intercambiable; 4.70, d, 2H, CH_2

^{13}C RMN (DMSO-d_6, 50 MHz): δ : 157.56, 141.73, 139.49, 139.36, C cuaternario; 124.90, 124.76, 123.88, 122.88, 122.68, CH aromático; 40.28, CH_2

La Tabla 1 resume las fórmulas y características de los compuestos de la fórmula (I).

Tabla 1

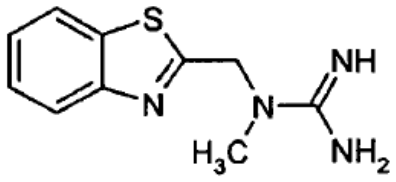
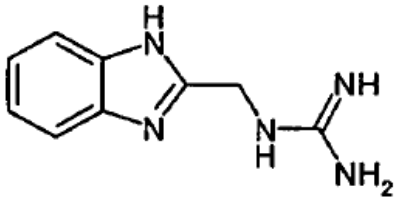
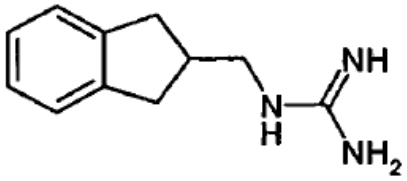
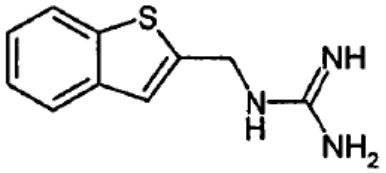
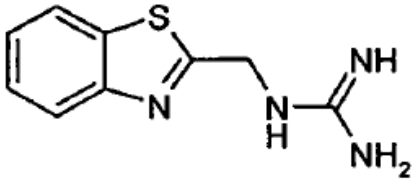
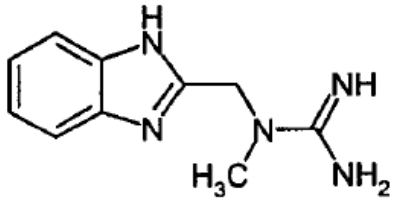
Compuesto	Estructura	p.f. en ºC (Köfler)	^{13}C RMN 50 MHz δ ppm
1		203-205 (clorhidrato)	(DMSO-d_6) 168.32, 159.08, 154.12, 136.33, C cuaternario 128.20, 127.27, 124.30 y 124.15, CH aromático 53.19, CH_2 38.88, NCH_3
2		171-173 (clorhidrato)	(DMSO-d_6) 158.56, 151.26, 138.98, C cuaternario 122.88, 115.76, CH aromático 40.32, CH_2
3		231-233 (sulfato)	(DMSO-d_6) 157.07, 142.57, C cuaternario 126.59, 124.83, CH aromático 45.28, CH_2N 38.74, CH 36.57, $2CH_2$
4		163-165 (clorhidrato)	(DMSO-d_6) 157.56, 141.73, 139.49, 139.36, C cuaternario 124.90, 124.76, 123.88, 122.88, 122.68, CH aromático 40.28, CH_2
5		196-198 (clorhidrato)	(1H, D2O) 8.20-7.50, m, 4H, H aromático 5.00, s, 2H, CH_2
6		253-255 (clorhidrato)	(1H, D2O) 7.80-7.25, m, 4H, H aromático 4.90, s, 2H, CH_2 3.20, s, 3H,NCH_3

Tabla 1 (continuación)

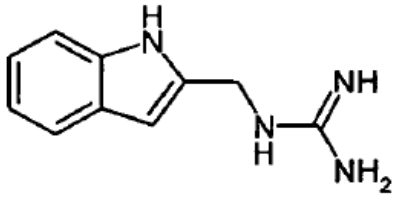
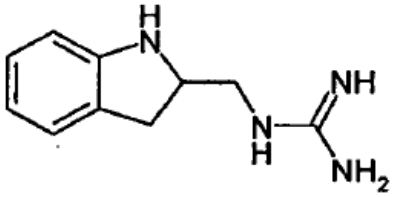
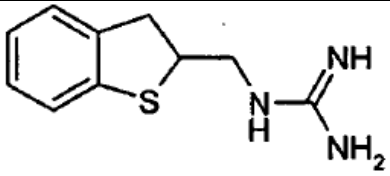
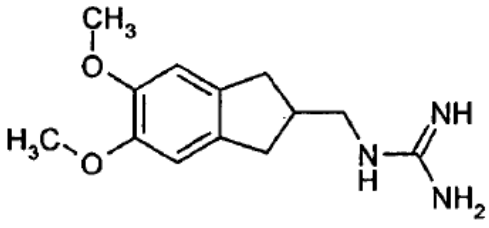
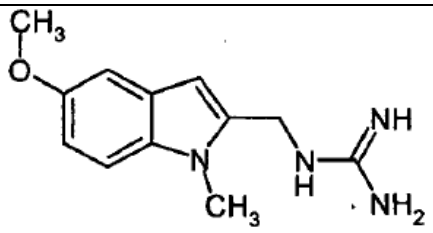
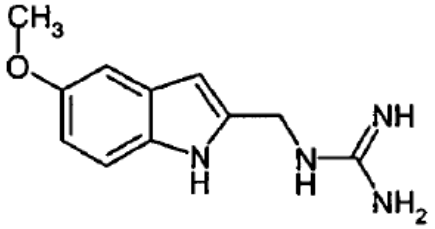
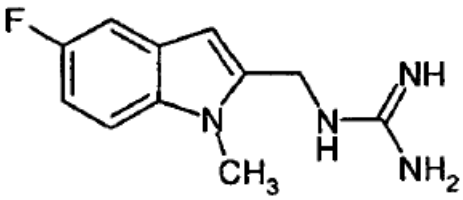
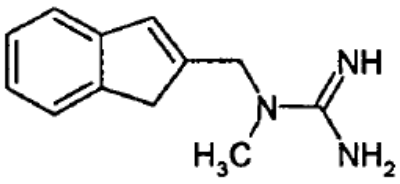
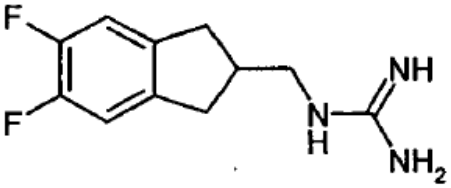
Compuesto	Estructura	p.f. en ºC (Köfler)	^{13}C RMN 50 MHz δ ppm
7		Se descompone >130 (carbonato)	(DMSO-d_6) 160.90, 157.71, 136.73, 135.58, 128.08, C cuaternario 121.37, 120.16, 119.30, 111.59, 100.08, CH aromático 38.51, CH_2
8		189-191 (hemisulfato)	(DMSO-d_6) 157.68, 151.74, 127.89, C cuaternario 127.40, 124.66, 117.33, 108.75, CH aromático 57.99, CHN 46.50, CH_2N 33.55, CH_2
10		187-189 (carbonato)	(DMSO-d_6) 160.88, 139.93, 138.91, C cuaternario 127.83, 125.53, 124.72, 122.31, CH aromático 48.46, CHS 45.54, CH_2N 38.97, CH_2
11		191-193 (sulfato)	(DMSO-d_6) 157.54, 148.11, 134.07, C cuaternario 108.80, CH aromático 55.89, CH_3O 45.77, CH_2N 39.22, CH 36.76, CH_2

Tabla 1 (continuación)

Compuesto	Estructura	p.f. en ºC (Köfler)	^{13}C RMN 50 MHz δ ppm
12		233-235 (sulfato)	(DMSO-d_6) 157.33, 153.86, 136.64, 133.10, 127.45, C cuaternario 111.38, 110. 51, 102.24, 100.20, CH aromático 55.66, CH_3O 30.00, CH_2N
13		213-215 (sulfato)	(DMSO-d_6) 162.77, 158.79, 141.39, 137.09, 133.67, C cuaternario 117.47, 116.40, 107.18, 105.15, CH aromático 60.81, OCH_3 43.84, CH_2N
14		181-183 (clorhidrato)	(DMSO-d_6) 157.80, 148.00, 134.80, 127.00, C cuaternario 11.02, 109.50, 104.80, 100.30, CH aromático 37.72, CH_2 30.28, CH_3
16		209-211 (clorhidrato)	(DMSO-d_6) 157.31, 144.40, 143.51, C cuaternario 128.22, 126.66, 124.80,
			124.04, 120.96, CH aromático 50.46, 40.33, CH_2 36.75, CH3
17		>250 (sulfato)	(TFA) 158.30, 154.00, 149.00, 139.00, C cuaternario 114.5, CH aromático 47.26, 37.12, CH_2 40.30, CH

Se proporcionan a continuación Resultados de estudios farmacológicos.

ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD ANTIDIABÉTICA EN RATAS NOSTZ

La actividad antidiabética por vía oral de los compuestos de la fórmula (I) fue determinada en un modelo experimental de diabetes no dependiente de insulina, inducida en las ratas con estreptozotocina.

El modelo de diabetes no dependiente de insulina se obtiene en las ratas mediante una inyección neonatal (en el día de nacimiento) de estreptozotocina.

Las ratas diabéticas utilizadas tienen ocho semanas de edad. Los animales son alojados, desde el primer día de nacimiento hasta el día del experimento, en un animalario a una temperatura regulada de 21 a 22ºC, y sujetos a un ciclo fijo de luz (de 7 a.m. a 7 p.m.) y de oscuridad (de 7 p.m. a 7 a.m.). Su comida consistía en una dieta de mantenimiento, y se proporcionaba agua y comida “de forma libre”, a excepción del ayuno de dos horas antes de las pruebas, periodo durante el cual la comida se retira (estado post-absorción).

Las ratas se tratan por vía oral durante uno (D1) o cuatro (D4) días con el producto de ensayo. Dos horas después de la administración final del producto y 30 minutos después de que los animales hayan sido anestesiados con pentobarbital sódico (Nembutal®), se toma una muestra de sangre del extremo de la cola.

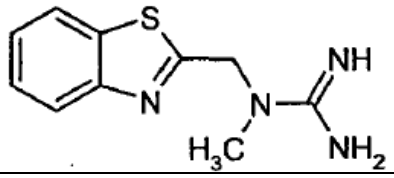
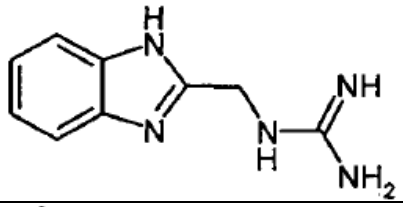
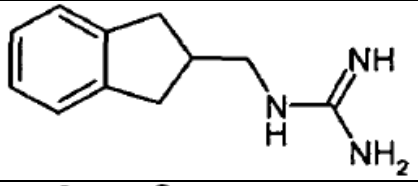
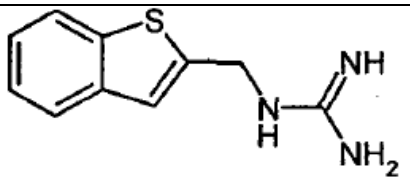
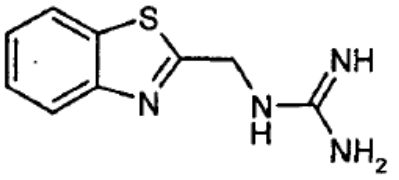
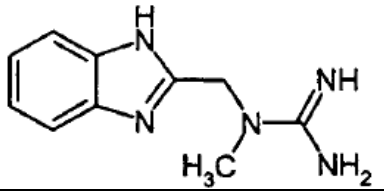
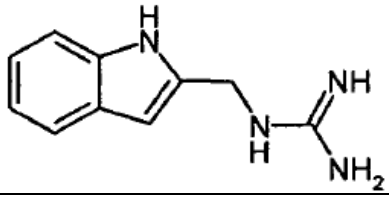
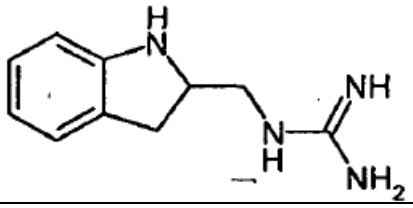
A modo de ejemplo, los resultados obtenidos se encuentran cotejados en la Tabla 2. Estos resultados muestran la eficacia de los compuestos de la fórmula (I) en la reducción de la glucemia en los animales diabéticos. Estos resultados se expresan como un cambio del porcentaje en la glucemia en el D1 y D4 (número de días de tratamiento) en relación al D0 (antes del tratamiento).

Tabla 2

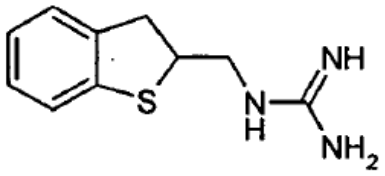
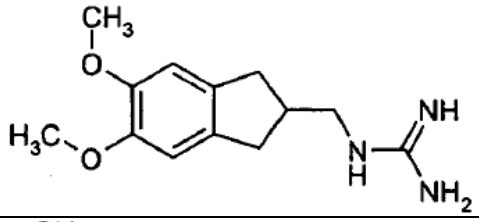
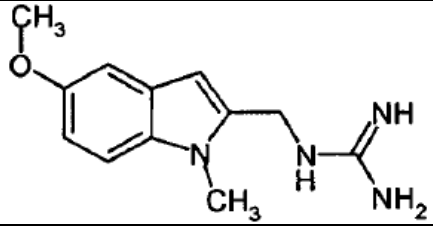
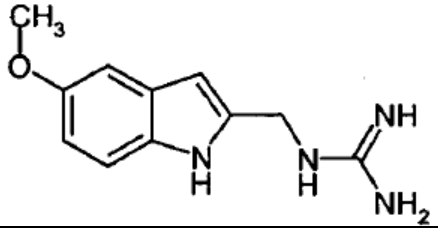
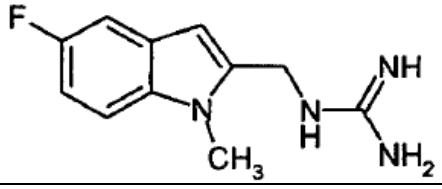
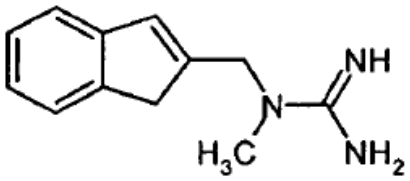
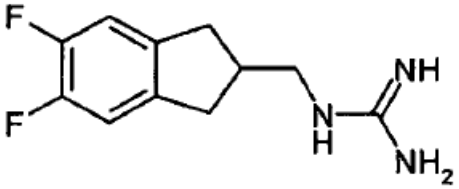
Compuesto	20 mg/kg/día		200 mg/kg/día	
	D1	D4	D1	D4
1	+5	-4	-9	-23
2	-17	-13	-10	-25
3	+2	-10	-14	-29
5	-18	-3	-30	-26
6	+3	0	-6	-16
7	-5	-9	-19	-28
8	-7	-12	-10	-9
10	-3	-5	-21	-25
11	-1	-8	-8	-14
12			-22	-26
13			-16	-26

REIVINDICACIONES

1. Compuestos seleccionados del grupo

Compuesto	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

(continuación)

Compuesto	Estructura
10	
11	
12	
13	
14	
16	
17	

y también las formas tautoméricas, enantioméricas, diastereoisoméricas y epiméricas, los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables.

2. Composición farmacéutica que comprende, como principio activo, un compuesto según la reivindicación 1.

3. Uso de un compuesto según la reivindicación 1

y también las formas tautoméricas, enantioméricas, diastereoisoméricas y epiméricas del mismo, los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

para la producción de un medicamento para el tratamiento de una patología asociada con el síndrome de resistencia a la insulina.

4. Uso según la reivindicación 3, en el que la patología es diabetes.

5. Uso según la reivindicación 3, en el que la patología es dislipidemia.

6. Uso según la reivindicación 3, en que la patología es obesidad.

7. Uso según la reivindicación 3, en que la patología se selecciona de aterosclerosis, retinopatías y neuropatías.