

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 266**

51 Int. Cl.:

C07D 251/10 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2009** **E 09799313 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016** **EP 2367802**

54 Título: **Compuestos de tetrahidrotriazina para tratar enfermedades relacionadas con la actividad de AMPK**

30 Prioridad:

12.12.2008 EP 08021618

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

06.06.2016

73 Titular/es:

**POXEL (100.0%)
200 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon, FR**

72 Inventor/es:

**CRAVO, DANIEL;
HALLAKOU-BOZEC, SOPHIE;
MESANGEAU, DIDIER y
ELBAWAB, SAMER**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

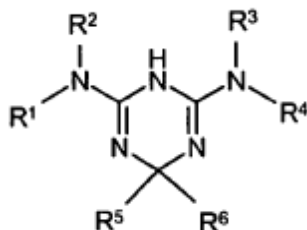
ES 2 573 266 T3

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

Compuestos de tetrahidrotiazina para tratar enfermedades relacionadas con la actividad de AMPK

La invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



I

- 5 en donde los radicales R^1 a R^6 tienen el significado descrito a continuación, y/o una de sus sales fisiológicamente aceptables, para su uso en el el tratamiento y/o un control profiláctico o terapéutico y/o en el seguimiento de enfermedades que son producidas, mediadas y/o propagadas por la actividad de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK), en donde las enfermedades se seleccionan del grupo que consiste en cáncer e inflamación. La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto anterior como principio activo para su uso en el susodicho tratamiento.

AMPK está bien demostrada como sensor y regulador de la homeostasis de la energía celular (Hardie y Hawley, *Bioassays* 23, 1112 (2001); Kemp *et al.*, *Biochem. Soc. Transactions* 31, 162 (2003)). La activación alostérica de esta cinasa debido al aumento de las cantidades de AMP se produce en estados de agotamiento de la energía celular. La fosforilación de la serina/treonina resultante de enzimas diana conduce a una adaptación del metabolismo celular al estado de baja energía. El efecto neto de los cambios inducidos de activación de AMPK es la inhibición de los procesos que consumen ATP y la activación de las vías de generación de ATP, y por lo tanto la regeneración de las reservas de ATP. Ejemplos de sustratos AMPK incluyen acetil-CoA carboxilasa (ACC) y HMG-CoA reductasa (Carling *et al.*, *FEBS letters* 223, 217 (1987)). La fosforilación y por lo tanto la inhibición de ACC conduce a una disminución de la síntesis de ácidos grasos (que consume ATP) y al mismo tiempo a un aumento de la oxidación de ácidos grasos (que genera ATP). La fosforilación y la inhibición resultante de la HMG-CoA reductasa conduce a una disminución en la síntesis de colesterol. Otros sustratos de AMPK incluyen la lipasa sensible a hormonas (Garton *et al.*, *Eur. J. Biochem.* 179, 249 (1989)), glicerol-3-fosfato aciltransferasa (Muoio *et al.*, *Biochem. J.* 338, 783 (1999)) y malonil-CoA descarboxilasa (Sarah *et al.*, *JBC* 275, 24279 (2000)).

AMPK también interviene en la regulación del metabolismo del hígado. La elevada producción de glucosa por el hígado es la causa principal de hiperglucemia en ayunas en la diabetes tipo II (T2D) (Saltiel *et al.*, *Cell* 10, 517 (2001)). La gluconeogenia en el hígado está regulada por diversas enzimas, tales como la fosfoenolpiruvato carboxicinas (PEPCK) y la glucosa-6-fosfatasa (G6Pasa). La activación de AMPK suprime la transcripción de estos genes en células de hepatoma (Lochhead *et al.*, *Diabetes* 49, 896 (2000)).

La activación de AMPK también regula por disminución la gluconeogenia que actúa sobre alguna otra expresión de genes. Estos efectos pueden ser debidos a su capacidad para regular por disminución factores claves para la transcripción, tales como SREBP-1c (Zhou *et al.*, *J. Clin. Invest.* 108, 1167 (2001)) y ChREBP (Kawaguchi *et al.*, *JBC* 277, 3829 (2002); Leclerc *et al.*, *Diabetes* 50, 1515 (2001)), o por fosforilación directa de coactivadores de transcripción, tales como p300 (Yang *et al.*, *JBC* 276, 38341 (2001)) y TORC2.

AMPK se considera como un candidato atractivo para la captación de glucosa en el músculo esquelético inducida por contracción, por que se activa en paralelo con la elevación en AMP y una reducción de las reservas de energía de fosfato de creatina (Hutber *et al.*, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 272, E262 (1997)). Además, la activación de AMPK inducida por AICAR aumenta la captación de glucosa (Merrill *et al.*, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 273, E1107 (1997)) simultáneamente con la fusión del transportador 4 de glucosa (GLUT4) con la membrana plasmática (Kurth-Kraczek, *Diabetes* 48, 1667 (1999)). La sobreexpresión de una subunidad de cinasa muerta en el músculo esquelético suprime 5-aminoimidazol-4-caboxamida-1-beta-ribósido (AICAR), pero parcialmente perjudica la captación de glucosa estimulada por contracción (Mu *et al.*, *Mol. Cell.* 7, 1085 (2001)). Estos descubrimientos sugieren que las vías adicionales median en la captación de glucosa inducida por contracción mientras que es evidente que AMPK media en los efectos de AICAR en la captación de glucosa.

A pesar del extenso estudio sobre los estímulos aguas arriba que activan AMPK, la investigación sobre el/los sustrato(s) aguas abajo de la captación de glucosa mediada por AMPK es insuficiente. Informes más recientes revelaron que el sustrato Akt de 160 kDa (AS160) es un sustrato importante aguas abajo de Akt que interviene en la captación de glucosa estimulada por la insulina. Además de la insulina, la contracción y la activación de AMPK por AICAR está asociada al aumento de la fosforilación de AS160 en el músculo esquelético de roedores. La

fosforilación de AS160 se deteriora o suprime en el músculo esquelético de ratones muertos por AMPK $\alpha 2$ transgénico, $\alpha 3$ transgénico y $\alpha 2$ -cinasa en respuesta al tratamiento con AICAR (Treeback *et al.*, *Diabetes* 55, 2051 (2006)). Esto corrobora los resultados de la de la captación de glucosa estimulada por AICAR alterada en el músculo esquelético de estos ratones (Jorgensen *et al.*, *JBC* 279, 1070 (2004)). Por lo tanto, AS160 parecía ser una diana

5 aguas abajo de AMPK en la mediación de la captación de glucosa en el músculo esquelético.

Tomados en conjunto todos estos efectos metabólicos proporcionan pruebas de que AMPK suprime la gluconeogenia hepática y la producción de lípidos, a la vez que disminuye la deposición de lípidos hepáticos por aumento de la oxidación de lípidos, mejorando de este modo el perfil de lípidos y glucosa en la T2D.

10 Más recientemente una implicación de AMPK en la regulación del metabolismo energético no sólo celular, sino también de todo el cuerpo se ha hecho evidente. Se demostró que la hormona leptina encontrada en los adipocitos conduce a una estimulación de AMPK y por lo tanto a un aumento en la oxidación de los ácidos grasos en el músculo esquelético (Minokoshi *et al.*, *Nature* 415, 339 (2002)). La adiponectina otra hormona encontrada en los adipocitos que conduce a un aumento del metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, se ha demostrado que estimulaba AMPK en el hígado y el músculo esquelético (Yamanauchi *et al.*, *Nature Medicine* 8, 1288 (2002); Tomas *et al.*, *PNAS* 99, 16309 (2002)). La activación de AMPK en estas circunstancias parece ser

15 independiente del aumento de las cantidades celulares de AMP, sino más bien debido a la fosforilación por una o más cinasas aguas arriba aún por identificar.

Basándose en el conocimiento de las consecuencias anteriormente mencionadas de la activación de AMPK, cabría esperar profundos efectos beneficiosos de la activación *in vivo* de AMPK. En el hígado, la disminución de la expresión de las enzimas gluconeogénicas reduciría la producción de glucosa hepática y mejoraría la homeostasis general de la glucosa, y tanto la inhibición directa como la expresión reducida de las enzimas clave en el metabolismo de los lípidos aumentaría la captación de la glucosa y la oxidación de ácidos grasos, con la consiguiente mejora de la homeostasis de la glucosa y, debido a una reducción en la acumulación de triglicéridos dentro de los miocitos, mejoró la acción de insulina. Por último, el aumento del gasto energético debería conducir a una disminución en el peso corporal. Cabría esperar que la combinación de estos efectos en el síndrome metabólico redujera significativamente el riesgo de contraer enfermedades cardiovasculares.

20

25

Varios estudios en roedores apoyan esta hipótesis (Bergeron *et al.*, *Diabetes* 50, 1076 (2001); Song *et al.*, *Diabetologia* 45, 56 (2002); Halseth *et al.*, *Biochem. and Biophys. Res. Comm.* 294, 798 (2002); Buhl *et al.*, *Diabetes* 51, 2199 (2002)). Hasta hace poco, la mayoría de los estudios *in vivo* se han basado en el activador AICAR de AMPK, un precursor de células permeables de ZMP. ZMP actúa como un simulador de AMP intracelular y, cuando se acumulan en cantidades suficientemente grandes, es capaz de estimular la actividad de AMPK (Corton *et al.*, *Eur. J. Biochem.* 229, 558 (1995)). Sin embargo, ZMP también actúa como un simulador de AMP en la regulación de otras enzimas, y por lo tanto no es un activador específico de AMPK (Musi y Goodyear, *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.*, 2, 119 (2002)). Varios estudios *in vivo* han demostrado efectos beneficiosos de la administración de AICAR tanto aguda como crónica en modelos de obesidad y de T2D de roedores (Bergeron *et al.*, *Diabetes* 50, 1076 (2001); Song *et al.*, *Diabetologia* 45, 56 (2002); Halseth *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 294, 798 (2002); Buhl *et al.*, *Diabetes* 51, 2199 (2002)). Por ejemplo, 7 semanas de administración de AICAR en la rata Zucker obesa (fa/fa) conduce a una reducción en los triglicéridos y ácidos grasos libres en el plasma, un aumento en el colesterol HDL, y una normalización del metabolismo de la glucosa como se evaluó mediante una prueba oral de tolerancia a la glucosa (Minokoshi *et al.*, *Nature* 415, 339 (2002)). En ambos ratones ob/ob y db/db, 8 días de administración de AICAR reduce la glucosa en sangre en un 35% (Halseth *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 294, 798 (2002)). Además de AICAR, se descubrió que el fármaco contra la diabetes, metformina puede activar AMPK *in vivo* a concentraciones elevadas (Zhou *et al.*, *J. Clin. Invest.* 108, 1167 (2001); Musi *et al.*, *Diabetes* 51, 2074 (2002)), aunque tiene que determinarse en qué medida su acción antidiabética se basa en esta activación. Al igual que con la leptina y adiponectina, el efecto estimulador de la metformina es indirecto mediante activación de una cinasa aguas arriba (Zhou *et al.*, *J. Clin. Invest.* 108, 1167 (2001)).

30

35

40

45

Más recientemente, se ha descrito una pequeña molécula de activador AMPK. Este activador AMPK directo, denominado A-769662, miembro de la familia tienopiridona *in vivo* induce una disminución de glucosa y triglicéridos en el plasma (Cool *et al.*, *Cell. Metab* 3, 403 (2006)).

50 Además de la intervención farmacológica, se han desarrollado varios modelos de ratones transgénicos en los últimos años, y los resultados iniciales están disponibles. La expresión de AMPK negativa dominante en el músculo esquelético de ratones transgénicos ha demostrado que el efecto AICAR en la estimulación del transporte de glucosa depende de la activación de AMPK (Mu *et al.*, *Molecular Cell* 7, 1085 (2001)), y por lo tanto probablemente no producido por los efectos no específicos de ZMP. Estudios similares en otros tejidos ayudarán a definir con mayor precisión las consecuencias de la activación de AMPK. Cabe esperar que la activación farmacológica de AMPK

55 tendrá utilidad en el síndrome metabólico con la mejora en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos y una reducción en el peso corporal. Para calificar que un paciente tiene síndrome metabólico, deben cumplirse tres de los cinco criterios siguientes: presión arterial elevada superior a 130/85 mm Hg, glucemia en ayunas superior a 110 mg/dl, obesidad abdominal superior a 40" (1,0 m) (hombres) o 35" (0,9 m) (mujeres) de circunferencia de la cintura y

cambios en los lípidos de la sangre como los definidos por el aumento de los triglicéridos superior a 150 mg/dl o disminución del colesterol HDL por debajo de 40 mg/dl (hombres) o 50 mg/dl (mujeres). Por lo tanto, los efectos combinados que se pueden conseguir por activación de AMPK en un paciente que se califica como que tiene síndrome metabólico elevaría el interés de este objetivo.

- 5 Se ha demostrado que la estimulación de AMPK estimula la expresión de la proteína 3 de desacoplamiento (UCP3) del músculo esquelético (Zhou *et al.*, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 279, E622 (2000)) y por lo tanto podría ser una manera de prevenir daños por especies reactivas de oxígeno. Se ha demostrado que la NO sintasa endotelial (eNOS) se activa mediante fosforilación mediada por AMPK (Chen *et al.*, *FEBS Letters* 443, 285 (1999)), por lo tanto, la activación de AMPK puede utilizarse para mejorar los sistemas circulatorios locales.
- 10 AMPK desempeña una función en la regulación de la ruta de mTOR. El objetivo en el mamífero de la rapamicina (mTOR) es una serina/treonina cinasa y un regulador clave de la síntesis de proteínas. Para inhibir el crecimiento celular y proteger las células de la apoptosis inducida por la carencia de glucosa, AMPK fosforila TSC2 en Thr-1227 y Ser-1345 aumentando la actividad de los complejos TSC1 y TSC-2 para inhibir m-TOR. Además, AMPK inhibe la acción de mTOR por fosforilación en Thr-2446. Por lo tanto, la AMPK indirecta y directamente inhibe la actividad de
- 15 mTOR para limitar la síntesis de proteínas. AMPK también puede ser una diana terapéutica para muchos tipos de cáncer que tienen la activación constitutiva de la ruta de señalización de PI3K-Akt. El tratamiento de diversas estirpes celulares de cáncer con AICAR atenuó la proliferación celular tanto en estudios *in vitro* como *in vivo* (Rattan *et al.*, *JBC* 280, 39582 (2005)). Los informes vinculan el tratamiento de metformina con un menor riesgo de cáncer en pacientes diabéticos (Evans *et al.*, *BMJ* 330, 1304 (2005)). Se ha demostrado que la activación de AMPK por
- 20 AICAR reduce la expresión de las enzimas lipogénicas FAS y ACC, lo que da como resultado la supresión de la proliferación en las células de cáncer de próstata. Muchas células cancerosas presentan un notable aumento de la tasa de síntesis por primera vez de ácidos grasos correlacionada con altas concentraciones de FAS. La inhibición de FAS suprime la proliferación de células cancerosas e induce la muerte celular. Por lo tanto, la activación de AMPK y la inhibición de la actividad de FAS es un objetivo claro para el tratamiento farmacológico de los cánceres.
- 25 Se ha descrito que AICAR como activador de AMPK se emplea en enfermedades antiinflamatorias. Se ha observado que AICAR atenúa la producción de citocinas y mediadores proinflamatorios (Giri *et al.*, *J. Neuroscience* 24, 479 (2004)). AICAR en modelo de rata e *in vitro* atenúa la evolución de EAE al limitar la infiltración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica (BBB) (Nath *et al.*, *J. Immunology* 175, 566 (2005);... Prasad *et al.*, *J. Neurosci. Res.* 84, 614 (2006)), y se ha sugerido recientemente que los agentes activadores de AMPK actúan como agentes
- 30 antiinflamatorios y pueden tener un potencial terapéutico en la enfermedad de Krabbe/enfermedad convulsiva (trastorno neurológico hereditario) (Giri *et al.*, *J. Neurochem.* 105, 1820 (2008)).

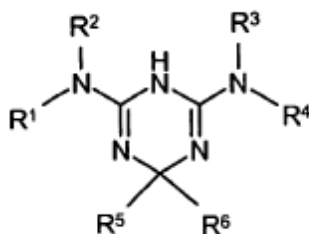
También se ha dado a conocer en la técnica anterior que los activadores de AMPK inducidos por la activación AMPK pueden prevenir la hipertrofia renal como se observa en las primeras etapas de la diabetes con deficiencia de insulina junto con el aumento de la fosforilación de AMPK en la corteza renal. El mecanismo de acción podría ser

35 provocado por el control negativo de AMPK en mTOR (Lee *et al.*, *Am. J. Renal Physiol.* 292, F617 (2007)) y disminuía la hipertrofia renal por reducción de la síntesis de proteínas.

Por lo tanto, el problema técnico que forma la base de la presente invención consiste en proporcionar compuestos que permiten una aplicación eficaz para su utilización en la prevención o tratamiento de enfermedades específicas que están relacionadas con la actividad de AMPK, especialmente dichos compuestos que mejoran la eficacia

40 terapéutica y minimizar los efectos adversos.

La presente invención resuelve este problema proporcionando compuestos de fórmula (I):



en la que

R^1, R^2 cada uno, independientemente uno de otro, significan H o A,

- 45 R^3, R^4 cada uno, independientemente uno de otro, significan H, A, alquienilo que tiene 2-6 átomos de C, alquinilo que tiene 2-6 átomos de C, Ar o Het,

- R^5 , R^6
(CH_2)_mOH, cada uno, independientemente uno de otro, significan H, A, (CH_2)_nAr, (CH_2)_mOAr, (CH_2)_mOA o
- R^5 y R^6 juntos también significan alquileo que tienen 2, 3, 4 o 5 átomos de C, en el que un grupo CH_2 puede estar reemplazado por O, NH o NA y/o en los que 1 átomo de H puede ser reemplazado por OH,
- 5 Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, OA, OH, COOH, COOA, CN, NH_2 , NHA, NA_2 , SO_2A y/o COA,
- Het de significa un heterociclo mono-, bi- o tricíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 1 a 4 átomos N, O y/o S, que pueden estar no sustituidos o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, OH, OA, NH_2 , (CH_2)_nAr, NHA, NA_2 , COOH, COOA y/o =O (oxígeno de carbonilo),
- 10 A significa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por F, o alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C,
- Hal significa F, Cl, Br o I,
- m significa 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y
- n representa 0, 1 o 2,
- 15 y/o una de sus sales fisiológicamente aceptables para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o seguimiento de las enfermedades que son producidas, mediadas y/o propagadas por la actividad de la proteína cinasa activada por AMP, en donde la enfermedades se seleccionan del grupo que consiste en cáncer e inflamación.
- Los inventores han demostrado sorprendentemente que los compuestos tetrahidrotriazina de fórmula (I) y sus derivados pueden aplicarse en medicamentos para enfrentarse a enfermedades relacionadas con la actividad de AMPK, especialmente con la falta de dicha actividad, es decir cáncer e inflamación. Antes de presentar esta solicitud, sólo se ha sabido que los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por procedimientos según el documento WO 2001/55122. Los compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con el síndrome de IR. Los representantes están actualmente en evaluación clínica. La presente invención pone de manifiesto una fuerte activación de AMPK en tanto que el contenido glomerular de sinaptopodina se restablece y la producción de ROS se reduce. Estos fenómenos son estimulados por el impacto de los compuestos de fórmula (I), que de esta forma pueden utilizarse también como remedio para dichos cuadros clínicos específicos tales como la hipertrofia renal y la nefropatía diabética, aunque no están incluidos en esta invención.
- 20
- 25
- Los compuestos de la invención presentan propiedades farmacológicas muy valiosas junto con una buena tolerancia. Puesto que los compuestos de tetrahidrotriazina se enfrentan a la causa fundamental de las enfermedades mediadas por AMPK, los compuestos mencionados anteriormente representan un nuevo medicamento que es muy adecuado para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el seguimiento de las enfermedades mediadas por AMPK. Además, estos compuestos de la invención proporcionan un medicamento potente contra la hipertrofia renal y la nefropatía diabética para una amplia gama de pacientes.
- 30
- Dichas actividades biológicas de los compuestos de la invención pueden determinarse mediante técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Los animales experimentales adecuados son, por ejemplo, ratones, ratas, cobayas, perros, gatos, monos o cerdos.
- 35
- En el sentido de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se definen para incluir derivados farmacéuticamente utilizables que comprenden solvatos, profármacos, tautómeros, enantiómeros, racematos y sus estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones. Se da preferencia a los solvatos y/o las sales fisiológicamente aceptables, más preferiblemente las sales fisiológicamente aceptables, aún más preferiblemente las sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables.
- 40
- Por el término "solvatos" de los derivados de tetrahidrotriazina se entiende las aducciones de moléculas de disolvente inerte en los compuestos, que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono-, dihidratos o alcóxidos.
- 45
- Por el término "profármaco" se entiende los compuestos según la invención que han sido modificados por medio de, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que se escinden rápidamente en el organismo para formar los compuestos eficaces según la invención. Estos también comprenden derivados de polímeros biodegradables de los compuestos según la invención, como se describe, por ejemplo, en *Int. J. Pharm.* 115, 61 (1995). Los compuestos de la invención pueden obtenerse liberándolos de sus derivados funcionales por solvólisis, en particular hidrólisis, o por hidrogenólisis. Asimismo, es posible que los compuestos de la invención estén en forma de cualquiera de los profármacos deseados, tales como ésteres, carbonatos, carbamatos, ureas, amidas o fosfatos, en cuyos casos se libera la forma biológicamente activa en realidad solamente a través del metabolismo. Cualquier compuesto que puede convertirse *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, compuestos de la
- 50

invención) es un profármaco dentro del alcance y espíritu de la invención. Varias formas de profármacos son bien conocidas en la técnica y están descritas (p. ej. Wermuth *et al.*, The Practice of Medicinal Chemistry 31, 671, Academic Press (1985); Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Bundgaard, A Textbook of Drug Design and Development 5, 131, Harwood Academic Publishers (1991)). Se sabe además que las sustancias químicas se convierten en el cuerpo en metabolitos que pueden en su caso asimismo provocar el efecto biológico deseado - en algunas circunstancias incluso de forma más pronunciada. Cualquier compuesto biológicamente activo que fue convertido *in vivo* por el metabolismo en cualquiera de los compuestos de la invención es un metabolito dentro del alcance y espíritu de la invención.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sus isómeros de doble enlace como isómeros E o Z puros, o en forma de mezclas de estos isómeros de doble enlace. Donde sea posible, los compuestos de la invención pueden estar en forma de tautómeros, tales como tautómeros de ceto-enol.

La fórmula (I) abarca también las formas ópticamente activas (estereoisómeros), tales como los enantiómeros. Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención, ya sea en una mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono. Por consiguiente, pueden existir en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Las mezclas pueden tener cualquier proporción de mezcla deseada de los estereoisómeros. Por ejemplo, los compuestos de la invención que tienen uno o más centros de quiralidad y que se presentan como racematos o como mezclas de diastereómeros pueden fraccionarse por métodos conocidos de por sí en sus isómeros ópticos puros, es decir, enantiómeros o diastereómeros. La separación de los compuestos de la invención puede tener lugar por separación en columna en fases quirales o no quirales o por recristalización en un disolvente, opcionalmente, ópticamente activo o con el uso de un ácido o base ópticamente activo o por modificación con un reactivo ópticamente activo tal como, por ejemplo, un alcohol ópticamente activo y posterior eliminación del radical.

La invención también contempla el uso de mezclas de los compuestos según la invención, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1.000. Estos son en especial preferiblemente mezclas de compuestos estereoisoméricos. La composición farmacéutica puede comprender también mezclas del compuesto y al menos un único derivado o mezclas de derivados, respectivamente, que pueden comprender, por ejemplo, solvatos y/o sales.

La nomenclatura empleada en la presente memoria para definir los compuestos, especialmente los compuestos según la invención, se basa, en general, en las reglas de la organización IUPAC para los compuestos químicos y especialmente los compuestos orgánicos. Los términos indicados para la explicación de los compuestos anteriores de la invención siempre, a menos que se indique expresamente de otra manera en la descripción o en las reivindicaciones, tienen los siguientes significados:

Por encima y por debajo, los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 tienen los significados indicados para la fórmula (I), a menos que se indique expresamente lo contrario.

A significa alquilo no ramificado (lineal) o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H pueden estar sustituidos por F, o alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de carbono. A preferiblemente significa metilo, además etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, más preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo. Además, A significa preferentemente alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, más preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Muy en especial preferiblemente, A significa metilo.

Alquilo cíclico (cicloalquilo) significa preferiblemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Alquenilo tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C y preferiblemente significa vinilo o propenilo.

Alquinilo tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C y preferiblemente significa $C\equiv CH$ o $C\equiv C-CH_3$.

Ar significa, por ejemplo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-terc-butil-fenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilamino-carbonil) fenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetil-amino)fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p- cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p- acetilfenil, más preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2,3-diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenil, 2-hidrox-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-

bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo. Ar en especial preferiblemente significa fenilo, hidroxifenilo o metoxifenilo.

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

Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcial o totalmente hidrogenados. Independientemente de sustituciones adicionales, Het puede pues, por ejemplo, también significar 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o 3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1, 4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1, 2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-pirano, 1, 4-dioxano, 1, 3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1, 2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, más preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxi-fenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxi-fenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o -6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 1,3-dihidroindolilo, 2-oxo-1,3-dihidroindolilo o 2-oxo-2,3-dihidro-bencimidazolilo.

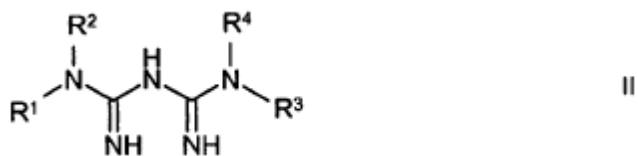
Het significa preferentemente piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, indazolilo o benzo-2,1,3-tiadiazolilo, cada uno de los cuales está insustituido o mono-, di- o trisustituido por A, COOA, Hal y/o =O (oxígeno de carbonilo).

R¹ y R² significan preferiblemente A. R³ y R⁴ significan preferiblemente H. R⁵ significa preferiblemente H. R⁶ significa preferiblemente A. Más preferiblemente, R¹ y R² significan metilo, R³ y R⁴ significan H, R⁵ representa H, y R⁶ significa metilo.

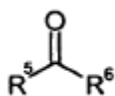
En una realización más preferible de la presente invención, el compuesto comprende 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina y/o su sal hidrocloreto. Este compuesto es un tautómero del compuesto sintetizado en el Ejemplo 1 (hidrocloreto de 4-amino-3,6-dihidro-2-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina). En una realización muy preferida de la presente invención, el compuesto comprende el enantiómero (+) 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina y/o su sal hidrocloreto.

Los derivados de triazina según la fórmula (I) y los materiales de partida para su preparación, respectivamente, se producen por métodos conocidos de por sí, como se describe en la bibliografía (por ejemplo en trabajos típicos, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), es decir, en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También se puede hacer uso de variantes que son conocidas de por sí, pero no se mencionan con mayor detalle en la presente memoria. Si se desea, los materiales de partida también se pueden formar *in situ* dejándolos en estado no aislado en la mezcla de reacción en bruto, pero inmediatamente convirtiéndolos más en el compuesto según la invención. Por otra parte, es posible llevar a cabo la reacción de manera escalonada.

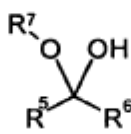
Según la patente europea EP 1 250 328 B1, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II)



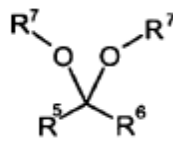
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tienen los significados indicados anteriormente,
con un compuesto de fórmula (III), (IV) o (V)



(III)



(IV)



(V)

5

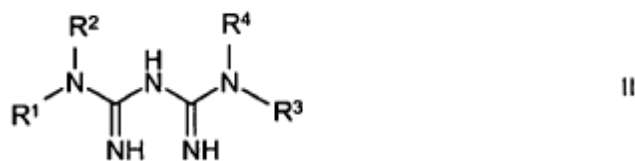
en las que

R^5 , R^6 tienen los significados indicados anteriormente, y

10 R^7 es un grupo metilo o etilo,

en donde la reacción se lleva a cabo en un disolvente polar (p. ej., etanol o dimetilformamida) y en presencia de un ácido orgánico (p. ej. ácido alcanforsulfónico) o inorgánico (p. ej., ácido clorhídrico).

Se prefiere, sin embargo, que los compuestos de fórmula (I) se prepararen por un procedimiento, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II)

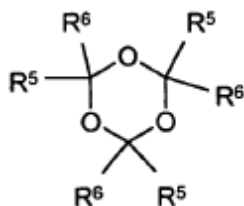


15

en la que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 tienen los significados indicados anteriormente,

con un compuesto de la fórmula (VI)



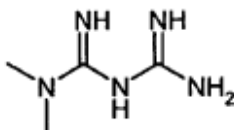
III

en la que

R⁵, R⁶ tienen los significados indicados anteriormente.

Sorprendentemente, las investigaciones a lo largo de la síntesis de derivados de dihidro-1,3,5-triazinamina demostraron que los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse con un rendimiento al menos comparable o superior en comparación con la técnica anterior. Las ventajas cruciales que pueden mencionarse aquí son un tiempo de reacción considerablemente más corto y menos productos de desecho. Por consiguiente, esto también significa considerablemente menor consumo de energía. Una molécula de agua se libera en el procedimiento descrito en la presente memoria por molécula de compuesto de fórmula (I) formada. En el procedimiento de la técnica anterior, por cada molécula de compuesto de la fórmula (I) formada se liberan dos moléculas de alcohol.

La metformina como material de partida preferido tiene la estructura:



Los compuestos que tienen la fórmula general (II) son biguanidas, cuya síntesis la domina el experto normal en la técnica. Se citan a modo de ejemplo algunas publicaciones en las que se describe la síntesis de dichos compuestos (FR 1 537 604; FR 2 132 396; Slotta y Tschesche, *Ber.* 62b, 1398 (1929);. Shapiro *et al.*, *J. Org. Chem.* 81, 3725, 3728, 4636 (1959)).

La reacción de los compuestos de las fórmulas (II) y (VI) procede preferiblemente en un disolvente polar adecuado, p. ej. alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, isobutanol o terc-butanol; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol, tales como éter monometílico o monoetílico de etilenglicol, éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO); ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes. Se da preferencia particular al isobutanol, además el etanol y el isopropanol.

Dependiendo de las condiciones usadas, el tiempo de reacción está comprendido entre unos pocos minutos y 14 días, en especial preferiblemente entre 3 y 12 horas. La temperatura de reacción está comprendida entre aproximadamente 50°C y 150°C, normalmente entre 90°C y 120°C.

Dichos compuestos según la invención pueden utilizarse en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden proceder de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos por procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la invención se preparan en su mayor parte por métodos convencionales.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un ácido orgánico o inorgánico. Por lo tanto, es posible utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido sulfúrico, ácido nítrico, hidrácidos halogenados, tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos fosfóricos, tales como ácido ortofosfórico, ácido sulfámico, además ácidos orgánicos, en especial, ácidos alifáticos, alicíclicos, arilalifáticos, aromáticos o heterocíclicos carboxílicos mono- o polibásicos, ácidos sulfónicos o sulfúricos, por ejemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metan- o etansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácidos naftalenmono- y disulfónico, ácido laurilsulfúrico. También son adecuadas y preferidas las resinas de intercambio iónico catiónicas ácidas, tales como las resinas Dowex® o Amberlyst® disponibles en el mercado. Se da más preferencia al ácido p-toluensulfónico, además al ácido clorhídrico, ácido metansulfónico, ácido sulfúrico o ácido alcanforsulfónico, o a las resinas intercambiadoras de iones catiónicas ácidas, por ejemplo Dowex® 50, Amberlyst® 15 o Dowex® DR-2030. Aún más preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en presencia de ácido p-toluensulfónico o de una resina de intercambio iónico catiónica ácida.

Una base de la fórmula (I) también puede convertirse en la sal de adición de ácido asociada utilizando un ácido, por ejemplo por reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido en un disolvente inerte, tal como etanol, con posterior evaporación. Los ácidos especialmente adecuados para esta reacción son los que dan sales fisiológicamente aceptables. Por lo tanto, es posible utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo los anteriormente citados. Las sales con ácidos fisiológicamente inaceptables, por ejemplo picratos, se pueden utilizar para el aislamiento y/o purificación de los compuestos de fórmula (I).

Con respecto a lo que se ha indicado anteriormente, se puede observar que las expresiones "sal farmacéuticamente aceptable" y "sal fisiológicamente aceptable", que se utilizan indistintamente en la presente memoria, en el presente contexto se interpreta que significan un principio activo que comprende un compuesto según la invención en forma de una de sus sales, en particular, si esta forma de sal comunica propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o de cualquier otra forma salina del principio activo utilizado antes. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proporcionar este principio activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes e incluso puede tener una influencia positiva en la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

En un aspecto muy preferido de la presente invención, el compuesto comprende hidrocloreto de 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina. En otra realización muy preferida de la presente invención, el compuesto comprende la sal enantiomérica hidrocloreto de (+) 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina.

Los compuestos anteriores de tetrahidrotriazina y/o sus derivados según la invención, pueden emplearse en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o en el seguimiento de las enfermedades específicas que son producidas, mediadas y/o propagadas por la actividad de AMPK, opcionalmente con excipientes y/o adyuvantes. En el sentido de la invención, un "adyuvante" significa cada una de las sustancias que permite, intensifica o modifica una respuesta específica contra los principios activos de la invención si se administran simultánea, al mismo tiempo o sucesivamente. Los adyuvantes conocidos para soluciones inyectables son, por ejemplo, las composiciones de aluminio, tales como hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, saponinas, tales como QS21, muramildipéptido o muramitripéptido, proteínas, tales como interferón gamma o TNF, M59, escualeno o polioles. En el sentido de la invención, el término "adyuvante" también comprende las expresiones "excipiente" y "vehículo farmacéuticamente aceptable", que significan cualquier disolvente, medio dispersante, retardantes de absorción, etc., que no producen una acción adversa de dispersión, por ejemplo, una reacción alérgica, en personas o animales. Por consiguiente, la invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) como se define a lo largo de la presente memoria y/o de una de sus sales fisiológicamente aceptables, junto con adyuvantes farmacéuticamente tolerables, para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el seguimiento de las enfermedades que son producidas, mediadas y/o propagadas por la actividad de la proteína cinasa activada por AMP, en donde las enfermedades se seleccionan del grupo que consiste en cáncer e inflamación.

Un "medicamento", una "composición farmacéutica" o una "formulación farmacéutica" en el sentido de esta descripción es cualquier agente en el campo de la medicina, que comprende uno o más compuestos de tetrahidrotriazina de la invención o una de sus preparaciones y puede emplearse en profilaxis, tratamiento, seguimiento o tratamiento posoperatorio de pacientes que sufren enfermedades, que están relacionadas con la actividad de AMPK, de tal manera que podría demostrarse una modificación patógena de su estado general o del estado de regiones específicas del organismo al menos temporalmente.

Además, los principios activos se pueden administrar solos o en combinación aún con otros tratamientos. Un efecto sinérgico puede lograrse utilizando más de un compuesto en la composición farmacéutica, es decir, el compuesto de fórmula (I) se combina con al menos otro agente como principio activo, que es o bien otro compuesto de fórmula (I) o un compuesto de diferente andamiaje estructural. En una realización preferida de la presente invención, el principio activo de fórmula (I) se combina con al menos otro principio activo, más preferiblemente un inhibidor de ACE, antagonista de AT1, un diurético, en especial, un diurético con acción sobre el asa de Henle, inhibidor de HMG-CoA reductasa y/o fármacos con salicilato, siendo lo más preferible un inhibidor de ACE o el antagonista de AT1 en combinación con un diurético con acción sobre el asa de Henle y/o estatinas y/o aspirina.

Los principios activos pueden administrarse bien simultánea o sucesivamente, preferiblemente en forma de composiciones farmacéuticas por separado, una que comprende el compuesto de fórmula (I) en un vehículo farmacéuticamente aceptable, la otra que comprende otro compuesto de fórmula (I) u otro compuesto de diferente andamiaje estructural en un vehículo farmacéuticamente aceptable. No se excluye, sin embargo, que todos los principios activos pueden combinarse en la misma composición farmacéutica y administrarse, especialmente si los principios activos son compuestos de fórmula (I). En el contexto de la presente invención, las expresiones "combinación farmacéutica" y "administración combinada" se refiere a uno u otro de estos aspectos.

Más detalladamente, "administración combinada" significa, para el objeto de la presente invención, combinaciones fijas y, en especial, libres, es decir, el compuesto de fórmula (I) y otro principio activo están presentes juntos en una dosis individual, o dicho compuesto y dicho principio, que están presentes en dosis individuales separadas, se administran en sucesión directa o en un intervalo de tiempo relativamente largo; un intervalo de tiempo relativamente grande significa un espacio de tiempo de hasta un máximo de 24 horas. Una "dosis individual" significa, en particular, una formulación medicinal en el que se consigue la liberación del o de los principio(s) activo(s) con el menor número de problemas posible. Esto incluye, en especial, comprimidos, comprimidos o píldoras recubiertos, microcomprimidos en cápsulas y soluciones estando ventajosamente diseñada la formulación de tal manera que los

dos componentes del principio activo se liberan, o se ponen a disposición eficazmente para el cuerpo, de tal manera que se consigue un perfil óptimo de principio activo, y por lo tanto del perfil de acción.

Para la administración simultánea como composición fija, es decir, siendo una única formulación farmacéutica con ambos ingredientes, se prepara, por ejemplo, como solución inyectable o en infusión, o su forma liofilizada, que se llena en ampollas. La composición fija de la forma liofilizada garantiza una manipulación sencilla y segura. Se disuelve en la ampolla añadiendo un agente inyectable farmacéutico ordinario y se administra por vía intravenosa. La solución de redisolución puede formar parte del paquete de combinación. Para su uso como dosis individuales separadas, éstas están preferentemente disponibles en un solo paquete y, o bien se mezclan antes de la administración o se administran sucesivamente. Por ejemplo, las dos dosis individuales se embanan juntas en envases blíster que están diseñados con respecto a la disposición relativa de las dos dosis individuales con respecto una de la otra, la inscripción y/o coloración de una manera conocida de por sí de forma que los tiempos para tomar los componentes individuales (régimen de dosificación) de las dos dosis individuales son evidentes para un paciente. Esta combinación libre es de utilidad por asignar individualmente cantidades eficaces de los principios activos para el paciente. Otra posibilidad es la provisión de preparaciones individuales de dicho compuesto y dicho otro principio activo, es decir, ser medicamentos independientes. Las preparaciones individuales se convierten para contener las cantidades requeridas de ingrediente para la combinación. Se dan instrucciones correspondientes en el prospecto del envase relativas a la administración combinada del respectivo medicamento.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración por cualquier método adecuado deseado, por ejemplo por métodos oral (incluido bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluido bucal, sublingual o transdérmico), vaginal o parenteral (incluido subcutáneo, intramuscular, intravenoso o intradérmico). Dichas formulaciones pueden prepararse utilizando los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, por combinación de los principios activos con el/los excipiente(s) o adyuvante(s). Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden formularse tal como para administrarse al paciente por una única vía (por ejemplo, por inyección) o por diferentes vías (por ejemplo por vía oral para el compuesto de fórmula (I) y por inyección para otro principio activo).

La composición farmacéutica de la invención se produce de una manera conocida usando excipientes, diluyentes y/o aditivos comunes sólidos o líquidos y adyuvantes habituales para la ingeniería farmacéutica y con una dosis apropiada. La cantidad de material excipiente que se combina con el/los principio(s) activo(s) para producir una sola formulación varía dependiendo del anfitrión tratado y del modo concreto de administración. Los excipientes adecuados comprenden sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para las diferentes vías de administración, tales como intestinal (p. ej. oral), la aplicación parenteral o tópica, y que no reaccionan con los compuestos de tetrahidrotriazina de la invención o sus sales. Ejemplos de excipientes adecuados son el agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono, tal como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y vaselina.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden administrarse como unidades separadas, tales como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos en espuma; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. Así, por ejemplo, en el caso de la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, los principios activos pueden combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando los compuestos de fórmula (I) a un tamaño fino adecuado y mezclándolos con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar, tal como, por ejemplo, un hidrato de carbono comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Un saborizante, conservante, dispersante y colorante pueden estar presentes igualmente. Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo como se describe anteriormente y rellenando con ella carcasas de gelatina. Los fluidificantes y lubricantes, p. ej. ácido silícico muy dispersado, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, se pueden añadir a la mezcla de polvo antes de la operación de llenado. Un disgregante o disolvente, tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, puede añadirse asimismo con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después que se ha tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, aglutinantes, lubricantes y disgregadores, así como colorantes pueden incorporarse asimismo en la mezcla. Los aglutinantes adecuados comprenden almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes preparados a partir de maíz, caucho natural y sintético, tales como, por ejemplo, goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formulaciones comprenden oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes comprenden, sin estar restringidos a ellos, almidón, metilcelulosa, agar-agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulación o prensando en seco la mezcla, añadiendo un lubricante y un disgregante y prensando la mezcla entera para dar comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando los principios activos, especialmente los compuestos, triturados de una manera adecuada con un diluyente o una base, como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polividona, un retardante de

- disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo se puede granular humedeciendo con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y prensándolo a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la
- 5 mezcla de polvo se puede pasar a través de una máquina de formación de comprimidos, que da grumos de forma no uniforme, que se rompen para formar gránulos. Los gránulos pueden lubricarse mediante adición de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral con el fin de evitar que se peguen a los moldes de fundición de comprimidos. La mezcla lubricada se prensa a continuación para dar comprimidos. Los principios activos según la invención también se pueden combinar con un excipiente inerte suelto y a continuación se prensan directamente
- 10 para dar comprimidos sin llevar a cabo la granulación o etapas de prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa selladora de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos con el fin de ser capaces de diferenciar entre diferentes dosis individuales.
- Pueden prepararse líquidos orales, tales como, por ejemplo, solución, jarabes y elixires, en forma de dosis
- 15 individuales de modo que una cantidad dada contenga una cantidad preespecificada de los principios activos. Los jarabes pueden prepararse disolviendo los principios activos en una solución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan utilizando un vehículo alcohólico atóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión de los principios activos, especialmente los compuestos, en un vehículo atóxico. Pueden añadirse asimismo disolventes y emulsionantes, tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, tales como, por ejemplo, aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.
- 20 Las formulaciones en dosis individuales para administración oral, si se desea, pueden encapsularse en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal manera que la liberación se prolonga o retarda, tal como, por ejemplo, por revestimiento o incrustación de material en partículas en polímeros, cera y similares.
- 25 Los compuestos según la invención y las sales, solvatos y uno de sus derivados fisiológicamente funcionales pueden administrarse en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilaminares, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- Los compuestos según la invención también pueden fusionarse o formar complejos con otra molécula que estimula
- 30 el transporte dirigido hacia el destino, la incorporación y/o distribución dentro de los dianocitos. Los compuestos según la invención y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también pueden administrarse utilizando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse a polímeros solubles como vehículos de medicamentos específicos. Dichos polímeros pueden incluir polividona, copolímeros de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxiethylaspartamidofenol u óxido de polietileno polilisina, sustituido por radicales de palmitoilo. Los compuestos
- 35 además pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para conseguir la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo ácido poliláctico, poli-epsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.
- 40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden administrarse como emplastos independientes para contacto prolongado, íntimo con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, los principios activos pueden administrarse en la escayola por iontoforesis, como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research* 3, 318 (1986).
- Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas,
- 45 suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites. Para el tratamiento de los ojos u otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como pomada tópica o crema. En el caso de la formulación para dar una pomada, los principios activos pueden emplearse ya sea con una base de crema parafínica o una miscible en agua. Alternativamente, los principios activos pueden formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- 50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en los ojos incluyen colirios, en los que los principios activos se disuelven o se ponen en suspensión en un vehículo adecuado, en especial en un disolvente acuoso. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para aplicación tópica en la boca comprenden pastillas para chupar, pastillas y colutorios.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal pueden administrarse en forma de
- 55 supositorios o enemas. Para la preparación de supositorios, los principios activos se mezclan de una manera conocida de por sí con un constituyente base adecuado, tal como polietilenglicol o glicéridos semisintéticos.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en la que la sustancia portadora es un sólido, contienen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20-500 micras, que se administra de la manera en que se toma el rapé, es decir, por inhalación rápida a través de las fosas nasales desde un recipiente que contiene el polvo mantenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para la administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora comprenden soluciones de principios activos en agua o aceite. Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación comprenden polvos o nieblas en partículas finas, que pueden generarse por varios tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores. El compuesto de fórmula (I) puede administrarse por inhalación. Por ejemplo, los aerosoles y los métodos de inhalación desarrollados por Inhale Therapeutic Systems, CA, y descritos en el documento US 5.997.848 hacen posible optimizar la absorción y la reproducibilidad de la dosis administrada.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden administrarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se hace isotónica con la sangre del receptor a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis individual o múltiples por ejemplo ampollas selladas y viales, y almacenarse en estado deshidratado por congelación (liofilizado), de modo que sólo es necesario la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyectables, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

No hace falta decir que, además de los componentes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones pueden comprender también otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo concreto de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones adecuadas para administración oral pueden comprender saborizantes.

En una realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica se administra por vía oral o parenteral, más preferiblemente por vía oral o como solución inyectable para administración parenteral, más preferiblemente por vía oral. En especial, el principio activo se proporciona en una forma soluble en agua, tal como sales farmacéuticamente aceptables, que significa que incluye sales de adición tanto de ácido como de base. Además, el principio activo de la invención y una de sus sales puede liofilizarse y los liofilizados obtenidos utilizarse, por ejemplo, para producir preparaciones inyectables. Las preparaciones indicadas pueden esterilizarse y/o pueden comprender compuestos auxiliares, tales como proteínas portadoras (p. ej. albúmina sérica), lubricantes, conservantes, estabilizantes, cargas, agentes quelantes, antioxidantes, disolventes, agentes de fijación, agentes de suspensión, agentes humectantes, emulsionantes, sales (para influir en la presión osmótica), sustancias tamponantes, colorantes, aromatizantes y además una o más sustancias activas, por ejemplo una o más vitaminas. Los aditivos son bien conocidos en la técnica, y se utilizan en diversas formulaciones.

La dosis o intervalo de dosis respectivos para administración de la composición farmacéutica según la invención es suficientemente alta con el fin de conseguir el efecto profiláctico o terapéutico deseado de reducción de los síntomas de las enfermedades, que están asociadas a la actividad de AMPK, como se expone a continuación. Debe entenderse que el nivel de dosis específico, frecuencia y período de administración para cualquier persona en particular dependerán de una variedad de factores incluidos la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la alimentación, el tiempo y la vía de administración, la frecuencia de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de una determinada enfermedad a la que se aplica el tratamiento específico. Utilizando medios y métodos bien conocidos, un experto en la técnica puede determinar la dosis exacta como una cuestión de experimentación rutinaria.

Las expresiones "cantidad eficaz" o "dosis eficaz" o "dosis" se utilizan indistintamente en la presente y significan una cantidad del compuesto farmacéutico que tiene un efecto profiláctico o terapéutico relevante en una enfermedad o estados patológicos, es decir, que produce una respuesta biológica o médica que se busca o se desea en un tejido, sistema, animal o persona, por ejemplo, por un investigador o médico. Un "efecto profiláctico" reduce la probabilidad de desarrollar una enfermedad o incluso evita la aparición de una enfermedad. Un "efecto terapéuticamente relevante" alivia en cierta medida uno o más síntomas de una enfermedad o vuelve a la normalidad parcial o totalmente uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos relacionados con la enfermedad o estados patológicos o causantes de los mismos. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" indica una cantidad que, en comparación con un paciente correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene las siguientes consecuencias: mejoría con el tratamiento, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, afección, dolencia, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en el avance de una enfermedad, dolencia o trastorno. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también comprende las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de dosis individuales que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por dosis individual. La concentración del principio activo profiláctica o

terapéuticamente en la formulación puede variar desde aproximadamente 0,1 hasta 100% en peso. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administran en dosis de aproximadamente 0,02 a 1,000 mg, más preferiblemente entre 0,5 y 700 mg. Es incluso más preferido que la dosis individual del compuesto de fórmula (I) comprende de 1 a 200 mg de dicho compuesto.

5 Aunque una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la invención tiene que ser determinada en última instancia por el médico o veterinario considerando una serie de factores (p. ej. la edad y el peso del animal, la afección exacta que requiere tratamiento, la gravedad de la afección, la naturaleza de la formulación y el método de administración), una cantidad eficaz de un compuesto según la invención para el tratamiento de enfermedades
10 mediadas por AMPK, especialmente la hipertrofia renal y/o la nefropatía diabética, está comprendida generalmente en el intervalo desde 0,02 hasta 200 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y, especialmente por lo general en el intervalo desde 12,5 hasta 150 mg/kg de peso corporal al día, más preferiblemente desde 25 hasta 100 mg/kg al día, aún más preferiblemente desde 40 hasta 60 mg/kg al día, muy preferiblemente 50 mg/kg al día. Por lo tanto, la cantidad diaria real para un mamífero adulto de 70 kg está comprendida por lo general entre 1,4 y 14,000 mg, en donde esta cantidad puede administrarse como una dosis individual al día o por lo general en una serie de
15 dosis parciales (tal como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) al día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de uno de sus derivados fisiológicamente funcionales puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto según la invención de por sí. Se puede suponer que dosis similares son adecuadas para el tratamiento de otras afecciones como se ha mencionado en la memoria.

El tratamiento descrito en la presente memoria puede emplearse en medicina humana y veterinaria. Según la
20 invención, los compuestos de fórmula (I) y/o una de sus sales fisiológicamente aceptables son adecuados para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el seguimiento de enfermedades que están asociadas a la actividad de AMPK. En la presente memoria, los compuestos se pueden administrar antes o después de una aparición de la enfermedad una vez o varias veces en calidad de tratamiento. Los productos médicos mencionados anteriormente de empleo en la invención se utilizan particularmente para el tratamiento terapéutico. El seguimiento se considera
25 como un tipo de tratamiento, en donde los compuestos se administran preferiblemente en intervalos diferentes, p. ej. para reforzar la respuesta y erradicar completamente los patógenos y/o síntomas de enfermedades relacionadas con AMPK. O bien se puede aplicar la composición idéntica o diferentes composiciones. El medicamento se puede usar también para reducir la probabilidad de desarrollar una enfermedad o incluso prevenir el inicio de enfermedades asociadas a la actividad de AMPK por adelantado o para tratar la aparición y continuación de los síntomas. En el
30 sentido de la invención, el tratamiento profiláctico es aconsejable si el paciente posee alguna condiciones previas para los estados fisiológicas o patológicos mencionados anteriormente, tales como una disposición familiar, un defecto genético, o una enfermedad previamente pasada.

Las enfermedades que tienen que ver con la aplicación de los compuestos de fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en cáncer e inflamación. Aunque no están incluidos en esta invención, dichos compuestos pueden
35 utilizar también en el tratamiento de la diabetes, prediabetes, hiperglucemia, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, obesidad, hipertrofia renal, insuficiencia renal, nefropatía diabética, neuropatía, retinopatía diabética, enfermedad cardiovascular y enfermedad de Alzheimer. Los compuestos de tetrahidrotriazina de la invención son también útiles para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el seguimiento de estados fisiológicos o terapéuticos de envejecimiento.

40 La resistencia a la insulina se ha convertido en una condición muy frecuente en la población en general, con enormes consecuencias para el sistema de salud pública. Se define como la respuesta reducida, inadecuada del cuerpo a las acciones normales de insulina. La resistencia a la insulina es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular y de la diabetes mellitus tipo II (T2DM). La diabetes es una enfermedad crónica con muchas manifestaciones patológicas. Está acompañada de trastornos del metabolismo de lípidos y
45 azúcares, así como de trastornos circulatorios. Además, la resistencia a la insulina está asociada a una variedad de factores de riesgo cardiovasculares (p. ej. trastornos de obesidad, dislipidemia, hipertensión y coagulación de la sangre) que cuando se presentan conjuntamente se conoce como síndrome metabólico o síndrome X. Por lo tanto, el síndrome de resistencia a la insulina (síndrome X) se caracteriza especialmente por una reducción en la acción de insulina (*Presse Medicale* 26, 671 (1997)) e interviene en muchos estados patológicos como se mencionó
50 anteriormente, en particular en la diabetes, más concretamente en la diabetes no dependiente de insulina, pero, además determinadas complicaciones macro-vasculares o complicaciones micro-vasculares. Existen considerables pruebas actualmente de que la resistencia a la insulina puede ser el factor etiológico unificador subyacente al síndrome metabólico (Turner y Hellerstein, *Curr. Opin. Drug Discovery & Develop* 8, 115 (2005)).

La indicación médica "hipertrofia" es el aumento del tamaño de un órgano o en una zona seleccionada del
55 tejido. Debe distinguirse de la hiperplasia que se produce debido a la división celular que aumenta el número de células, mientras que su tamaño se mantiene igual, en tanto que la hipertrofia se produce debido a un aumento en el tamaño de las células mientras que el número se mantiene igual. La hipertrofia renal se considerará en particular conjuntamente con la diabetes, es decir, inducida por ésta, tal como las primeras etapas de la diabetes deficiente en insulina, p. ej. diabetes mellitus insulino dependiente (DMID).

La nefropatía diabética se refiere a las enfermedades del riñón y de la función renal, que se producen principalmente sin inflamación. El subtipo desafiante considerado en la presente memoria viene reflejado por la nefropatía diabética (nephropatia diabetica), que también se conoce como síndrome de Kimmelstiel-Wilson y glomerulonefritis intercapilar. La nefropatía diabética es la causa más frecuente de la etapa final en una enfermedad renal. Es una enfermedad renal progresiva producida por angiopatía de los capilares en los glomérulos renales, y se caracteriza por el síndrome nefrótico y glomeruloesclerosis nodular. Se debe a la diabetes mellitus de larga duración, y es una de las causas principales de diálisis en muchos países occidentales. Con más detalle, la pérdida de podocitos es un fenómeno precoz que desencadena el inicio de lesiones glomerulares. El aumento de la apoptosis de podocitos es precedido por aumentos en la proteinuria, zonas glomerular media y mesangial, así como por una caída en la densidad glomerular y el contenido de sinaptopodina. La producción de ROS inducida por la hiperglucemia también podría estar implicada en la apoptosis y el agotamiento de los podocitos.

Los compuestos de fórmula (I) como se define según la invención y/o sus sales fisiológicamente aceptables son útiles para la activación de AMPK. En el sentido de la invención, "actividad" es una función o conjunto de funciones realizadas por AMPK en un contexto biológico, es decir, dentro de una célula. "Activación" se refiere a valores de los parámetros que exceden lectura inicial, dentro de un intervalo estadístico normal producidos por el método de medición y el hecho de estar implicado un organismo vivo. El aumento de actividad puede estar basado en el incremento de la síntesis de AMPK, la modificación de AMPK existente o una combinación de ambos mecanismos. El rendimiento de AMPK puede aumentarse especialmente favoreciendo la síntesis en el nivel de la transcripción y/o traducción. Además, el gen AMPK o los productos génicos del mismo pueden incrementarse manipulando los componentes reguladores de la expresión de AMPK y/o las vías de transducción de señales implicados en la expresión de AMPK. Se prefiere, sin embargo, modificar la proteína AMPK existente, más concretamente aumentar la fosforilación de AMPK.

La actividad de la AMPK se aumenta preferiblemente al menos el 30%, más preferiblemente al menos se duplica, aún más preferiblemente al menos se triplica, y muy preferiblemente al menos se cuadruplica. Dicho aumento se obtiene preferiblemente si el compuesto de fórmula (I) se proporciona para administración en un intervalo de dosis de 5 a 500 mg, más preferiblemente en un intervalo de dosis de 15 a 200 mg/kg. El uso puede realizarse ya sea en modelos *in vitro* o *in vivo*.

El compuesto de fórmula (I) como se define en la presente memoria y/o una de sus sales fisiológicamente aceptables puede también utilizarse para mejorar la homeostasis de la glucosa. Como se ha expuesto anteriormente, la disminución de expresión de las enzimas gluconeogénicas reduce la producción de glucosa hepática y mejora la homeostasis general de la glucosa, y tanto la inhibición directa como la reducción de la expresión de las enzimas clave en el metabolismo de los lípidos aumenta la captación de glucosa y la oxidación de los ácidos grasos, con la consiguiente mejora de la homeostasis de la glucosa y, debido a una reducción en la acumulación de triglicéridos dentro de los miocitos, mejora la acción de la insulina.

El compuesto de fórmula (I) como se define en la presente memoria y/o una de sus sales fisiológicamente aceptables puede utilizarse además para disminuir la podocitopatía. Los podocitos son células del epitelio visceral en los riñones, que forman un componente crucial de la barrera de filtración glomerular. Su contribución es la selectividad por tamaños, y mantienen una superficie de filtración masiva. El término "podocitopatía" se refiere a la disfunción de dicho podocitos, que se traduce en un aumento de proteinuria, producción de ROS y/o contenido reducido de sinaptopodina, y culmina en la apoptosis en las células glomerulares (podocitos). Los compuestos de fórmula (I) se han puesto de manifiesto para mejorar el comportamiento podocitopático, sobre todo en los sistemas celulares de células aisladas, cultivos celulares, tejidos, órganos o mamíferos, cada uno con trastornos diabéticos, de tal manera que la tasa de apoptosis se ralentiza, disminuye o se detiene, o incluso se induce la proliferación. La expresión glomerular de sinaptopodina y/o laminina representa parámetros preferidos para evaluar la podocitopatía, en donde el cambio en uno solo o ambos parámetros indica disminución de podocitopatía de modo que la expresión glomerular de sinaptopodina se incrementa y/o la expresión glomerular de la laminina se reduce. En particular, la expresión de sinaptopodina se incrementa, preferiblemente al menos el 10%, más preferiblemente al menos el 20% y aún más preferiblemente al menos el 30%. Es preferible que la expresión glomerular de sinaptopodina se restablezca, es decir, en el mismo nivel que un sistema celular sano.

El compuesto de fórmula (I) como se define en la presente memoria y/o una de sus sales fisiológicamente aceptables puede utilizarse para disminuir la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Es preferible que la producción de ROS se reduzca al menos el 10%, más preferiblemente al menos el 20%, aún más preferiblemente al menos el 30%, y muy preferiblemente al menos el 40%.

Todas las referencias citadas en la presente memoria están incorporadas por referencia en la descripción de la invención por la presente.

Debe entenderse que esta invención no está limitada a los métodos y kits específicos descritos en la presente memoria, ya que dicho asunto puede, por supuesto, variar. Debe entenderse también que la terminología empleada en este documento es para describir solamente realizaciones específicas y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que sólo está definida por las reivindicaciones adjuntas. Tal como se emplea en este

documento, incluidas las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular de palabras tales como "un", "una" y "el", "la", "los", "las", incluyen sus correspondientes referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, p. ej., la referencia a "una sal" incluye una sola o varias sales diferentes y viceversa, y la referencia a "un método" incluye la referencia a etapas y métodos equivalentes conocidos por cualquier expertos en la técnica, y así sucesivamente. A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos empleados en la presente memoria tienen el mismo significado que cualquier expertos en la técnica a la que pertenece esta invención entiende normalmente.

Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración y no a modo de limitación. Dentro de los ejemplos, se utilizan los reactivos y tampones habituales que están exentos de actividades contaminantes (siempre que sea práctico). Los ejemplos deben interpretarse sobre todo de tal manera que no se limiten a las combinaciones de características demostradas explícitamente, pero las características ejemplificadas pueden volver a combinarse sin restricciones si se resuelve el problema técnico de la invención.

En las siguientes Figuras y Tablas, el compuesto 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina se abrevia como EMD008.

La figura 1 presenta la activación de AMPK cualitativa después del tratamiento de hepatocitos con diferentes dosis de metformina y 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina, respectivamente. La activación de AMPK en los hepatocitos se da en las imágenes de electroforesis en gel. El diagrama complementario visualiza el grado de activación de AMPK en hepatocitos cuantitativamente.

La figura 2 presenta la activación cuantitativa de AMPK después del tratamiento de las células musculares con diferentes dosis de 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina.

La Figura 3 presenta el marcaje de sinaptopodina en los glomérulos de ratas ZDF gruesas después del tratamiento con 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina y un placebo, respectivamente.

La Figura 4 presenta la producción de ROS en el hígado de rata después de la administración oral de 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina.

Ejemplo 1: Preparación de hidrocloreto de 4-amino-3,6-dihidro-2-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina

Por arriba y por abajo, todas las temperaturas se dan en °C. En los ejemplos siguientes, "preparación convencional" significa: si es necesario se añade agua, el pH, si es necesario, se ajusta a valores entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, se extrae la mezcla con acetato de etilo o diclorometano, se separan las fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora y el producto se purifica por cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización.

A) Experimento comparativo: Una mezcla de 250,2 g de hidrocloreto de metformina, 213,6 g de acetaldehído dietil acetal y 12,5 g de ácido toluen-4-sulfónico monohidratado en 500 ml de isobutanol se calentó a reflujo durante 40 horas. Se eliminó por destilación algo de disolvente. La mezcla se enfrió a 10°C, y se separó el precipitado blanco, dando 224,7 g (77,4%) de hidrocloreto de 4-amino-3,6-dihidro-2-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina.

B) Síntesis de compuestos según la invención: Una mezcla de 1002,6 g de hidrocloreto de metformina, 359,1 g de paraldehído y 51,6 g de ácido toluen-4-sulfónico monohidratado en 2.405,9 g de isobutanol se calentó a reflujo durante 6 horas. Se eliminó algo de disolvente por destilación. La mezcla se enfrió a 12°C, y se separó el precipitado blanco, dando 953,8 g (81,4%) de hidrocloreto de 4-amino-3,6-dihidro-2-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina.

C) Síntesis de compuestos según la invención: Una mezcla de 100,1 g de hidrocloreto de metformina, 36,5 g de paraldehído y 4 g de Dowex DR-2030 en 237,8 ml de isobutanol se calentó a reflujo durante 6 horas. El catalizador se filtró posteriormente, y se eliminó algo de disolvente por destilación. El resto de la solución se enfrió a 10-15°C, y el precipitado blanco se separó, dando 93,5 g (80,7%) de hidrocloreto de 4-amino-3,6-dihidro-2-dimetilamino-6-metil-1,3,5-triazina.

Ejemplo 2: Activación de AMPK

5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina presentó una activación significativa de AMPK. Esta activación se observó en células de hepatocitos (Figura 1) y en las células musculares. La metformina y 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina presentaba una activación de AMPK similar en los hepatocitos. En las células musculares, 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina aumentó significativamente la actividad de AMPK (Figura 2). Este efecto también fue dependiente de la dosis e incluso más fuerte que el efecto de la metformina.

Ejemplo 3: Contenido de la expresión de sinaptopodina

Se detectó sinaptopodina (G1D4) con un anticuerpo monoclonal IgG de ratón (n° 61094, Progen). Para cada rata, se seleccionaron al azar 40 glomérulos de cada dos secciones consecutivas. El área positiva a la sinaptopodina (G1D4) en el mesangio se midió con el microscopio automático Ariol SL-50 (Applied Imaging Int. Ltd.) secciones de escaneado a x20 (escala x/y: 1 píxel = 0,36 x 0,36 μm^2) y fijando un campo de medida circular de 2.400 μm^2 en el centro del glomérulo. El área positiva marcada de sinaptopodina (G1D4) se calculó en porcentaje de área de tejido en el campo de medida. Para cada animal, se calculó la media de 40 glomérulos. Se realizaron comparaciones estadísticas por la prueba de Whitney-Mann para datos independientes. Los datos son la media $\pm$ SEM.

G1D4 con el clon del anticuerpo reconoció podocitos diferenciados (células epiteliales viscerales glomerulares). El anticuerpo se marcó con sinaptopodina en glomérulos de ratas con buen contraste (Figura 3). En ratas ZDF gruesas a la edad de 19 semanas, la fracción glomerular de sinaptopodina se redujo en comparación con las ratas ZDF delgadas (Tabla 1). El tratamiento con metformina no tuvo ningún efecto sobre la fracción glomerular de sinaptopodina. Después del tratamiento con 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina, se aumentó moderadamente la fracción glomerular de sinaptopodina.

Tabla 1: Fracción (% de área positiva) de sinaptopodina glomerular (G1D4) en el riñón de ratas

Grupo	Fármaco	Dosis	Área positiva (%)	N	P
1 - ZDF delgadas	Placebo	Placebo	45 $\pm$ 4	11	
2 - ZDF gruesas	Placebo	Placebo	34 $\pm$ 3	11	<0,05 frente al grupo 1
5 - ZDF gruesas	Metformina	2x25 mg/kg/d p.o.	38 $\pm$ 4	12	NS frente al grupo 2
8 - ZDF gruesas	EMD 387008	2x25 mg/kg/d/d p.o.	45 $\pm$ 3	11	<0,05 frente al grupo 2

Ejemplo 4: Producción de especies reactivas de oxígeno (ROS)

Se probó la eficacia de la 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina una vez administrada (50 mg/kg/día) al agua potable de ratas Wistar en ayunas durante por lo menos 10 días. Este método era más fisiológico que la inyección subcutánea en dosis elevadas. 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina inhibió en función del tiempo la producción de ROS vinculado al flujo opuesto de electrones a través del complejo I, es decir, en presencia de succinato solo o en combinación con glutamato/malato. El efecto se observó tanto en el hígado de rata (Figura 4) como en las células endoteliales microvasculares humanas (HMEC; Tabla 2).

Tabla 2: Producción de ROS en HMEC-1 tras la administración de 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina.

H ₂ O ₂ (pmol/min/10 ⁷ células HMEC-1)						
	Glutamato + Malato (GM)		Succinato (S)		GMS	
Adiciones	Referencia	EMD008	Referencia	EMD008	Referencia	EMD008
ninguna	32,3 $\pm$ 2,4	28,4 $\pm$ 2,2	25,7 $\pm$ 3,0	14,5 $\pm$ 1,3*	22,3 $\pm$ 1,5	15,7 $\pm$ 1,4
Rotenona (Rot)	38,3 $\pm$ 3,2	37,5 $\pm$ 1,5	10,7 $\pm$ 1,8	11,4 $\pm$ 2,7	708 $\pm$ 0,9	6,9 $\pm$ 1,1
Rot + antimicina A (AA)	51 $\pm$ 4,8	51,4 $\pm$ 8,7	20,1 $\pm$ 3,3	19,1 $\pm$ 3,2	20,5 $\pm$ 1,4	18,6 $\pm$ 1,3

Ejemplo 5: Preparados farmacéuticos

A) Viales inyectables Una solución de 100 g de principio activo según la invención y 5 g de fosfato ácido disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se esteriliza por filtración, se transfiere a viales inyectables, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial inyectable contiene 5 mg de principio activo.

B) Supositorios: Una mezcla de 20 g de principio activo según la invención se fundió con 100 g de lecitina de soja y 1.400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

5 C) Solución: Se preparó una solución de 1 g de principio activo según la invención, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajustó a 6,8, y la solución se completó hasta 1 l y se esterilizó mediante irradiación. Esta solución podría utilizarse en forma de colirio.

D) Pomada: Se mezclaron 500 mg de principio activo según la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

10 E) Comprimidos: Una mezcla de 1 kg de principio activo según la invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio se prensó para obtener comprimidos de manera convencional de tal manera que cada comprimido contenía 10 mg de principio activo. Se prepararon otros comprimidos con el principio activo 5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina según las Tablas 3-8.

Tabla 3: Comprimido que contiene 87% de derivado de triazina y adyuvantes

	mg	%
5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina	200	87,0
Lactosa	10,5	4,6
Almidón	5,7	2,5
Crospovidona	5,7	2,5
Talco	7	3,0
Estearato de magnesio	1,1	0,5
Total	230	100,0

15 Tabla 4: Comprimido que contiene 43,5% de derivado de triazina y adyuvantes

	mg	%
5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina	100	43,5
Manitol	50,5	22,0
Avicel ph 102	60	26,1
Hidroxipropilcelulosa	5,7	2,5
Almidón	5,7	2,5
Talco	7	3,0
Estearato de magnesio	1,1	0,5
Total	230	100,0

Tabla 5: Comprimido que contiene 21,7% de derivado de triazina y adyuvantes

	mg	%
5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina	50	21,7
Manitol	80,5	35,0
Avicel ph 102	80	34,8
Hidroxipropilcelulosa	5,7	2,5
Almidón	5,7	2,5
Talco	7	3,0
Estearato de magnesio	1,1	0,5
Total	230	100,0

Tabla 6: Comprimido que contiene 87% de derivado de triazina y adyuvantes

	mg	%
5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina	200	87,0
Manitol	10,5	4,6
Hidroxipropilcelulosa	5,7	2,5
Almidón	5,7	2,5
Talco	7	3,0
Estearato de magnesio	1,1	0,5
Total	230	100,0

Tabla 7: Comprimido que contiene 79,4% de derivado de triazina y adyuvantes

	mg	%
5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina	100	79,4
Lactosa	12,2	9,7
Hidroxipropilcelulosa	5,7	4,5
Talco	7	5,6
Estearato de magnesio	1,1	0,9
Total	126	100,0

Tabla 8: Comprimido que contiene 12,7% de derivado de triazina y adyuvantes

	mg	%
5,6-dihidro-4-dimetilamino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina	50	12,7
Lactosa	172,2	43,7
Avicel ph 102	152	38,6
Hidroxipropilcelulosa	7,1	1,8
Almidón glicolato sódico	11,5	2,9
Estearato de magnesio	1,2	0,3
Total	394	100

5

F) Comprimidos recubiertos: Se prensaron comprimidos de forma análoga al párrafo E) anterior y posteriormente se recubrieron de manera convencional con un revestimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

10 G) Cápsulas: 2 kg de principio activo según la invención se introdujeron en cápsulas de gelatina dura de manera convencional de tal manera que cada cápsula contenía 20 mg del principio activo.

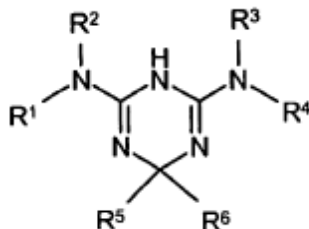
H) Ampollas: Una solución de 1 kg de principio activo según la invención en 60 l de agua bidestilada se esterilizó por filtración, se transfirió a ampollas, se liofilizó en condiciones estériles y se selló en condiciones estériles. Cada ampolla contenía 10 mg de principio activo.

15 I) Pulverizador para inhalación: Se disolvieron 14 g de principio activo según la invención en 10 l de solución isotónica de NaCl y la solución se transfirió a recipientes de aerosol disponibles en el mercado con un mecanismo de bombeo. La solución podría pulverizarse en la boca o la nariz. Una dosis de pulverización (aproximadamente 0,1 ml) corresponde a una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

20

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



I

en la que

- 5 R^1, R^2 cada uno, independientemente uno de otro, significan H o A,
 R^3, R^4 cada uno, independientemente uno de otro, significan H, A, alquienilo que tiene 2-6 átomos de C,
 alquienilo que tiene 2-6 átomos de C, Ar o Het,
 R^5, R^6 cada uno, independientemente uno de otro, significan H, A, $(CH_2)_nAr$, $(CH_2)_mOAr$, $(CH_2)_mOA$ o
 $(CH_2)_mOH$,
 10 R^5 y R^6 juntos también significan alquienilo que tienen 2, 3, 4 o 5 átomos de C, en el que un grupo CH_2 puede
 estar reemplazado por O, NH o NA y/o en los que 1 átomo de H puede ser reemplazado por OH,
 Ar significa fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales está no sustituido o mono-, di- o trisustituido
 por Hal, A, OA, OH, COOH, COOA, CN, NH_2 , NHA, NA_2 , SO_2A y/o COA,
 15 Het significa un heterociclo mono-, bi- o tricíclico saturado, insaturado o aromático que tiene 1 a 4 átomos
 de N, O y/o S, que pueden estar no sustituidos o mono-, di- o trisustituido por Hal, A, OH, OA, NH_2 ,
 $(CH_2)_nAr$, NHA, NA_2 , COOH, COOA y/o =O (oxígeno de carbonilo),
 A significa alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en el que 1-7 átomos de H
 pueden estar reemplazados por F, o alquilo cíclico que tiene 3-7 átomos de C,
 Hal significa F, Cl, Br o I,
 20 m significa 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y
 n representa 0, 1 o 2,

y/o una de sus sales fisiológicamente aceptables para uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o seguimiento de las enfermedades que son producidas, mediadas y/o propagadas por la actividad de la proteína cinasa activada por AMP, en donde la enfermedades se seleccionan del grupo que consiste en cáncer e inflamación.

- 25 2. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula (I) es 5,6-dihidro-4-dimetil-amino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina y/o su sal hidrocloreto fisiológicamente aceptable.

3. Compuesto para su uso según la reivindicación 2, en donde el compuesto de fórmula (I) es (+) 5,6-dihidro-4-dimetil-amino-2-imino-6-metil-1,3,5-triazina o su sal hidrocloreto.

- 30 4. Composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y/o de una de sus sales fisiológicamente aceptables, junto con uno o más adyuvantes farmacéuticamente tolerables, para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el seguimiento de enfermedades que son producidas, mediadas y/o propagadas por la actividad de la proteína cinasa activada por AMP, en donde las enfermedades se seleccionan del grupo que consiste en cáncer e inflamación.

- 35 5. Composición según la reivindicación 4 para su uso según la reivindicación 4, en donde el principio activo se combina con al menos otro principio activo.

6. Composición según la reivindicación 5 para su uso según la reivindicación 4, en donde el otro principio activo se selecciona de un inhibidor de ACE, antagonista de AT1, un diurético, inhibidor de HMG-CoA reductasa y/o un fármaco con salicilato.

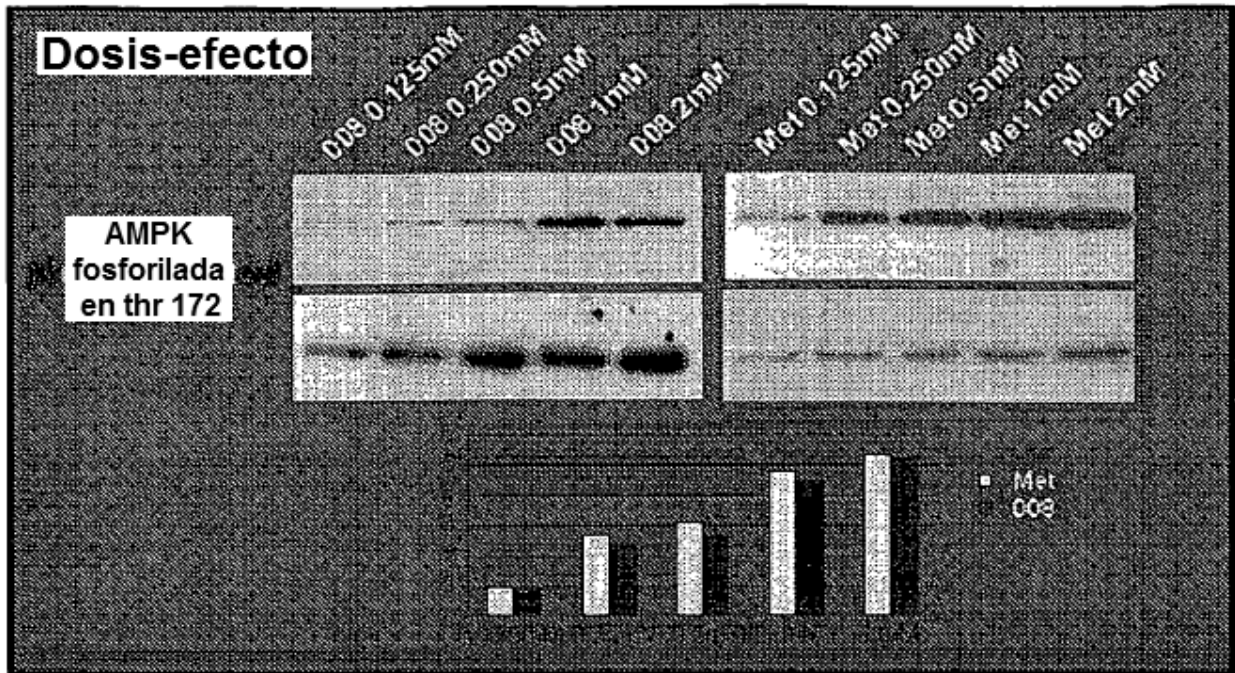


FIGURA 1

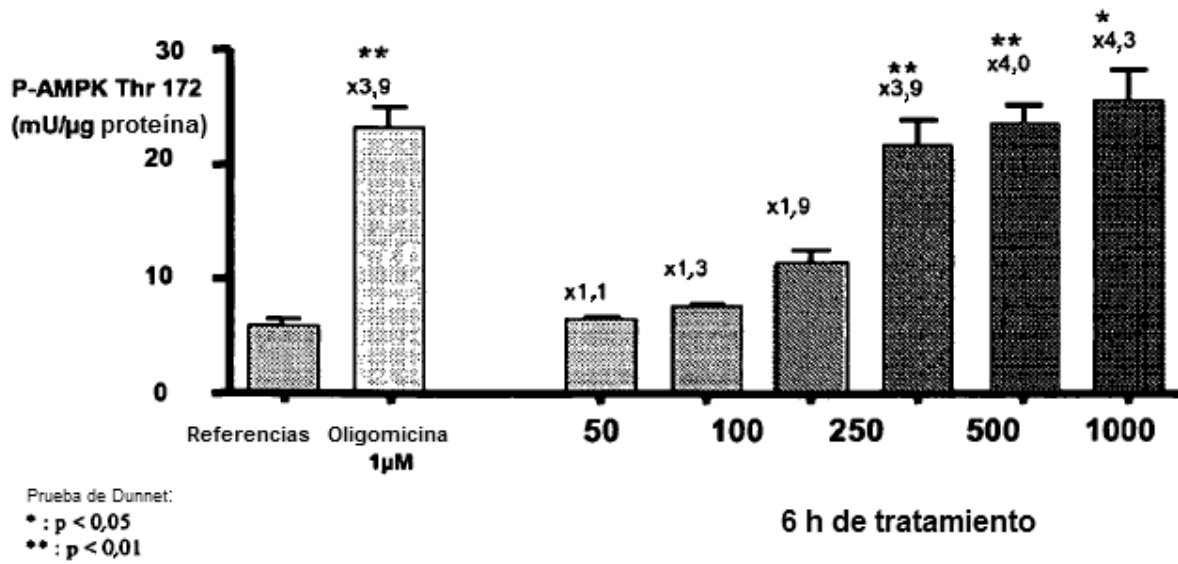


FIGURA 2

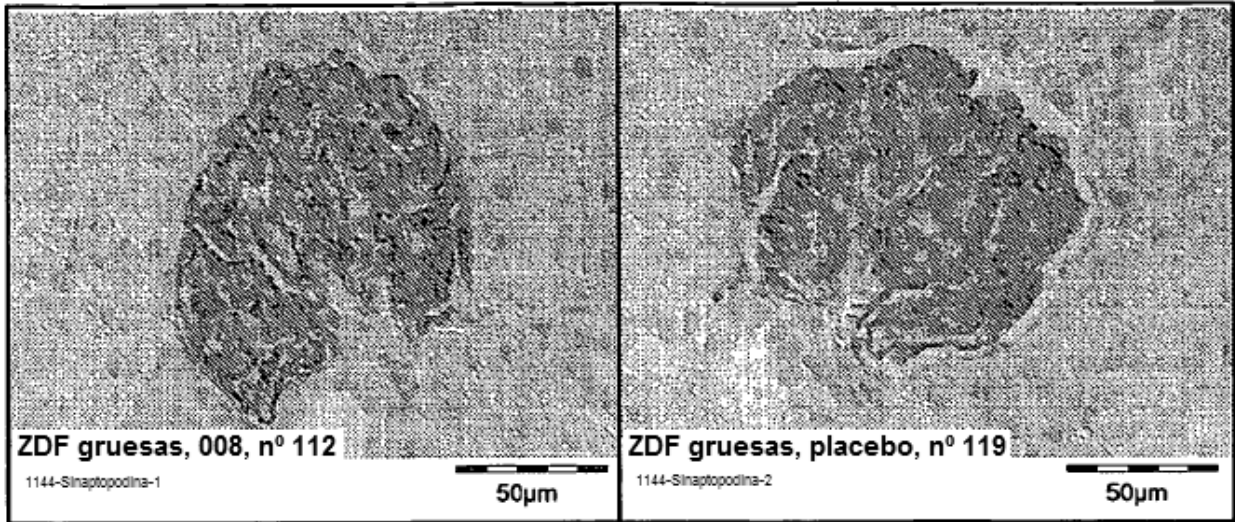


FIGURA 3

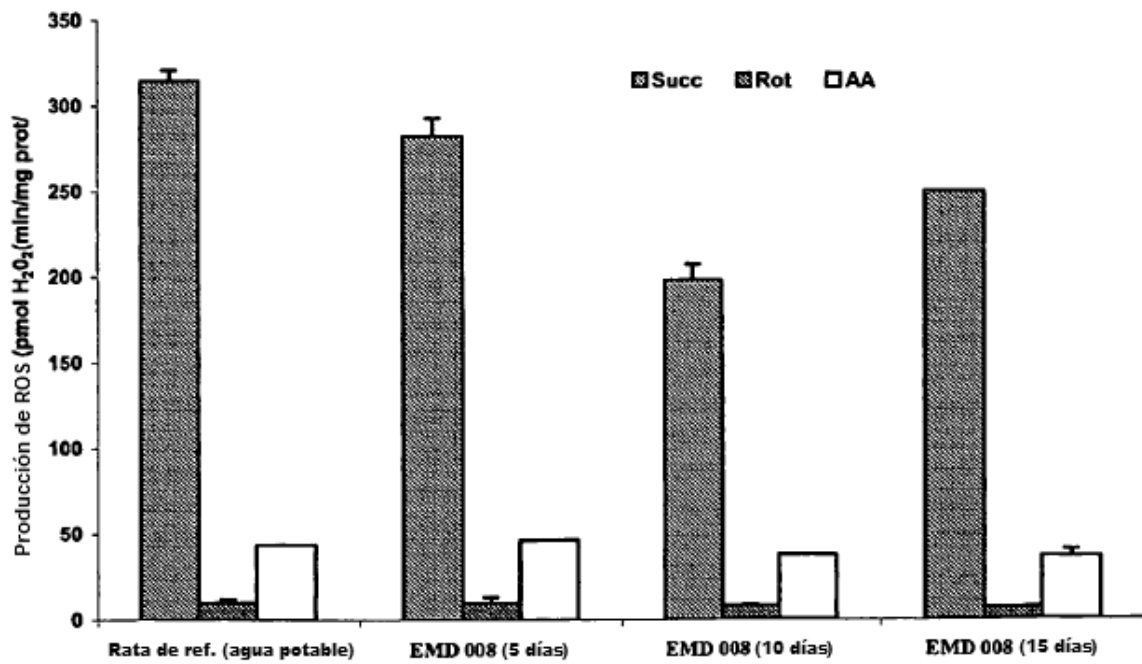


FIGURA 4